

операции, на 1 – 3 и 5 сутки после оперативного вмешательства. Установлено, что лапароскопические и традиционные симультанные операции у больных из ЖКБ сопровождаются расстройствами гемодинамики. Видеоэндоскопическая методика имеет преимущества в послеоперационном периоде, а именно: пульс, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, а также частота дыхательных движений при проведении лапароскопических оперативных вмешательств приходили в норму на третьи сутки. При традиционном доступе параметры нормализовались на пятые сутки послеоперационного периода.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, симультанные операции.

Стаття надійшла 2.12.10 р.

on 1 – 3 and 5 days after operative interference. It is set that laparoscopic method and traditional single-plane operations at patients from accompanied cholelithiasis illness by disorders of hemodynamics. A laparoscopic method has considerable advantages in a after operation period, namely: a pulse, systole, diastole and middle arteriotony, and also frequency of respiratory motions, during the leadthrough of laparoscopic operative interferences settled into a shape on the third days. While at traditional access to the organs of abdominal region these parameters were normalized, in swingeing majority on the fifth days of after operation period.

Key words: Simultantion of operation, cholelithiasis by illness.

УДК 618.14.-085.357

А.М. Громова, Л.М. Добровольська, В.К. Діачко, А.А. Дубелько, О.П. Мисирюк,
ВДНЗ України, Українське медичне стоматологічне товариство, м. Львів

ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛВМЩУЮЧА ГОРМОНАЛЬНА СИСТЕМА «МІРЕНА» В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЕСТРОГЕНОЗАЛЕЖНОЇ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

У 52 пацієнок із естрогенозалежною гінекологічною патологією (лейоміома матки, ендометріоз, гіперпластичні стани ендометрію) проводилось лікування з призначенням агоністів ГнРГ (бусерін, люкрин-депо, диферелін) та профілактика рецидиву за допомогою гормонвміщуючої внутрішньоматкової системи «Мірена». Показана динаміка регресу клінічних проявів патології та її об'єктивних ультразвукових показників протягом трирічного періоду спостереження, а також можливість поновлення порушеної репродуктивної функції.

Ключові слова: агоністи гонадотропінів, система «Мірена», лікування, профілактика.

Робота є фрагментом планової НДР кафедри акушерства і гінекології ВДНЗУ «УМСА» «Особливості гомеостазу внутрішнього середовища організму жінок з гінекологічними захворюваннями і вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією, вплив методів їх консервативного і оперативного лікування на стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода і новонародженого», (номер держреєстрації 0103U001314).

Гіперпластичні процеси ендометрію та ендометріоз являють собою актуальну проблему сучасної гінекології внаслідок поширення пов'язаного із ними непліддя, невиношування вагітності, неухильного зростання захворюваності на рак ендометрія та збільшення частоти дисфункціональних маткових кровотеч. Провокуючими факторами у виникненні цих захворювань є висока частота урогенітальних інфекцій, незбалансованість харчування, малорухливий стиль життя, стрес [1, 3, 7, 9].

Гіперпластичні стани ендометрію – це доброякісна патологія слизової оболонки матки, яка характеризується прогресуванням клініко-морфологічних проявів від простої та комплексної гіперплазії до атипичних передракових станів ендометрія і розвивається на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії [5].

Сьогодні лейоміома тіла матки спостерігається у 20 – 25% жінок віком до 35 років. При цьому найбільш ефективним та радикальним, але в той самий час, найбільш травматичним та несумісним із продовженням репродуктивної функції методом її лікування тривалий час залишалась гістеректомія [3].

Розвиток та ріст лейоміоми матки, як і інших гормонозалежних утворень, значною мірою детерміновані ендогенним рівнем і співвідношенням статевих стероїдів в організмі жінки, а також експресією і домінуванням відповідних рецепторів в органах-мішенях [2]. На відміну від нормального міометрію, пухлинні вузли містять значно більшу кількість естрогенних рецепторів на одиницю об'єму тканини і тому особливо чутливі до естрогенів. В фолікуліновій фазі менструального циклу під впливом естрогенів на поверхні клітин міометрію накопичуються рецептори до статевих гормонів та різноманітних факторів росту (EGF, TGF, bFGF та ін.) [9]. Після овуляції під впливом прогестерону, який виробляється жовтим тілом, відбувається гіперплазія міометрію. Прогестерон має як пряму дію на клітини міометрію, зв'язуючись безпосередньо зі своїми рецепторами, так і опосередковану, за рахунок експресії різноманітних факторів росту [11]. Гіперплазія міометрію відбувається рівномірно внаслідок збалансованої експресії обох типів рецепторів прогестерону (А і В). А-тип рецепторів є блокуючим, а В-тип – ефекторним. Рівномірний розподіл цих рецепторів забезпечує рівномірне збільшення тканини міометрію. Якщо вагітність не настає і концентрація прогестерону в крові падає, в міометрії активізується процес апоптозу, за рахунок якого елімінується надлишок гладком'язових клітин. Саме завдяки цьому механізму матка не збільшується від циклу до циклу [12]. Вважається, що багаторазові зміни циклів

гіперплазії міометрію та його апоптозу призводять до накопичення гладком'язових клітин, в яких порушується процес апоптозу. Саме ці клітини стають найбільш чутливими до дії пошкоджуючих факторів (ішемія, обумовлена спазмом спіральних артерій під час менструації, запальний процес, медичні маніпуляції, вогнища ендометріозу) і в подальшому формують «паростки» міоматозних вузлів [12].

Гіперпластичні процеси ендометрію в 25 – 50% випадків поєднуються з міомою матки та аденоміозом [3, 7, 10]. В свою чергу, ендометріоз, який вражає до 50% жінок репродуктивного віку, в структурі гінекологічної захворюваності стійко займає 3-є місце, поступаючись лише запальним процесам жіночих статевих органів та лейоміомі матки. Розрізняють генітальну та екстрагенітальну форми ендометріозу. При екстрагенітальному ендометріозі ендометріодні вогнища локалізуються на сечовому міхурі, кишечнику, в ділянці післяопераційного рубця на передній черевній стінці, в легенях, нирках, на кон'юнктиві та ін. Генітальний ендометріоз розподіляють на зовнішній (ендометріоз маткових труб, яєчників, очеревини, маткових зв'язок, прямокишко-маткового простору) та внутрішній з розвитком процесу в ендометрії (аденоміоз). При цьому доля аденоміозу складає від 27 до 53% випадків ендометріозу [1, 4, 5].

Головним напрямком лікування пацієток із естрогенозалежною патологією є пригнічення секреції естрогенів. В 60-х роках ХХ століття з цією метою використовували монофазні комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Механізм лікувальної дії КОК складається з пригнічення гонадотропної функції гіпофіза з гальмуванням стероїдогенезу в яєчниках та послідуєчим зниженням проліферативної активності ендометрію, міоматозних тканин та ендометріодних гетеротопій, зменшенням інтраперитонеального запального процесу. Сьогодні частково для лікування жінок із естрогенозалежною патологією, а більше для контрацепції у них пропонують використовувати мікродозовані КОК, які вміщують прогестагени з максимальною антипроліферативною дією – дезогестрел (новінет, мерсілон), гестоден (ліндінет – 20, логест), дієногест (жанін) [2, 6]. Використовуються також прогестагени або чисті гестагени (медроксипрогестерона ацетат, дюфастон), призначення яких пригнічує дію на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему і призводить до аменореї. Ефективність терапії гестагенами близька до такої при використанні КОК. Як КОК, так і прогестагени мають подібні побічні ефекти: аменорея або кровотечі прориву, прибавка ваги, нудота.

З кінця 70-х років минулого століття для лікування естрогенозалежної патології широко використовувався даназол (похідне 17- етинілтестостерона) довготривалий прийом якого сприяє зниженню синтезу стероїдів в яєчниках, викликає псевдоменопаузу, але має значні побічні ефекти, обумовлені естрогенодефіцитом та андрогенними властивостями препарату (зменшення молочних залоз, емоційна лабільність, диспареунія, припливи, атрофічний кольпіт, прибавка ваги тіла, поява акне, гірсутизм, зниження тембру голосу та ін.). До того ж лікування даназолом не попереджувало рецидиву патології.

На початку 80-х років були синтезовані хімічні аналоги (агоністи) гонадотропін-релізінг-гормонів (ГнРГ), що розглядалося як революційне досягнення в медицині, оскільки з'явилися медикаментозні можливості «корегувати» роботу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, припиняти дію статевих гормонів на органи-мішені, викликати зворотній гіпогонадотропний стан та проводити сучасну патогенетично обґрунтовану терапію естрогенозалежної патології в гінекології. Перевагою призначення агоністів ГнРГ є відсутність прогестагенних та андрогенних побічних ефектів, а також негативного впливу на ліпідний профіль. Препарати можуть використовуватись при супутній патології: фіброзно-кистозній мастопатії, дисліпідеміях, гіперкоагуляції, полікістозному оваріальному синдромі. Лікування агоністами ГнРГ призводить до прогресивного падіння концентрації естрогенів до менопаузального рівня. Вміст в сироватці крові тестостерона, андростендіону і пролактину знижуються паралельно зменшенню концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Після відміни препарату в крові поступово розпочинається підвищення концентрації фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу, а рівень ЛГ ще майже 4 тижні залишається пригнічений [8]. Можливість розвитку гебаунт-ефекту попереджається тривалим призначенням гестагенних препаратів.

Левоноргестрелвміщуюча внутрішньоматкова система (ЛНГ- ВМС) «Мірена» являє собою внутрішньоматковий контрацептив, який поєднує в собі властивості гормональної та внутрішньоматкової контрацепції [2]. Левоноргестрелу, як одному із найактивніших гестагенів, властиві значні антиестрогенні та антигонадотропні ефекти, внаслідок чого формується антипроліферативний вплив ЛНГ- ВМС «Мірена» на ендометрій. При проведенні внутрішньоматкової локальної терапії левоноргестрелом за допомогою ЛНГ- ВМС «Мірена» вміст левоноргестрелу в плазмі крові не перевищує 0,2 нг/мл, що нижче рівня, необхідного для пригнічення овуляції. Таким чином, при проведенні лікування ЛНГ- ВМС «Мірена» функція яєчників залишається незмінною, що особливо важливо для жінок репродуктивного віку [4,10].

Метою роботи було вивчення впливу ЛНГ- ВМС «Мірена» на особливості перебігу естрогенозалежної гінекологічної патології.

Матеріал та метод дослідження. Протягом 3 років під спостереженням знаходилося 52 жінки середнього репродуктивного віку, яким із метою лікування міоми матки (розміри вузлів до 3 см в діаметрі – 17 жінок, до 6 см – 4 пацієнтки), аденоміозу (11 хворих), зовнішнього ендометріозу (2 пацієнтки) та попередження рецидивів залозистокістозної гіперплазії ендометрію (18 пацієток) вводилась ЛНГ-ВМС «Мірена». Середній вік пацієток становив $36,14 \pm 3,1$ роки. 33 жінок в анамнезі мали одні пологи, 12 – двоє, 2 – троє пологів, 7 – страждали непліддя. Середня кількість абортів в групі становила 1,17. Серед обстежених жінок 15 (28,8%) в якості контрацептиву використовували мідьвміщуючу ВМС, 4 (7,7%) – гормональні оральні контрацептиви, 18 (39,1%) – презервативи, 16 (30,8%) взагалі не користувались контрацептивами. 23 (44,2%) жінок не вважали

свою репродуктивну функцію закінченою. Всі жінки при первинному зверненні скаржились на рясні та довготривалі менструації, у 20 (38,5%) з них періодично відмічались метроррагії, 16 (30,8%) турбували болі внизу живота та диспареунія.

Обстеження пацієнток проводилось відповідно Наказу МОЗ України № 582 від 15.12.03 р. «Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги» (розділи «Генітальний ендометріоз» та «Лейоміома») та № 676 від 31.12.04 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (розділ «Гіперплазія ендометрія»). Всім пацієнткам лікування основного захворювання проводилось із призначенням агоністів ГнРГ (бусерін, люкрин-депо, диферелін) по 3,75 мг один раз на 28 днів протягом 3 місяців. Через 2 тижні після третьої ін'єкції пацієнткам вводилась ЛНГ-ВМС «Мірена». Жінкам із залозистокістозною гіперплазією ендометрію ЛНГ-ВМС «Мірена» вводилась після проведення контрольного діагностичного вишкрібання порожнини матки та відсутності ознак гіперплазії ендометрію за результатами гістологічного дослідження. Контроль за перебігом естрогенозалежної патології після введення ЛНГ-ВМС «Мірена» вівся шляхом оцінки скарг хворих, їх об'єктивного гінекологічного статусу та за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого тазу, яке проводилося протягом першого року спостереження через 3, 6 та 12 місяців, а в подальшому кожні 6 місяців протягом 3 років. У 8 пацієнток після 1 року лікування ЛНГ-ВМС «Мірена» була видалена з метою продовження репродуктивної функції.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показали, що у всіх пацієнток після останньої ін'єкції агоністу гонадотропін-релізінг-гормонів та введення ЛНГ-ВМС «Мірена» менструальний цикл поновлювався через 4 – 5 місяців. У всіх жінок відмічалось значне зменшення об'єму та тривалості менструальної крововтрати. Так, якщо до початку лікування середня тривалість менструації становила $8,1 \pm 1,1$ днів, то через 6 місяців після введення ЛНГ-ВМС «Мірена» – $3,8 \pm 2,1$ дні. У 5 (9,6%) жінок через 6 місяців після введення ЛНГ-ВМС «Мірена» зберігалась аменорея, у 11 (21,2%) пацієнток мали місце скарги на значні кров'яні виділення протягом першого місяця після введення контрацептиву, що потребувало проведення терапії прикриття (ригевідон за гемостатичною схемою). Через 12 місяців використання ЛНГ-ВМС «Мірена» середня тривалість менструацій в порівнянні з першими 6 місяцями спостереження практично не змінилася і становила $2,7 \pm 0,7$ дні. Звертає на себе увагу збільшення кількості пацієнток з аменореєю до 10 (19,2%). Міжменструальні мажучі виділення, які мали епізодичний характер, не викликали у пацієнток дискомфорту та не потребували додаткового лікування, відмічались у 8 (14,3%) жінок.

За перший рік динамічного УЗД спостереження за жінками із фіброміомою матки відмічалось зменшення розмірів вузлів в середньому на 42%, через 2 роки – на 61%, а через 3 роки – на 83%. Лише у 2 пацієнток з розмірами міоматозних вузлів 5 – 6 см після проведення терапії агоністом гонадотропін-релізінг-гормонів та введення ЛНГ-ВМС «Мірена» мало місце продовження росту інтерстиціального вузла. Їм була проведена консервативна міомектомія з післяопераційним призначенням люкрин-депо по 3,75 мг протягом 3 місяців (в одному випадку операція проводилась на фоні ЛНГ-ВМС в матці, в другому – після вилучення контрацептиву за бажанням жінки). Пацієнтка, у якої була вилучена ЛНГ-ВМС «Мірена», після 3 ін'єкцій агоністу гонадотропін-релізінг-гормонів отримувала новінет за контрацептивною схемою.

За 3 роки спостереження у жодної з жінок із залозистокістозною гіперплазією ендометрію при УЗД контролі за станом М-ехо 1 раз на 6 місяців не спостерігався рецидив гіперпластичного стану. У 1 жінки з аденоміозом у зв'язку із виникненням функціональної кісти яєчника додатково проводилась протизапальна терапія і призначався ригевідон на 3 місяці за контрацептивною схемою.

Висновки

1. ЛНГ-ВМС «Мірена» є надійним ефективним методом попередження рецидивів естрогенозалежної гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку після курсу лікування за допомогою агоністів ГнРГ.
2. Використання ЛНГ-ВМС «Мірена» у жінок із міоматозними вузлами з діаметром понад 5 см не є доцільним, оскільки не попереджає подальше прогресування патології.
3. ЛНГ-ВМС «Мірена» завдяки антипроліферативній дії левоноргестрелу повинна розглядатись як контрацептив вибору для жінок середнього і старшого репродуктивного віку, що страждають на естрогенозалежну гінекологічну патологію.
4. Комплексна терапія агоністами ГнРГ та ЛНГ-ВМС «Мірена» сприяє поновленню репродуктивної функції у жінок із естрогенозалежною гінекологічною патологією.

Література

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М., Медицина. – 2006. – 411 с.
2. Венцовський Б.М. Пероральні гормональні контрацептиви (Клінічне керівництво) / Б.М. Венцовський, Л.І.Воробйова, І.І.Горпінченко та ін. – Київ, 2007. – 36 с.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.:Медпресинформ.–2004.– 399 с.
4. Манушарова Р.А., Черказова Э.И. Комплексное лечение эндометриоза с применением аналога гонадотропин-рилизинг-гормона и рилизинг-системы «Мирена» // Гинекология. – т.07. – №2. – 2004. – С.1 – 6.
5. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.04 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

6. Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.03 «Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги».
7. Татарчук Т.Ф., Бурлака Е.В. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. – №4(16). – 2003. – С.107 – 114.
8. Тихомиров А.Л. Агонисты гонадотропных релизинг-гормонов в лечении миомы матки // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. – т.18. –№4. – С.1 – 4.
9. Dixon D., He H., Haseman J.K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. Environ Health Perspect 2000; 108 Suppl 5: 795 – 802.
10. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol. 2006 Aug, 20 (4):493 – 502.
11. Mario T., Ohara N., Wang J., Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. Hum Reprod Update 2004; 10 (3): 207 – 20.
12. Wu X., Wang H., Englund K. Expression of progesterone receptors A and B and insulin-like growth factor-1 in human myometrium and fibroids after treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue. Fertil Steril 2002; 78 (5): 985 – 93.

ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛСОДЕРЖАЩАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА «МИРЕНА» В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭСТРОГЕНОЗАВИСИМОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Громова А.М., Добровольская Л.М., Лихачев В.К., Дудченко А.А., Макаров О.Г.

У 52 пациенток с эстрогенозависимой гинекологической патологией (лейомиома матки, эндометриоз, гиперпластические состояния эндометрия) проводилось лечение с назначением агонистов ГнРГ (бусерин, люкрин-депо, диферелин) и профилактика рецидива с помощью гормоно-содержащей внутриматочной системы «Мирена». Показана динамика регресса клинических проявлений патологии и ее объективных ультразвуковых показателей в течение трехлетнего периода наблюдения, а также возможность возобновления нарушенной репродуктивной функции.

Ключевые слова: агонисты гонадотропинов, система «Мирена», лечение, профилактика.

Стаття надійшла 2.12.10 р.

HORMONAL SYSTEM OF «MIRENA» IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF ESTROGENODEPENDENT GYNAECOLOGICAL PATHOLOGY

Gromova A.M., Dobrovolskaya L.M., Likhachev V.K., Dudchenko A.A., Makarov O.G.

For 52 patients with **estrogen** depending gynaecological pathology (leiomyoma of uterus, endometriosis, hyperplastic states of endometrium) was conducted treatment with setting of agonists of GNRG (busserine, lucrin, defereline) and prophylaxis of relapse by hormone-containing endometrial system «Mirena». The dynamics of clinical displays' regress is noted pathologists and its objective ultrasonographic indexes during of three-year period of supervision, and also possibility of proceeding in the broken genesial function.

Keywords: agonists of gonadotrophines, system of «Mirena», treatment, prophylaxis.

УДК: 616.89-008.441.13:362.147-036.22

СІМЕЙНИЙ СТАН ТА ПСИХОСОМАТИЧНИЙ СТАТУС ЯК ФАКТОРИ РИЗИКУ-АНТИРИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОПІОЇДІВ

Проведено порівняльне дослідження частоти різних видів сімейного стану, психічного статусу та приналежності до певних конституційно-морфологічних типів. Встановлено, що серед вивчених факторів ризику формування залежності від опіоїдів найбільш потужними є: астенічний конституційно-морфологічний тип з окружність грудної клітини < 91 см та перебування на обліку в ПНД. Відповідно найбільш потужними факторами антиризиків формування залежності від опіоїдів виявились: нормостенічний та гіперстенічний конституційно-морфологічні типи.

Ключові слова: залежність від опіоїдів, фактори ризику, сімейний стан та психосоматичний статус.

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти: "Об'єктивізація діагностики і нові підходи до лікування та реабілітації коморбідних станів в наркології" (№ держреєстрації 0108U002113).

Стани залежності взагалі і залежність від опіоїдів зокрема відноситься до розладів складного, біопсихосоціального походження [2, 3, 10, 11, 13-18]. Так, зокрема, за даними фахової літератури на ризик формування і клінічний перебіг розладів наркологічного профілю, істотно впливають: поточний сімейний стан, психічний статус та приналежність до конституційно-морфологічного типу [1, 5-8, 19-21]. Вивченню цих