

УДК: 618.177:515.43:616.718.19

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА С ГЕСТОДЕНОМ ЛОГЕСТА У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ

*И.В. Лахно, Е.С. Проценко, В.А. Федорищева, А.Э. Ткачев*

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина;

Харьковский городской клинический родильный дом с неонатальным стационаром

### РЕЗЮМЕ

Синдром хронических тазовых болей сопровождается эндокринными нарушениями, в основе которых лежит локальное прогестрондефицитное состояние и избыточный уровень простагландинов. Нами было обследовано 66 пациенток с синдромом хронических тазовых болей, которым проводили гистологическое исследование соскобов слизистой матки с типированием рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Также была изучена терапевтическая эффективность препарата Логест сравнительно с традиционной терапией данной патологии. Установлено, что у большинства пациенток с синдромом хронических тазовых болей эндометрий был в состоянии гиперплазии с выраженным уменьшением рецепторов к прогестерону. Нами доказано, что применение Логеста способствует более быстрому восстановлению структуры эндометрия и уменьшению болевой симптоматики, чем препараты натурального прогестерона.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром хронических тазовых болей, гиперпластические процессы эндометрия, рецепторы к прогестерону и эстрогенам, Логест

Наличие болевого синдрома у обширного контингента гинекологических больных, который невозможно связать со структурно-морфологическими изменениями репродуктивной системы, обуславливает необходимость разработки оптимальных подходов к лечению этой патологии. При этом существующие лечебные мероприятия направлены на нормализацию функционального состояния центральной нервной системы, улучшение микроциркуляции и трофических процессов в малом тазу, ликвидацию венозного застоя во внутренних женских гениталиях, восстановление количества и структуры рецепторов к половым стероидным гормонам, а также коррекцию недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла [1, 3, 4, 6]. В патогенезе синдрома хронических тазовых болей значительная роль отводится нарушениям венозного кровотока, чему нередко способствует варикозное расширение вен или тромбоз крупных вен малого таза [4, 8]. Ухудшение венозного оттока от матки сопровождается повышением ее тонуса, что усугубляет расстройства гемодинамики [4, 6, 87]. Возникающая ишемия тканей вызывает синтез и высвобождение тканевых аллогенных веществ: серотонина, гистамина, ацетилхолина, каллидина, брадикинина, ионов  $K^+$  и  $H^+$ , а также простагландинов. Повышенный уровень простагландинов в соответствии с теорией «качелей» Арпада Чапо блокирует синтез и биологические эффекты прогестерона [1, 6, 9]. Поэтому синдрому хронических тазовых болей всегда сопутствуют эндокринные нарушения в виде расстройств гормонального гомеостаза, приводящего к гиперпластическим процессам эн-

дометрия [1, 5, 6, 8]. Вызывает интерес состояние рецепторного аппарата эндометрия, а также возможности его коррекции на фоне синдрома хронических тазовых болей.

В последние годы был разработан дифференцированный подход к выбору прогестагенных препаратов для коррекции недостаточности лютеиновой фазы цикла, который определяется тропностью к специфическим прогестероновым рецепторам и взаимодействием с неспецифическими рецепторами андрогенов, эстрогенов, кортизола и альдостерона [2, 6]. Известно, что максимальным сродством к рецепторам прогестерона и отсутствием влияния на эстрогеновые, глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы обладают гонановые производные 19-нортестостерона [1, 6, 9]. Их тропность к рецепторам андрогенов обеспечивает регуляторные влияния, проявляющиеся в улучшении настроения, повышении «жизненного тонуса» и либидо у гинекологических пациенток с нарушениями психо-эмоционального статуса [5, 6].

Важной особенностью прогестагенного препарата является возможность его применения с минимальной дозой эстрогенов, с которыми связывают целый ряд осложнений использования комбинированных оральных контрацептивов. По-видимому, препарат фирмы «Шеринг» (Германия) Логест, содержащий в качестве прогестагенного компонента гестоден и всего лишь 20 мкг этинилэстрадиола может соответствовать вышеизложенным требованиям.

Целью исследования было определение уровня рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии пациенток с синдро-

мом хронических тазовых болей, а также изучение клинической эффективности препарата Логест у данной категории больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 98 пациенток, находившихся на лечении в гинекологических отделениях Харьковского городского клинического родильного дома с неонатальным стационаром, которые были поделены на несколько клинических групп. К I (контрольной) группе были отнесены 32 пациентки репродуктивного возраста без хронических тазовых болей и нарушений менструальной функции. Группа II состояла из 34 женщин с синдромом хронических тазовых болей, которые получали традиционное лечение: седативную (персен, валериана), гормональную (утрожестан по 1 капсуле 2 раза в сутки во II фазу цикла), иммуотропную («Иммунал», полибиолин, циклоферон), метаболическую терапию (актовегин в капсулах, поливитамины, хофитол в таблетках), свечи с кетопрофеном в прямую кишку, тампоны с троксевазином во влагалище. Пациенткам III группы (32 наблюдения) с синдромом хронических тазовых болей в указанном комплексе терапии вместо утрожестана назначали Логест по схеме с 1 дня менструального цикла.

Помимо общеклинического обследования всем пациенткам проводили трансвагинальное сканирование органов малого таза на аппарате «Easote Biomedica» AU4 (Италия), гистологическое исследование соскобов из полости матки, до и в динамике проводимого лечения, полученных методом цуг-биопсии в фолликулиновую или позднюю лютеиновую фазы менструального цикла, с последующим определением тканевых рецепторов к эстрадиолу прогестерону иммуногистохимическим методом. Гистохимическое исследование проводили с помощью наборов Estrogen Receptor/Progesterone Receptor Kit фирмы «DAKO Corp.» (Германия). Об уровне тканевых рецепторов судили по их экспрессии в строме и железах эндометрия.

Оценку количественных характеристик тканевых рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии приводили при микроскопии по методике Donald P. Mc Donnell [7]. Согласно этой методике уровень рецепторов оценивали по бальной шкале: слабая экспрессия - 1 балл, умеренная - 2 балла, выраженная - 3 балла.

Результаты обработаны статистически в соответствии с критерием Стьюдента. Динамику изменений состава рецепторов эндометрия в процессе лечения оценивали непараметрически по критерию Уилкоксона-

Мане-Уитни. Также оценивали уровень личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа клинических данных было установлено, что наиболее характерными жалобами у пациенток II и III клинических групп были наличие «тупых» болей в нижних отделах живота и пояснице, обильные менструации, болезненные половые сношения, плохое настроение, повышенная утомляемость. Отмечено повышение уровня личностной тревожности по Спилбергу-Ханину. Средний возраст пациенток составил  $31 \pm 0,5$  года. При объективном обследовании и ультрасонографии органов малого таза были выявлены следующие особенности обследованных пациенток с синдромом хронических тазовых болей: болезненность при пальпации верхнего подчревного сплетения (положительный синдром Савицкого), слегка увеличенная, пастозная матка, гипертрофированная, синюшная шейка матки, варикозное расширение вен таза, синюшная слизистая влагалища, обильные водянистые бели.

В ходе проведенного гистологического исследования было установлено, что у практически всех пациенток II и III клинических групп эндометрий был в состоянии гиперплазии. При этом преобладающим вариантом была активная форма железисто-кистозной гиперплазии, что составило 76% и 67% во II и III группах соответственно. Установлено достоверное снижение прогестероновых рецепторов у последних по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ ). Экспрессия эстрогенных рецепторов у пациенток с хроническими тазовыми болями была выраженной как в фолликулиновую, так и позднюю лютеиновую фазы менструального цикла. В то же самое время во II фазе цикла экспрессия рецепторов к прогестерону была, в основном, умеренная в железах и строме эндометрия. Выявленные закономерности позволяют считать, что синдрому хронических тазовых болей свойственны изменения гормонального гомеостаза эндометрия в виде локального прогестерондефицитного состояния.

Под влиянием проведенного лечения были отмечены следующие изменения структуры слизистой матки (табл.). Уже во втором цикле у пациенток III группы эндометрий по гистологической структуре соответствовал ранней фолликулиновой фазе цикла, а экспрессия эстрогенных и прогестероновых рецепторов не отличалась от контрольной группы. Во II группе нормализация циклических изменений эндометрия была отмечена

лишь к полугоду применения утрожестана. Уровень тканевых рецепторов к прогестерону по-прежнему оставался более низким по сравнению с контрольной группой. По-видимому, применение Логеста способствует возрастанию количества и нормализации структуры рецепторов стероидных гормонов в слизистой матки.

В ходе наблюдения за обследованным контингентом было отмечено, что болевой синдром уменьшался и полностью исчезал уже через месяц после начала лечения в III группе, чего не было установлено в группе сравнения. Уменьшение интенсивности тазовых болей сопровождалось в III группе снижением уровня личностной тревожности

по шкале Спилберга-Ханина. Объективно при этом нами было обнаружено исчезновение синюшности, отечности слизистой влагалища и шейки матки, уменьшение лейкореи. Этот факт демонстрирует нормализацию функционального состояния внутренних женских гениталий под влиянием лечения Логестом. Так же было отмечено уменьшение менструальной кровопотери уже в I цикле в III группе, чего не наблюдалось во II группе и к трем месяцам лечения. Необходимо отметить улучшение общего самочувствия и качества жизни у пациенток II группы, что проявлялось в повышении работоспособности, гармонизации супружеских и партнерских отношений.

Таблица  
Динамика количественного состава рецепторов к эстрогенам и прогестерону под влиянием лечения в соответствии с критериями

Клиническая группа	Абсолютный показатель экспрессии рецепторов		Показатель регрессии	
	До лечения	После лечения	W	P
I	3	3	-	-
II	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,1	+1,2	p < 0,05
III	1,6 ± 0,1	2,9 ± 0,1	+4,0	p < 0,05

## ВЫВОДЫ

1. Синдром хронических тазовых болей у гинекологических пациенток сопровождается разбалансировкой влияния половых стероидных гормонов, что выражается в гиперпластических процессах эндометрия со значительным снижением количества прогестероновых рецепторов.
2. Применение комбинированного орального контрацептива Логеста способствует более быстрому восстановлению нормальной структуры слизистой матки и количества рецепторов к прогестерону,

чем репараты натурального прогестерона.

3. Выраженный прогестагенный эффект Логеста обеспечивает, по-видимому, уменьшение синтеза простагландинов и редукцию болевой симптоматики.
4. Включение Логеста в схемы традиционного лечения синдрома хронических тазовых болей позволяет улучшить психоэмоциональное состояние и «качество жизни» обширному контингенту гинекологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. - СПб: Невский диалект. 2001. 336 с.
2. Лахно И.В., Гуцол А.А., Царев К.В. и др. // Материалы научно-практической конференции «Современные направления развития эндокринологии». - Харьков, 2003. С. 120-121.
3. Манухин И.А., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. - М.: МИА. 2001. 247 с.
4. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглов И.Ю. и др. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. - СПб.: Элби. 2000. 137 с.
5. Серова Т.А. Здоровье женщины: менструальный цикл и гормоны в классической и нетрадиционной медицине. - Ростов н/Д.: Феникс. 2000. 416 с.
6. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. - К.: Заповіт. 2003. 300 с.
7. Donald P. McDonnell // Academic press. 2000. P. 3-11
8. Lescomb G.H., Ling F.W. Chronic pelvic pain // Obstet Gynecol. 1996. № 87. P. 321.
9. Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barlieri R.L. Reproductive endocrinology. Philadelphia - Tokyo: W.B. Saunders Company. 1999. 823 p.

## ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРА-

## **ЦЕПТИВУ З ГЕСТОДЕНОМ ЛОГЕСТА У ПАЦІЄНТОК З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ**

*І.В. Лакно, О.С. Проценко, В.О. Федорищева, А.Є. Ткачов*

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна;

Харківський міський клінічний пологовий будинок з неонатальним стаціонаром

---

### **РЕЗЮМЕ**

Синдром хронічного тазового болю супроводжується ендокринними порушеннями, в основі яких лежить локальний прогестерондефіцитний стан і надмірний рівень простагландинів. Нами було обстежено 66 пацієнток з синдромом тазового болю, яким проводили гістологічне дослідження стану слизової матки з визначенням рецепторів до естрогенів і прогестерона. Також була вивчена терапевтична ефективність препарату Логест порівнянні з традиційною терапією даної патології. Встановлено, що у більшості пацієнток з синдромом хронічного тазового болю ендометрій був у стані гіперплазії зі значним зниженням рецепторів до прогестерона. Нами показано, що застосування Логеста сприяє більш швидкому відновленню структури ендометрія і зменшенню больової симптоматики, ніж препарати природного прогестерона.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синдром хронічного тазового болю, гіперпластичні процеси ендометрія, рецептори до прогестерона і естрогенів, Логест

## **THE APPLICATION OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE WITH GESTODENE LOGEST IN PATIENTS WITH CHRONIC PELVIC PAIN**

*I.V. Lakhno, E.S. Protsenko, V.A. Fedorishcheva, A.E. Tkachov*

V.N. Karazin Kharkiv National University; Kharkov maternal clinic with neonatal hospital

---

### **SUMMARY**

Chronic pelvic pain caused hormonal disorders due to local endometrial progesterone insufficiency and significant prostiglandins level. We had investigated 66 patients with chronic pelvic pain whom was performed hystological investigation of endometrium with estrogens and progesterone receptor level evaluation. Also therapeutical effects of Logest comparatively with traditional treatment of pelvic pain were evaluated. It was determined that the majority of patients had endometrial hyperplasia with low progesterone receptors level. It was concluded that Logest application contributed enormously to the endometrial structure normalization and reduced pain symptoms in higher degree than natural progesterone drugs.

**KEY WORDS:** chronic pelvic pain, endometrial hyperplasia, progesterone and estrogens receptors, Logest