

УДК 618.145 – 007:615.838

© Коллектив авторов, 2012.

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА

О. П. Танько, М. В. В. Самойлова, С. И. Гайворонская, Л. А. Выговская

Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. – профессор Ю. С. Парашук), Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков.

CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME IN GYNECOLOGIST PRACTICE

O. P. Tanko, M. V. V. Samoylova, S. I. Gayvoronskaya, L. A. Vygovskaya

SUMMARY

In the study the mechanisms of chronic pelvic pain origin and its pathogenetic bases are discussed. Underlined the close connection between chronic pelvic pain syndrome and endometrioid disease development, the ways of pelvic pain relief in this pathology are given. In the results of conducted investigations the high effectiveness of dienogest in chronic pelvic pain syndrome connected with endometriosis is proven.

СИНДРОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ У ПРАКТИЦІ ГІНЕКОЛОГА

О. П. Танько, М. В. В. Самойлова, С. І. Гайворонська, Л. А. Виговська

РЕЗЮМЕ

В роботі розкрито механізми виникнення хронічного тазового болю, його патогенетичні засади. Підкреслено тісний зв'язок між синдромом хронічного тазового болю та розвитком ендометріюїдної хвороби, наведено шляхи полегшення тазового болю при вказаній патології. В результаті проведених досліджень доведено високу ефективність дієногесту у подоланні хронічного тазового болю при ендометріозі.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, эндометриоз, прогестины, критерии оценивания боли, качество жизни.

Необходимость лечения больного, а не болезни, предполагает знание синдромов, имеющих место в гинекологической практике.

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – часто встречающаяся проблема, на которую в США тратится от 1 до 2 миллиардов долларов ежегодно [1, 2]. Около 90% пациентов с СХТБ неоднократно проходят безуспешное лечение в гинекологических стационарах, 40% гинекологических лапароскопических вмешательств были предприняты по поводу СХТБ, но только в 60% из них была выявлена причина тазовой боли. От 10 до 20% гистерэктомий производятся в связи с СХТБ, но часто не приносят облегчения [2].

Стандартного определения СХТБ не существует, но наиболее приемлемым является следующее: хроническая тазовая боль (ХТБ) – это циклическая или нециклическая боль в нижних отделах живота, в тазу, в поясничном отделе, в ягодицах продолжительностью более 6 месяцев, которая нарушает общее состояние женщины и принуждает её обратиться за медицинской помощью [3]. При этом ХТБ наиболее часто встречается у молодых женщин репродуктивного возраста.

Рецепция острой боли эволюционно является защитным механизмом, рефлекторной реакцией на вредные стимулы. Индивидуумы с врождёнными

нарушениями болевой чувствительности имеют короткий жизненный цикл.

Острая боль возникает внезапно и длится сравнительно недолго (недели). Как правило, она возникает вследствие повреждения тканей (например, во время оперативного вмешательства). Хроническая тазовая боль длится более 6 месяцев. Однако механизм развития боли важнее, чем её длительность. Хроническая тазовая боль возникает при изменениях в центральной нервной системе (ЦНС), результатом чего может стать ощущение боли при отсутствии острого повреждения. К данным изменениям также относятся: усиление восприятия, при котором безболевые стимулы воспринимаются как болевые (аллодиния); усиление восприятия болевых стимулов (гиперальгезия).

При хронической боли происходят различные психогенные изменения, которые, с одной стороны, вызваны длительной продолжительностью болей, и, с другой стороны, пластичностью ЦНС. Хроническая боль (ХБ) подавляет иные виды чувствительности, эмоции, мыслительные процессы и реакции. Нарушения быстроедействия нервной системы и подавление физиологических функций приводят к снижению качества жизни пациенток и нарушению их трудовой деятельности [4].

Существуют важные различия между поверхностными кожными и внутренними висцеральными болями. В отличие от кожной боли висцеральные боли не имеют четкой локализации. Они могут сопровождаться значительными реакциями со стороны вегетативной нервной системы, такими, как потоотделение, изменение частоты сердечных сокращений, артериального давления и дыхательных движений. При этом может возникнуть отражённая боль, а также гипералгезия поверхностно и глубоко расположенных тканей.

Модуляция боли – передача болевого ощущения от периферических рецепторов через спинной мозг к высшим центрам головного мозга – непростой пассивный процесс передачи нервных импульсов по отдельным независимым нервным путям. Взаимосвязь между болевым стимулом и типом болевого ощущения осуществляется путём формирования определённого пути, по которому сигнал проходит через спинной мозг к головному. Модуляция болевого ощущения происходит при прохождении импульса от периферически расположенных рецепторов к коре головного мозга. Данный тип модуляции является сегментарным и контролируется с помощью нервных центров боли высокого уровня посредством основных нейромедиаторов: серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов [4].

Болевой синдром должен быть тщательно и подробно оценен. Так как боль – субъективное ощущение, анамнез заболевания играет важную роль в оценке болевого синдрома. Оценка боли включает: определение начальной и текущей тяжести ощущения боли и постоянную оценку данного показателя; при сборе анамнеза уточняют хронологию начала и прогрессии, характер, локализацию, иррадиацию боли; факторы, усиливающие и облегчающие болевые ощущения; ассоциированные симптомы; вопросы о психологическом состоянии и поведенческом статусе пациента; постоянную оценку состояния пациента и выявление изменений на фоне проводимого лечения [3, 4].

Учитывая, что боль – субъективное ощущение, она может быть измерена субъективно. Наиболее приемлемым и хорошо понимаемым методом измерения боли служит оценка болевого ощущения посредством шкалы оценки боли, при этом значение 0 баллов соответствует отсутствию болевого ощущения, а значение 10 баллов – крайней степени боли. Удобна для использования визуальная аналоговая шкала (ВАШ), которая представляет собой линию длиной 10 см с нанесёнными вышеуказанными обозначениями. Также можно использовать словесную оценочную шкалу, при этом выделяется 4 степени боли: отсутствие боли; острая боль; умеренная боль; тяжёлая боль.

Эндометриоз диагностируется у 70% пациенток с хронической тазовой болью [3] и ассоциируется с

такими симптомами, как дисменорея, диспареуния, овуляторные боли, перименопаузальные боли (в сочетании и без аномальных кровотечений), бесплодием и синдромом хронической усталости, оказывая негативное влияние на качество жизни женщины, её репродуктивное здоровье [4]. Хирургическое удаление эндометриoidных гетеротопий широко применяется как лечение «первой линии», однако даже при самой совершенной хирургической технике риск рецидива заболевания остаётся высоким и составляет 40-50% в течение первых пяти лет после хирургического вмешательства [5].

Консервативная терапия эндометриoidной болезни применяется как альтернатива хирургической или после таковой для снижения риска рецидивов заболевания.

Медикаментозная терапия эндометриоза имеет следующие цели:

- создание гипоэстрогенной гормональной среды для снижения трофики эндометриoidной ткани; агонисты ГнРГ эффективно осуществляют данный механизм действия и являются «золотым стандартом» консервативной терапии эндометриоза, однако при этом имеют негативные эффекты, вызванные эстрогенным дефицитом, включая «приливы», сухость влагалища, головную боль, снижение либидо и деминерализацию костной ткани;

- вызвать псевдодецидуализацию и атрофию; комбинированные эстроген-прогестинные и прогестин-содержащие препараты широко применяются с этой целью, хотя лишь прогестин-содержащие препараты одобрены для лечения эндометриоза; селективные модуляторы прогестероновых рецепторов также относятся к этой группе, однако находятся на стадии клинических апробаций;

- облегчение болей без применения гормональной терапии; нестероидные противовоспалительные препараты и антиоксиданты могут снижать болевые ощущения, однако не действуют на эндометриoidные очаги.

Прогестерон оказывает значительное влияние на различные функции в женском репродуктивном тракте, включая индукцию децидуализации эндометрия в течение лютеиновой фазы при подготовке к имплантации. На клеточном уровне прогестерон индуцирует дифференциацию эндометриальных стромальных клеток, подавляя при этом эстроген-стимулированную пролиферацию эпителиальных клеток [6]. Молекулярным маркером действия прогестерона является возрастание продукции эпителиального гликоделина (гликопротеина, секретируемого эндометрием в течение лютеиновой фазы) и стромального пролактина. Антиэстрогенный эффект прогестерона в эндометрии заключается в индукции синтеза 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (2HSD17D2), которая катализирует конверсию биологически активного эстрадиола в менее активный эстрон. Де-

факт выработки 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы приводит к аномально высоким уровням эстрадиола в эндометриальном очаге. У пациенток с эндометриозом снижена экспрессия генов гликоделина, что напрямую связано с наличием резистентности к прогестерону и низким уровнем экспрессии рецепторов прогестерона в эндометриальном очаге [6, 7]. В нормальной эндометрии уровень прогестероновых рецепторов прогрессивно увеличивается в течение пролиферативной фазы, достигая пика непосредственно перед овуляцией и уменьшаясь после неё. При проведении экспериментальных исследований наличие рецепторов прогестерона в эндометриальной ткани выявлено не было [8, 9, 10].

Фармакологические эффекты прогестинов включают гипозэстрогению, ановуляцию, децидуализацию и атрофию как эутопического, так и эктопического эндометрия.

Прогестины ограничивают рост эндометриальной ткани путём подавления ангиогенеза и активности матричных металлопротеиназ, которые являются посредниками тканевого отклика на эстрогены. Прогестины также демонстрируют противовоспалительные эффекты как *in vivo*, так и *in vitro*, подавляя асептическую воспалительную реакцию в эндометриальном очаге, связанную с нарушением иммунного ответа. Следовательно, прогестины действуют полипотентно на эндометриальные клетки: они модулируют митотическую активность, влияют на локальную экспрессию факторов роста или их рецепторов и активируют противовоспалительные эффекты. При продолжительном действии прогестины вызывают аменорею и ановуляцию, что является благоприятными моментами для лечения эндометриоза. Безусловно, прогестины, благодаря вышеуказанным эффектам, наиболее эффективны в купировании боли и могут применяться в длительных циклах терапии или при повторном лечении.

В течение последних 30 лет различные прогестины применялись для лечения эндометриоза, включая ципротерон ацетат, даназол, дезогестрел, дидрогестерон, левоноргестрел, медроксипрогестерон ацетат [11, 12].

Даназол – это дериват 17-альфа-этинилэтистерона без эстрогенной и с незначительной прогестагенной активностью. Даназол является андрогенным препаратом, вызывающим аменорею вследствие подавления гипоталамо-гипофизарно-оварияльной оси. В дополнение к названному, даназол может напрямую воздействовать на эндометриальные импланты, блокируя эстрогенные рецепторы и индуцируя апоптоз. Однако побочные эффекты: повышение веса, задержка жидкости, атрофия молочных желез, акне, жирная кожа, приливы и гирсутизм значительно снижают привлекательность препарата для пациенток и существенно ограничивают его применение.

Гестринон является производным 19-норстероидов с комплексным механизмом действия, включая блокирование развития фолликула и синтеза эстрадиола, тропность к андрогенным рецепторам и демонстрацию агонистических и антагонистических эффектов по отношению к рецепторам прогестерона. Гестринон при приёме 2,5 мг дважды в неделю продемонстрировал эффективность в лечении эндометриоз-ассоциированного синдрома хронической тазовой боли. Однако использование гестринона ограничено в связи с его низкой толерантностью. Неблагоприятными побочными эффектами препарата являются повышение уровня липопротеидов низкой плотности при снижении липопротеидов высокой плотности, прибавка веса, гирсутизм, себорея и акне. Медроксипрогестеронацетат (МПА) – прогестин с умеренной андрогенной активностью и минимальным воздействием на метаболизм липопротеидов. После 6 месячного применения в дозе 30 мг/день МПА продемонстрировал эффективность в снижении болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и возможность к длительному приёму. Подкожное введение МПА по эффективности купирования симптомов эндометриоза было сопоставимо с введением лейпролид ацетата при 12-месячном применении. Как и лейпролид ацетат, МПА ассоциировался с выраженными симптомами гипозэстрогении, однако чаще приводил к длительным межменструальным кровянистым выделениям.

Левоноргестрел (ЛНГ) – сильный прогестин, дериват 19-норгестостерона с андрогенным и антиэстрогенным влиянием на эндометрий. Внутриматочное введение ЛНГ вызывает трансформацию эндометрия, характеризующуюся быстрой децидуализацией. Локально в эндометрии происходят снижение активности рецепторов эстрогенов и прогестерона, усиление экспрессии рецепторов пролактина, изменение сосудистой интеграции. Внутриматочная система с ЛНГ демонстрировала положительные эффекты в лечении аденомиоза, ректовагинального эндометриоза с устранением дисменореи и хронической тазовой боли [13, 14].

Диеногест (ДНГ) – хорошо известный прогестаген, сочетающий фармакодинамические преимущества 19-норпрогестинов и производных прогестерона [11]. ДНГ оказывает достаточно сильное влияние на овариальную продукцию эстрадиола при умеренно выраженных центральных эффектах. В дозе 2 мг/сутки диеногест индуцирует ановуляцию без подавления секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Демонстрируя высокую тропность к рецепторам прогестерона, ДНГ имеет низкий аффинитет к андрогенным рецепторам и нейтрален по отношению к рецепторам эстрогенов, альдостерона и глюкокортикоидов [10, 14]. Исследования, проведенные более 10 лет назад, показали благоприятный профиль ДНГ по

отношению к сердечнососудистой системе (положительные сосудистые и метаболические эффекты), центральной нервной системе, печени, костной ткани и трофике влагалища [11, 14]. Эффективность диеногеста в лечении эндометриозной болезни

объясняется антипролиферативным эффектом по отношению к эндометриальным эпителиальным клеткам, снижением экспрессии интерлейкинов и факторов роста (рис. 1), дозозависимым подавлением ангиогенеза.

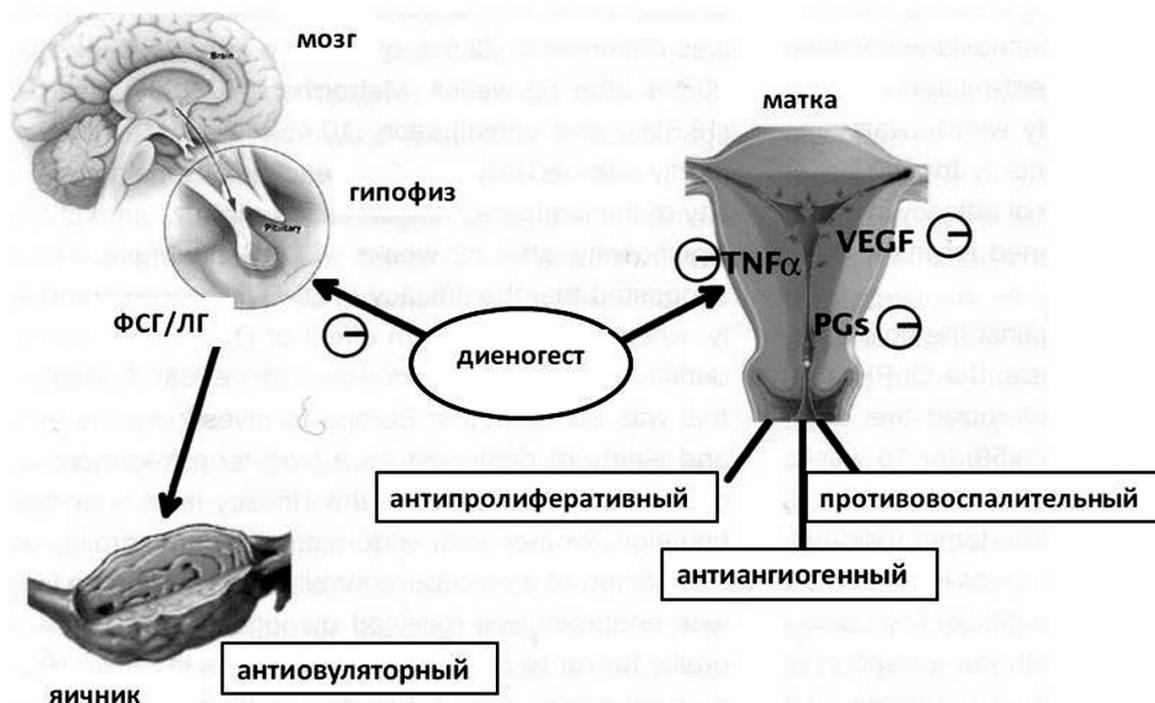


Рис. 1. Механизмы действия диеногеста на гипоталамо-гипофизо-яичниковую ось и эндометрий.

В последнее время диеногест был применен для лечения эндометриоза в Европе, Японии и Австралии. Нами были проведены сравнительные рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности и переносимости диеногеста в дозе 2 мг/сутки и прогестерона в дозе 50 мг, применяемого три раза в сутки для лечения синдрома хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились женщины в возрасте от 18 до 45 лет с гистологически подтвержденным эндометриозом I-IV стадии согласно классификации Американского общества фертильности (r-AFS, 1985). Обследовано 72 женщины, 37 из них принимали перорально диеногест в дозе 2 мг/сутки в течение 24 недель; 35 пациенток получали прогестерон по 50 мг сублингвально три раза в сутки в том же временном интервале. Женщины были сопоставимы по возрасту, весу, данным соматического и гинекологического анамнеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прием обоих препаратов ассоциировался с существенным снижением болевых ощущений по системе ВАШ. При этом изначально счёт ВАШ составлял $60,2 \pm 23,1$ мм для женщин, принимавших диеногест, и $58,4 \pm 22,3$ мм для пациенток, использовавших прогестерон. После 24 недель терапии значения визуальной аналоговой шкалы уменьшились до $12,8 \pm 15,2$ мм в группе женщин с диеногестом и до $16,7 \pm 20,0$ мм в группе женщин, получавших прогестерон. Следовательно, абсолютное снижение счёта по шкале ВАШ составило $47,4 \pm 24,1$ мм в группе пациенток, принимавших диеногест, и $38,1 \pm 23,2$ мм в группе, использовавшей для лечения прогестерон. Таким образом, показатели счёта ВАШ для группы диеногеста отличались на 9,3 мм от показателей для группы прогестерона при доверительном интервале 95%, что свидетельствовало о большей результативности применения диеногеста для купирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с эндометриозом (рис. 2).

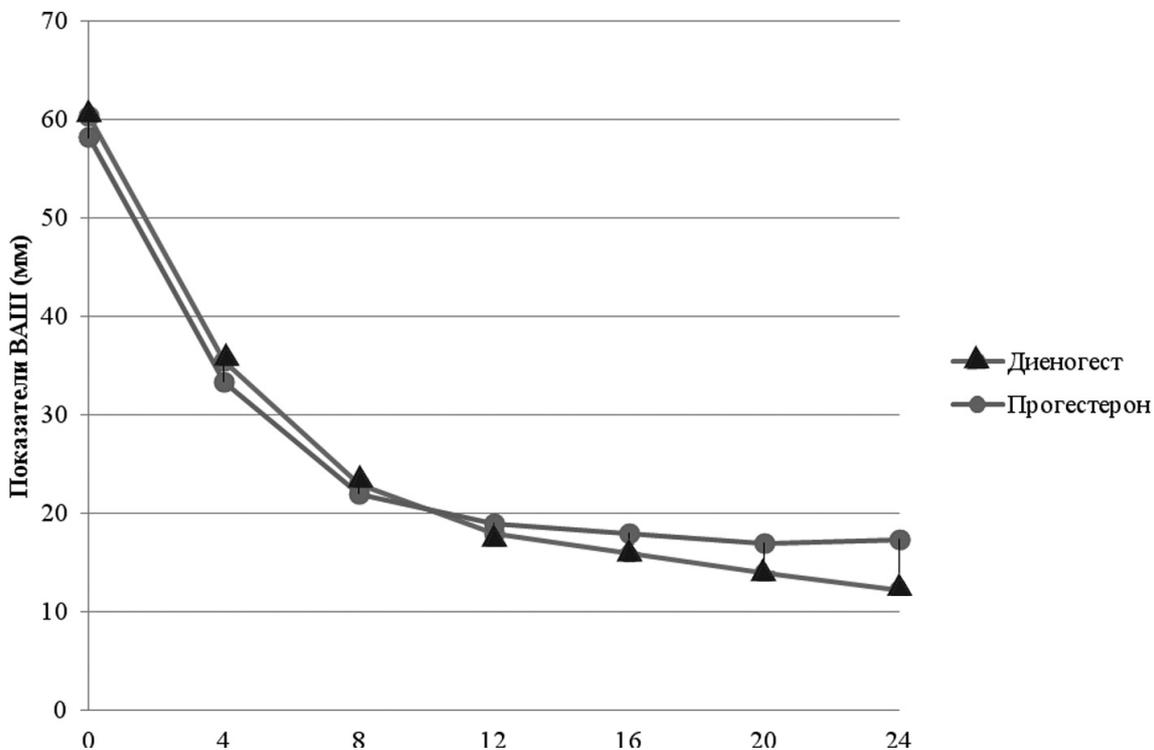


Рис. 2. Изменение интенсивности болевых ощущений согласно ВАШ.

Согласно шкале ВАШ, 97,4% женщин, принимавших диеногест, отметили существенное снижение болевых ощущений по истечению 24 недель терапии ($p < 0,001$).

Несомненно, позитивным моментом является

полное отсутствие болевых ощущений после проведения 24-недельного курса терапии у 26,2% женщин, принимавших диеногест. Для группы, пролеченной прогестероном, этот показатель составил 17,6% (рис. 3).

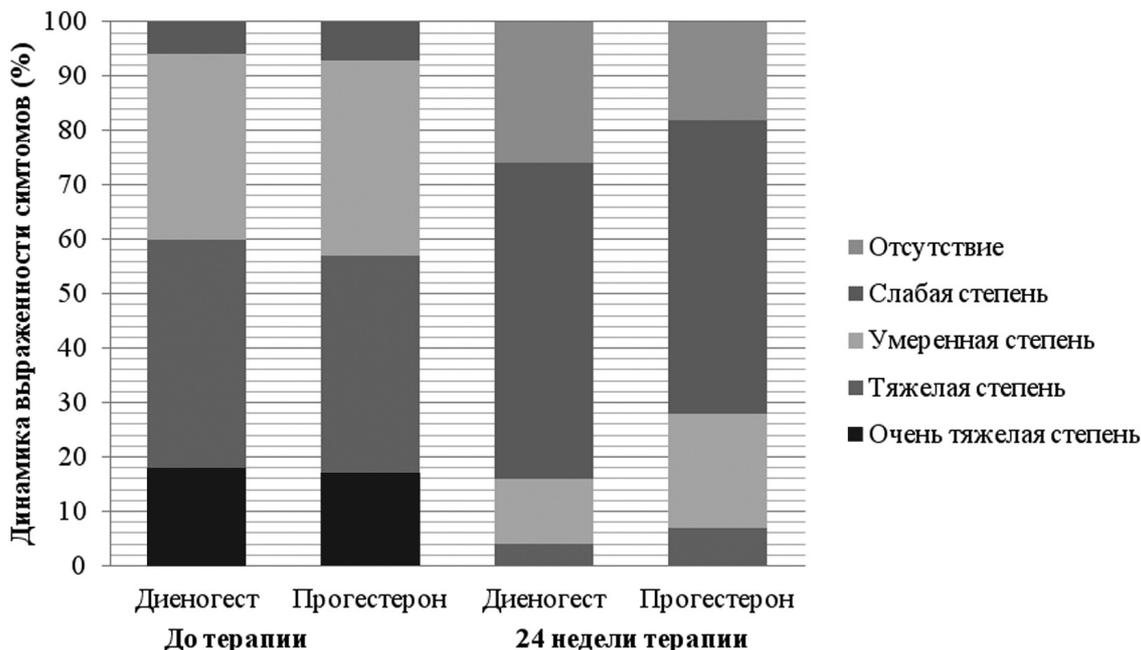


Рис. 3. Снижение интенсивности боли в процессе лечения.

Наиболее частым негативным побочным эффектом в ходе проводимой терапии для обеих групп пациенток была головная боль; в группе исследуемых, принимавших диеногест, она встречалась у 17,6%; для пациенток, использовавших прогестерон, этот показатель был существенно выше и составил 25,0%; также в этой группе чаще отмечались увеличение

веса (12,5%), депрессия (9,4%), акне (12,5%), нарушение сна (9,4%) (табл. 1).

Меньшая выраженность негативных побочных эффектов при приеме диеногеста частично объясняется отсутствием минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности и метаболической нейтральностью данного препарата.

Таблица 1

Наличие побочных эффектов на фоне терапии диеногестом и прогестероном

Показатель	Диеногест 2 мг (n=34)		Прогестерон 150 мг (n=32)
	n, %		n, %
Головная боль	6 (17,6)		8 (25,0)
Увеличение веса	1 (2,9)		4 (12,5)
Депрессия	-		3 (9,4)
Снижение либидо	-		-
Акне	2 (5,9)		4 (12,5)
Алопеция	-		-
Нарушение сна	-		3 (9,4)
Сухость влагалища	-		-
Приливы	-		-

ВЫВОДЫ

В результате проведенного рандомизированного клинического исследования с участием пациенток, страдающих эндометриозной болезнью, диеногест в дозе 2 мг/сутки с продолжительностью терапии в течение 24 недель продемонстрировал благоприятный профиль толерантности, статистически значимое снижение тазовых болей по шкале ВАШ, что позитивно влияло на качество жизни женщин, находившихся под наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

- Bettendorf B. Dysmenorrhea: contemporary perspectives / B. Bettendorf, S. Shay, F. Tu // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2008. – № 63 (9). – P. 597–603.
- Bhutta H. Y. Ovarian vein syndrome: a review / H. Y. Bhutta, S. R. Walsh, T. Y. Tang // *Int. J. Surg.* – 2009. – Vol. 156 (7). – P. 516–520.
- Chronic pelvic pain. ACOG Practice Bulletin Number 51. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 589–605.
- Hovard F. M. Chronic pelvic pain. Clinical gynecologic series: an experts view / F. M. Hovard // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 594–611.
- Giudice L. C. Clinical Practice. Endometriosis / L. C. Giudice // *N. Engl. J. Med.* – 2010, Jun 24. – Vol. 362. – P. 2389–2398.
- Guo S. V. Recurrence of endometriosis and its control / S. V. Guo // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15. – P. 441–461.
- Zeitoun K. Deficient 17 beta-hydroxysteroid dehydro genase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17 beta-estradiol / K. Zeitoun, K. Takayama, H. Sasano // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 4474–4480.
- Burney R. O. Gene expression analysis of endometriosis reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R. O. Burney, S. Talbi, A. E. Hamilton // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144. – P. 2870–2881.
- Progestogens for endometriosis: forward to the past / P. Vercellini, L. Fedele, G. Pietropaolo [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – Vol. 9. – P. 387–396.
- Danazol for pelvic pain associated with endometriosis / V. Selak, C. Farquhar, A. Prentice [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001. – Vol. 4. – CD000068.
- Berqvist A. Changes in quality of life after hormone treatment of endometriosis / A. Berqvist, T. Theorell // *Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol. 80. – P. 628–637.
- Sitruc-Ware R. New progestagens for contraceptive use / R. Sitruc-Ware // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – Vol. 12. – P. 169–178.
- Kipping C. Pharmacodynamic study of four oral dosage of dienogest / C. Kipping, I. Duijkers, T. A. Faustmann // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 181.
- Harada T. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis / T. Harada, F. Taniguchi // *Jpn. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 35. – P. 769–783.