

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

Драчевська Марина Миколаївна

УДК: 618.21.7:618.1 - 071: 616 – 037:577.17:612.616.31

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО
ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ ДИСМЕНОРЕЇ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця - 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор
Жук Світлана Іванівна,
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
професор кафедри акушерства та гінекології
№1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Юзько Олександр Михайлович,
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка,
завідувач кафедри акушерства та гінекології
№1

доктор медичних наук, професор
Пирогова Віра Іванівна,
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького МОЗ
України,
завідуюча кафедрою акушерства, гінекології
і перинатології факультету післядипломної
освіти

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2007 року о
_____ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при
Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.
Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького
національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за
адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий „_____” _____ 2007 року

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Прискорення життєвого темпу сучасного суспільства, погіршення екології, режиму харчування, праці та відпочинку викликають порушення механізмів адаптації і обумовлюють швидкий ріст дисгормональних порушень репродуктивної системи у жінок [Татарчук Т.Ф., Сольський Я.П., 2003].

До недавнього часу термін «дисгормональні порушення репродуктивної системи» майже не використовувався. Частіше такі зміни визначались як порушення менструального циклу, які є маніфестною ознакою порушення гормонального балансу. Однак, в сучасних умовах зростає необхідність у створенні більш досконалої класифікації таких порушень, розробки єдиних схем діагностики та адекватної їх корекції.

У структурі гінекологічної патології порушення менструального циклу складають 60,0-70,0%. Первинна дисменорея при цьому займає від 43,0 до 90,0% всіх порушень менструального циклу [Прилепская В.Н., Межевитинова, 2001; Уварова Е.В., Гайнова И.Г., 2004].

З позицій сучасної нейрофізіології поняття «дисменорея» включає весь спектр нейровегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційних відхилень, які супроводжують процес менструації. Серед іноземних авторів найчастіше зустрічається поняття «розлади, пов'язані з менструацією», до якого включено і періодичний головний біль, і болісні менструації, і передменструальні вегетативні розлади [Rosenfield A., Fathalla M.F., Indriso C., 1990; Sciarra J.J., 1996; Speroff L., Glass R.H., Kase N.G., 1994].

На сьогоднішній день немає єдиної точки зору на механізм формування дисгормональних порушень та можливості їх корекції. Широке впровадження досягнень медикаментозної та немедикаментозної терапії не призвело до очікуваного зниження їх частоти, в тому числі у підлітків та жінок раннього репродуктивного віку [Богданова Е.А., 2000; Бондаренко Л.И., Иващенко Е.В., Красовская, 2006].

Які порушення елементів репродуктивної системи на різних її рівнях у жінок з дисменореєю мають місце і до яких наслідків вони можуть призвести в репродуктивному віці – питання, що залишаються надзвичайно актуальними дотепер, стали предметом вивчення в даній роботі. Корекція того чи іншого дисгормонального порушення надзвичайно складна у зв'язку з багатофакторністю

причин її виникнення та недостатністю повноцінної діагностики основної причини. Тому, враховуючи мультифакторність даної патології, розуміння функціональних зв'язків репродуктивної системи та комплексне обстеження пацієнток з застосуванням інструментальних та гормональних методів дослідження, ретельне вивчення факторів ризику, дозволить нам більш раціонально підходити до діагностики та вибору адекватних схем корекції змін, що мають місце у кожному конкретному випадку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової тематики кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Клініко-математичні методи прогнозування, профілактики, лікування деяких видів акушерської та гінекологічної патології внаслідок дії факторів зовнішнього середовища і виробництва», № державної реєстрації 0196U004917.

Мета дослідження. Розробити методіку прогнозування та корекції функціональної дисменореї на основі вивчення етіопатогенетичних варіантів її перебігу та диференційних підходів до діагностики.

Завдання дослідження.

1. Вивчити фактори ризику розвитку дисменореї у жінок репродуктивного віку за даними ретроспективного дослідження.
2. Вивчити частоту першої позаматкової вагітності у жінок з функціональною дисменореєю.
3. Вивчити рівень простагландинів F2 α та E2 у жінок з первинною дисменореєю.
4. Вивчити вміст стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону) у жінок досліджуваних груп.
5. Вивчити характеристики спонтанної маткової скоротливої діяльності у жінок з функціональною дисменореєю та позаматковою вагітністю в анамнезі.
6. Провести порівняльний аналіз ефективності застосованих схем корекції дисгормональних порушень.

Об'єкт дослідження: первинна дисменорея та перша позаматкова вагітність при дисменореї.

Предмет дослідження: клінічні характеристики хворих з первинною дисменореєю, скоротлива активність міометрію, вміст естрадіолу, прогестерону та простагландинів F2 α та E2 в сироватці крові.

Методи дослідження: анкетно-анамнестичний, клінічний, апаратний, імуноферментного аналізу, метод математичного статистичного аналізу.

Наукова новизна дослідження. Вперше встановлено взаємозв'язок функціональних порушень репродуктивної системи за типом первинної дисменореї з першою позаматковою вагітністю. Вперше визначено вміст естрадіолу та прогестерону, простагландинів F2 α та E2 в періовуляторний період при даних патологічних станах, проведено аналіз кореляційних зв'язків між концентрацією зазначених гормонів та характеристиками маткової скоротливості. Вперше застосовано неінвазивну ультразвукову методику для вивчення особливостей скорочень міометрію у жінок з дисменореєю та позаматковою вагітністю. Вперше комплексно вивчено функціональні характеристики менструального циклу (наявність овуляції, тип кривої базальної температури, характеристики маткових скорочень) при функціональній дисменореї, що дозволило в подальшому застосувати диференційний підхід до її корекції. Вперше опрацьовано модель індивідуального прогнозування виникнення першої позаматкової вагітності у жінок з різними ступенями дисменореї.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлення спільних етіопатогенетичних чинників розвитку дисменореї та позаматкової вагітності дозволяє застосовувати нові підходи до діагностики та лікування вказаних патологічних станів, покращити ефективність медикаментозного впливу, розробити методи реабілітації хворих для попередження в подальшому рецидивів дисгормональних порушень. Вивчення анамнезу та ступеня важкості дисменореї, результатів клінічного обстеження пацієнок дозволяє визначити характер функціональних порушень менструального циклу, надає можливість для прогнозування виникнення позаматкової вагітності та необхідність проведення гормональної корекції. Розроблена схема корекції дисменореї в залежності від функціонального стану репродуктивної системи може бути використана у практиці лікувальних закладів для лікування первинної дисменореї, в тому числі у дівчат-підлітків, оскільки передбачає застосування природних гормональних компонентів та відсутність блокування овуляції, а також для лікування та профілактики рецидивів захворювання. Визначення характеристик маткових скорочень за неінвазивною ультразвуковою методикою може бути використане для визначення функціонального стану репродуктивної системи, для прогнозування перебігу

дисменореї та виникнення можливих порушень імплантації заплідненої яйцеклітини.

Впровадження результатів дослідження в практику. Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертації щодо корекції гормональних порушень впроваджені в роботу гінекологічних відділень Військово-медичного центру ПС ЗС України, Центру матері та дитини, Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова при наданні допомоги з приводу первинної дисменореї та при реабілітації жінок після перенесеної першої позаматкової вагітності.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період 2004-2007 рр. Автором проаналізована наукова та патентно-інформаційна література з даної проблеми, проведено інформаційний пошук. Виконано ретроспективний аналіз дисгормональних порушень у жінок з позаматковою вагітністю, визначені віддалені результати проведеного лікування. Дисертантом проведено анкетування та комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок з дисменореєю. На основі отриманих даних проведено лікування обстежених жінок та порівняльний аналіз ефективності застосованих схем. Особисто виконано обробку фактичного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові роботи та виступи.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження висвітлені на Всеукраїнському конгресі «Актуальні питання акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2005), науково-практичних конференціях «Вагінальна хірургія сьогодні і завтра» (Вінниця, 2005) і «Досягнення та перспективи репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя» (Київ, 2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано шість наукових робіт у журналах, затверджених ВАК України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 140 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 95 вітчизняних та російськомовних, а також 99 зарубіжних авторів. Робота ілюстрована 26 таблицями та 20 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. На першому етапі виконання роботи було ретроспективно проаналізовано 141 історію хвороб жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі з наступним вивченням факторів ризику розвитку дисменореї та супутніх дисгормональних порушень. На другому етапі дослідження проведено аналіз результатів комплексного клініко-лабораторного обстеження 149 жінок репродуктивного віку з проявами дисгормональних порушень. Відповідно до мети та задач дослідження обстежених жінок було розподілено на три групи. Першу групу склали 47 жінок віком від 16 до 35 років з порушенням менструального циклу за типом первинної дисменореї. В цій групі вивчалися особливості гормонального статусу жінок та вміст простагландинів в сироватці крові, а також виявлялися передумови для формування стійкої органічної гінекологічної патології на тлі існуючих функціональних розладів. До другої групи увійшло 62 жінки репродуктивного віку, які перенесли позаматкову вагітність. Формування цієї групи мало на меті вивчення особливостей відновлення гормонпродукуючої функції яєчників та вміст простагландинів F2 α та E2 після перенесеної позаматкової вагітності, динаміку проявів дисменореї, а також виявлення факторів ризику та можливих функціональних розладів, які могли зумовити формування даної патології. До третьої групи (контрольної) включені 40 жінок без наявності гінекологічної та екстрагенітальної патології.

Для поглибленого вивчення наявності та ступеня дисгормональних порушень у обстежених жінок нами розроблено анкету, до якої включали окрім загальних відомостей (паспортні дані, зріст, маса тіла), дані ретельного вивчення анамнезу, результати проведених інструментальних та лабораторних обстежень.

Оцінка ступеня дисменореї проводилась за шкалою Прилепской В.И. та Межевитиновой Е.А. (2000). Особливості скорочень міометрію в дослідженні вивчали за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження органів малого тазу, яке виконували на апараті Logic 500 (General Electric) конвексним датчиком з частотою 4.5–9.0 МГц за методикою Birnholz. Визначення кількості естрадіолу та прогестерону в сироватці проводилось в періовуляторний період (на 14-16 день циклу) імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми „Human” (Німеччина). Для оцінки вмісту простагландинів

також застосовувався метод імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми „RD&S” (Великобританія).

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол №2 від 24.01.2007р.).

Результати дослідження.

Середній вік обстежених жінок становив $25 \pm 5,3$ років. У обстежених жінок спостерігається зниження індексу маси тіла (ІМТ) відносно нормативних показників, які становлять 20-26 од. Так, в групі з дисменореєю ІМТ менше 20 визначено у 48,9% жінок, ІМТ більше 26 - 12,8% жінок. В групі з позаматковою вагітністю розподіл жінок за значенням ІМТ був наступним: ІМТ менше 20 – 64,5%, більше 26 – 1,6%. Відмічено тенденцію до зменшення віку менархе в обох групах. В першій групі у 44,7% жінок в віці 11-12 років, у 8,5% в віці 15-16 років. В другій групі у більшості менархе відповідає віку 11-12 років – 46,8%. Пізні менархе в віці 15-16 років відбулось у 11,2% жінок II групи. Протягом перших двох років надмірні менструації спостерігались у 72,3% жінок з дисменореєю, менструальний цикл тривалістю від 30 до 35 днів мали 55,3%, тривалістю від 24 до 26 днів – 14,9%. Нерегулярність менструацій зазначили 21,9% жінок. В групі з позаматковою вагітністю надмірні менструації спостерігались у 66%, незначні – у 6,5%, звичайні – у 43,5% жінок. Менструальний цикл тривалістю від 30 до 35 днів мали 51,6%, тривалістю від 24 до 26 днів – 8,1% жінок. Нерегулярними менструації були у 17,7%. На час становлення дисменорея легкого ступеня – у 17% жінок I групи, 24,2% жінок II групи, 22,5% жінок контрольної групи. Дисменорея середнього ступеня – у 53,2% та 35,5% відповідно в I та II групі та 5% жінок в III групі. Дисменорея важкого ступеня – у 29,8% та 17,7% жінок відповідно I та II групи. При вивченні характеру менструальної функції на час обстеження нами отримано наступні результати. Так, надмірні менструації мали місце у 46,8% жінок I групи, подовжений менструальний цикл відзначали 40,2%, вкорочений – 34%. В другій групі надмірні менструації у 22,6% жінок, подовжений менструальний цикл – 45,2%, вкорочений – 21%. В контрольній 92,5% характеристики менструального циклу відповідали нормативним. За шкалою оцінки важкості дисменореї в I групі: 21,3% легкого ступеня, 59,6% – середнього ступеня, 19,1% – важкого ступеня. В другій групі в 22,6% дисменорея легкого ступеня, 43,5% – середнього ступеня, 11,3% – важкого ступеня.

Загальна кількість жінок з проявами дисменореї різного ступеня важкості не змінилась, тобто не відбулось зменшення кількості жінок з проявами дисменореї навіть через декілька років після менархе та при умові стабілізації циклу. В I групі 46,8% жінок використовували КОК з метою зменшення симптомів дисменореї, але в середньому термін прийому таблеток не перевищував 3 місяців, тому це не призвело до належного результату в лікуванні.

Звичайно, первинні функціональні порушення в майбутньому стають передумовою органічної патології репродуктивної системи та безпліддя. Так, при аналізі проявів дисменореї та частоти першої позаматкової вагітності виявилось зростання ризику виникнення першої позаматкової вагітності пропорційно до ступеня дисменореї. При важкому ступені дисменореї ризик зростає в 2,7 рази.

Визначення вмісту стероїдних гормонів встановило характерні порушення для жінок з дисменореєю та першою позаматковою вагітністю в анамнезі. В обох групах спостерігалось значне ($p < 0,05$) зменшення вмісту естрадіолу – $171,7$ пмоль/л та $157,4$ пмоль/л відповідно в першій та в другій групі, тоді як фізіологічні показники є майже в 6 разів більшими ($957,54 \pm 18,7$ пмоль/л). За вмістом прогестерону в сироватці крові досліджувані групи також демонстрували статистично значиме ($p < 0,05$) зниження середніх значень від нормативних показників. Так, в першій групі жінок середнє значення вмісту прогестерону становило $3,7 \pm 0,23$ нмоль/л, в другій групі – $3,58 \pm 0,26$ нмоль/л, що є майже в 3 рази меншим від значень контрольної групи – $10,47 \pm 0,42$ нмоль/л.

При вивченні вмісту простагландинів $F2\alpha$ та $E2$, які є основними регуляторами скорочень міометрію та маткових труб, було визначено статистично значимі ($p < 0,05$) відмінності між показниками обстежених груп. В групі жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі виявлено зростання вмісту і ПГФ 2α і ПГЕ 2 , які відповідно становили $2937,4 \pm 212,6$ пг/мл та $814,9 \pm 69,5$ пг/мл. При вивченні співвідношення цих груп простагландинів виявлено також значні статистичні відмінності між групами обстежених. Таке співвідношення в першій групі становило $3,4 \pm 0,53$, а в другій групі – $5,35 \pm 0,67$, тоді як в групі здорових жінок цей показник – $1,4 \pm 0,17$.

Фізіологічна роль простагландинів полягає в регуляції маткових скорочень і, в тому числі, в забезпеченні транспорту яйцеклітини по матковій трубі. В преовуляторній фазі менструального циклу збільшення синтезу ПГФ 2α призводить до скорочення інтерстиціального відділу маткової труби; в лютеїновій

фазі – переважання ПГЕ₂ забезпечує безперешкодний транспорт яйцеклітини в порожнину матки, в той час як ПГФ_{2α} створюються умови руху яйцеклітини по трубі. Відповідно фізіологічна регуляція транспортної функції труби визначається співвідношенням ПГФ_{2α} / ПГЕ₂, при порушенні якого існує можливість нїдації бластоцисти в матковій трубї. Отриманї нами данї щодо рївнїв та співвідношення простагландинїв вказують на їх рїзницю у жїнок рїзних досліджуваних груп і можуть бути використанї як прогностичний критерїй виникнення першої позаматкової вагїтностї.

При вивченнї овуляторної функції у обстежених жїнок за даними фолїкулогенезу та кривої базальної температури було визначено, що при наявностї овуляторних циклїв у бїльш нїж половини обстежених (59,7% та 53,2%), формування повноцїнної лютеїнової фази встановлено лише у 8,5% та 11,3% жїнок обстежених груп пацїєнток.

Вивчення скорочень мїометрїю у жїнок з дисменореєю та позаматковою вагїтностю в анамнезї при ультразвуковому обстеженнї, виявило, що перистальтичнї хвилї мїометрїю мають зниженї показники амплїтуди, частоти та довжини перебїгу. Дискоординованїсть скорочень, яка характерна для бїльшостї жїнок, порушує процеси вїдторгнення функцїонального шару ендометрїю пїд час менструації, призводить до пїдвищеного внутрїшньоматкового тиску, та, як наслїдок, больового синдрому пїд час менструації. Отриманї данї також, як і попереднї, можуть бути використанї при прогнозуваннї виникнення позаматкової вагїтностї у жїнок групи ризику. Враховуючи результати щодо рївнїв гормонїв та простагландинїв і їх вплив на скорочення м'язїв матки і опосередковано маткових туб, для профїлактики можливих ускладнень (трубної вагїтностї) нами було розроблено альтернативнї схеми корекції гормонального статусу жїнок досліджуваних груп.

Серед 109 обстежених жїнок перших двох груп для контролю ефективностї запропонованої схеми лїкування було вїдбрано 60 жїнок з проявами первинної дисменореї рїзного ступеня важкостї. Жїнок розподїлено на три рївнзначнї групи. В основнїй групї, до якої вклучено 20 жїнок, корегуюча терапїя проводилась препаратами «Фемостон», який мїстить 17b-естрадіол 2 мг з 1-го по 14-й день і комбїнацію 17b-естрадіолу та дїдрогестерону, з 15-го по 28-й день циклу, і «Дуфастон», який мїстить дїдрогестерон (10 мг) з 15-го по 28-й день циклу. Схема лїкування призначалась в залежностї вїд ступеня важкостї дисменореї, функцїональних характеристик менструального циклу (тип кривої базальної

температури оцінювався згідно 5 характерних типів (Т.Ф.Татарчук, Я.П.Сольський,2003), а також враховувались дані фоллікулогенезу), вмісту стероїдних гормонів та простагландинів ПГF_{2α} та ПGE₂ (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні критерії призначення коригуючої гормональної терапії жінкам з дисменореєю

| Клінічні критерії | Схема корекції | Термін призначення |
|--|---|--------------------|
| Дисменорея важкого або середнього ступеня Порушення овуляції Базальна температура IV, V типу Зниження вмісту прогестерону та естрадіолу в овуляторний період | «Фемостон 2/10» по 1 таб. х 1 раз в день з 1-го по 28-й день циклу та «Дуфастон» по 1 таб. х 1 раз в день з 15-го по 26 день циклу | 12 місяців |
| Дисменорея середнього ступеня Базальна температура III типу Порушення овуляції Зниження вмісту прогестерону при зниженні або нормальному вмісті естрадіолу | «Фемостон 2/10» по 1 таб. х 1 раз в день з 1-го по 28-й день циклу | 12 місяців |
| Дисменорея легкого або середнього ступеня Овуляція не порушена Базальна температура I, II типу Нормальний вміст прогестерону та естрадіолу в овуляторний період | «Фемостон 2/10» по 1 таб. х 1 раз в день з 1-го по 28-й день циклу | 6 місяців |

Симптоматично в перші два менструальні цикли з групи нестероїдних НПЗП для зниження вмісту простагландинів призначався диклофенак натрію у вигляді ректальних супозиторіїв по 50 мг з першого дня менструального циклу до зникнення симптомів дисменореї. В подальшому жінки не потребували додаткового прийому препарату, больовий синдром повністю купувався за рахунок гормональної терапії.

За стандартною схемою лікування дисменореї призначено гормональну терапію комбінованим низькодозованим

контрацептивом, що містить 20 мкг етінілестрадіолу та 75 мкг гестодену, за 21-денним режимом 20 жінкам та 20 жінкам з ознаками недостатності лютеїнової фази було призначено гормональну корекцію дідрогестероном по 10 мг з 16-го по 25-й день циклу.

Ефективність лікування оцінювалась в динаміці через 3, 6, 12 місяців лікування, а також через 3 місяці після лікування (рис. 1).

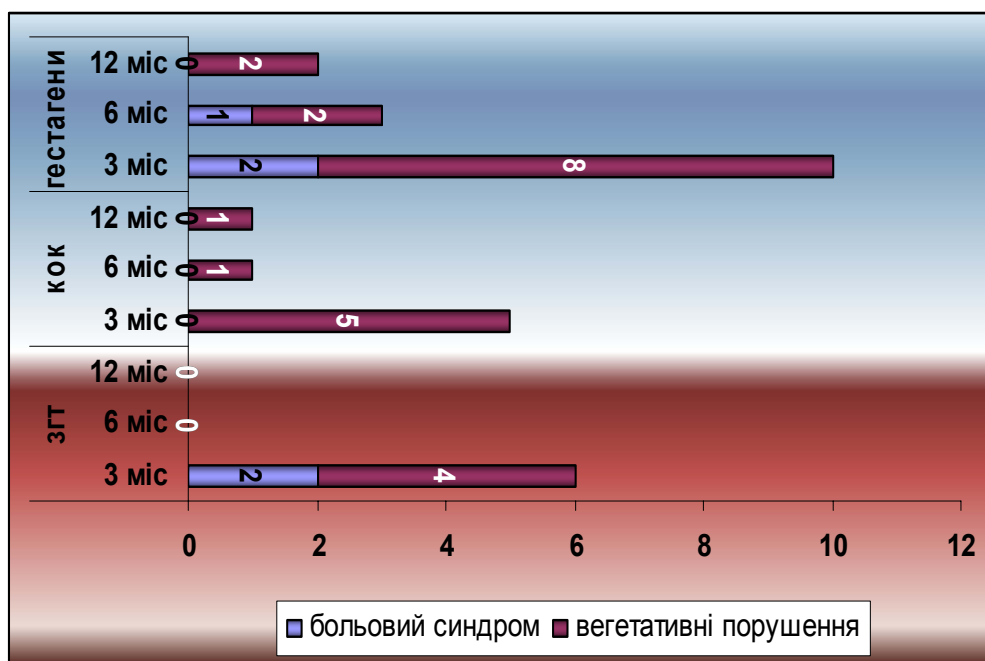


Рис. 1. Ефективність лікування за призначеними схемами через 3, 6 і 12 місяців

Зважаючи на отримані результати про порушення спонтанної скоротливої активності матки – перистальтичні хвилі у кожній третій пацієнтки мали дискоординований напрямок, зменшену довжину перебігу при посиленні частоти та амплітуди, що є результатом, як вказувалось вище, дисбалансу стероїдних гормонів, простагландинів та, можливо, інших регулюючих субстанцій.

Характеристики спонтанної активності міометрію вивчались після 12 місяців лікування. В основній групі у 15 (75,0%) жінок мали місце скорочення ретроградного напрямку і у 4 (20,0%) жінок скорочення не зафіксовано. Скорочення дискоординовані за напрямком визначені лише у 1 (5,0%) пацієнтки. В групі жінок, які отримували гестагенну терапію в другій фазі циклу також переважали скорочення ретроградного напрямку – у 9 (45,0%) жінок, але у 6 (30,0%) жінок зафіксовано скорочення антеградного

та дискоординованого характеру. У 5 (25,0%) жінок цієї групи скорочення відсутні. Серед жінок, які отримували комбіновані оральні контрацептиви, виявився найвищий відсоток жінок, у яких маткові скорочення не зафіксовано – 14 (70,0%) пацієнок. У 5 (25,0%) жінок визначено ретроградний характер скорочень та у 1 (5,0%) пацієнтки – дискоординований.

Таким чином, ретроградний напрямок скорочень, який є фізіологічним під час лютеїнової фази, переважно спостерігався в групі жінок, які отримували коригуючу гормональну терапію. Комбіновані оральні контрацептиви виявили потужний гальмівний ефект на маткові скорочення, які були відсутніми у 14 (70,0%) жінок цієї групи. В групі жінок, які отримували гестагенну терапію, фізіологічний ретроградний напрямок скорочень був зафіксований у 45,0% жінок, що може вказувати на недостатню потужність їх впливу для нормалізації напрямку скорочень міометрію.

Фізіологічні механізми, які контролюють та стимулюють маткові скорочення вивчені ще недостатньо. Найбільш прийнятною є гіпотеза, що зростання, пік в середині циклу, та зменшення скорочень в лютеїновій фазі корелюють з зростанням естрогенів в фолікулярну фазу, овуляційним піком естрогенів, зростанням прогестерону та залишковим естрогеном в II фазу. Таким чином, естрогени фолікулярної фази циклу мають стимулюючий вплив на спонтанні маткові скорочення, а переважання прогестерону при наявності естрогену в лютеїновій фазі – гальмівний.

За отриманими даними найбільшою активністю в пригніченні спонтанних маткових скорочень володіють комбіновані оральні контрацептиви. Так, в групі жінок, які для подолання симптомів дисменореї протягом 12 місяців приймали КОК, характеристики скорочень були найнижчими (частота – 0,6 балів, амплітуда – 0,4 балів, довжина хвилі – 0,5 балів) внаслідок блокування овуляційного піку естрогенів.

Застосування гестагенної терапії в другій фазі циклу також зменшило показники скорочень матки в порівнянні з тими, які були визначені у обстежених жінок до лікування. Так, частота скорочень склала після отриманого лікування 1,2 бали, амплітуда – 1,1 бали, довжина хвилі – 0,8 балів.

Найбільшими після лікування виявились показники маткових скорочень в групі жінок, які отримували коригуючу гормональну терапію. Відповідно, частота становила 1,8 балів, амплітуда - 0,9 балів та довжина – 1,2 бали. Такий характер скорочень пов'язаний з відсутністю блокування овуляції при даному методі лікування. А

враховуючи, що ці скорочення мали фізіологічний напрямок (ретроградний – від шийки матки до дна), то такі скорочення мають сприяти транспорту сперми та забезпечувати запліднення.

За результатами обстеження овуляторні цикли з незначною перевагою частіше зустрічаються у жінок, які отримували коригуючу гормональну терапію, у 14 (70%) жінок цієї групи в порівнянні з 9 (45%) пацієнтками групи, яка отримувала гестагенну терапію. Серед ановуляторних менструальних циклів найчастіше зустрічались порушення процесів селекції доміантного фолікула та його персистенція. При порівнянні отриманих даних з результатами обстеження жінок до лікування, видно, що овуляторна функція покращилась, особливо у жінок, які отримували коригуючу гормональну терапію. В першу чергу це можна пов'язувати з відновленням балансу естрадіолу та прогестерону.

Для об'єктивної оцінки змін гормонального профілю жінок з дисменореєю по закінченню лікування було проаналізовано вміст стероїдних гормонів та простагландинів в сироватці крові в овуляторний період (14 – 16 день) менструального циклу. У жінок, які отримували коригуючу гормональну терапію, вміст естрадіолу відповідав показникам овуляторного циклу – $841,7 \pm 78,2$ пмоль/л. У жінок, які отримували терапію гестагенами вміст естрадіолу був нижче, але в межах норми – $567,2 \pm 62,8$ пмоль/л. У жінок, яким призначено комбіновані оральні контрацептиви, вміст естрадіолу становив – $326,7 \pm 13,2$ пмоль/л, що пов'язане з блокуванням овуляції в останній групі жінок. За вмістом прогестерону групи статистично не відрізнялись і показники відповідали нормативним – $35,4 \pm 2,3$ нмоль/л, $32,1 \pm 1,97$ нмоль/л, $49,8 \pm 2,99$ нмоль/л. Вміст стероїдних гормонів відповідав нормативним показникам, що свідчить про достатню ефективність всіх схем лікування.

Проведено контроль самопочуття жінок та гормонального статусу жінок через 3 місяці після закінчення лікування.

В групі жінок, які отримували терапію комбінованими оральними контрацептивами, у 13 (65,0%) жінок визначено наявність дисменореї легкого ступеня, у 3 (20,0%) жінок – дисменореєю середнього ступеня важкості, у 1 (5,0%) жінки – дисменореєю важкого ступеня. В групі жінок, які отримували гестагенну терапію в другій фазі циклу, відновлення симптомів дисменореї відмітили загалом 16 (80,0%) жінок, серед них у 8 (40,0%) – дисменорея легкого ступеня, у 7 (35,0%) жінок – дисменорея середнього ступеня важкості, у 1 (5,0%) жінки – дисменореєю важкого ступеня. В групі жінок, які отримували

коригуючу гормональну терапію, відновлення симптомів дисменореї відмітило 5 (25,0%) жінок, серед них у 2 (10,0%) жінок - дисменорея середнього ступеня і у 3 (15,0%) жінок – дисменорея легкого ступеня важкості. Серед пролікованих жінок цієї групи не встановлено відновлення симптомів дисменореї важкого ступеня.

За результатами обстеження спонтанної рухової активності міометрію через 3 місяці після закінчення лікування, в основній групі у 16 (80,0%) жінок мали місце скорочення ретроградного напрямку і у 3 (15,0%) жінок скорочення не зафіксовано. Дискоординовані за напрямком скорочення визначені лише у 1 (5,0%) пацієнтки. В групі жінок, які отримували гестагенну терапію, через 3 місяці після лікування, скорочення ретроградного напрямку визначено у 9 (45,0%) жінок, у 3 (15,0%) жінок зафіксовано скорочення антеградного напрямку та у 7 (35,0%) жінок – дискоординованого характеру. У 1 (5,0%) жінки цієї групи скорочення відсутні. Серед жінок, які отримували комбіновані оральні контрацептиви, через 3 місяці після відміни препарату переважали скорочення дискоординовані у напрямку – 12 (60,0%) пацієнток. У 5 (25,0%) жінок визначено ретроградний характер скорочень, у 2 (10,0%) жінок – антеградний, у 1 (5,0%) пацієнтки – відсутній.

Після закінчення лікування найбільшими показниками частоти, амплітуди та довжини перистальтичних хвиль володіла група жінок після коригуючої гормональної терапії (частота – 2,4 бали, амплітуда – 1,8 балів, довжина – 1,7 балів). В порівнянні з періодом лікування, зросли показники в групі жінок, які отримували комбіновані оральні контрацептиви. Частота скорочень в цій групі – 2,4 бали, амплітуда – 1,8 балів, довжина хвиль – 1,7 балів. Незначно відрізнялись показники і в групі, яка отримувала гестагени. Так, частота хвиль скорочення склала – 1,2 бали, амплітуда – 0,7 балів, довжина – 0,9 балів.

Для об'єктивної оцінки змін гормонального профілю жінок з дисменореєю через 3 місяці по закінченню лікування було проаналізовано вміст стероїдних гормонів та простагландинів в сироватці крові в овуляторний період (14 – 16 день) менструального циклу.

Визначені результати показали, що жінки, які приймали коригуючу гормональну терапію, через 3 місяці після закінчення лікування зберігали нормативні показники вмісту естрадіолу та прогестерону ($829,3 \pm 62,2$ пмоль/л, $24,4 \pm 1,39$ нмоль/л), в той час, як в групах жінок, які приймали гестагенну терапію або комбіновані

оральні контрацептиви, спостерігалось зниження вмісту гормонів майже до початкового перед лікуванням рівня (естрадіол $-211,25 \pm 23,43$ пмоль/л, $180,67 \pm 13,7$ пмоль/л; прогестерон $- 12,7 \pm 0,92$ нмоль/л, $13,48 \pm 3,52$ нмоль/л).

Таким чином, порушення не тільки абсолютного вмісту статевих гормонів та простагландинів, але й зміни їх співвідношення, призводить до розвитку функціональної дисменореї, порушень менструального циклу, зниження соціальної активності та якості життя жінок.

Оскільки головним фактором в патогенезі дисменореї є порушення вмісту яєчникових гормонів та місцевих регулюючих субстанцій (простагландинів, лейкотриєнів тощо), доцільним є використання коригуючої гормональної терапії з метою відновлення як абсолютного вмісту яєчникових гормонів, так і фізіологічних їх співвідношень. Така корекція дозволяє активно впливати на гормонозалежний процес синтезу простагландинів та сприяє нормалізації їх вмісту та співвідношення. Запропонована в дослідженні схема корекції таких порушень є ефективною та фізіологічною, оскільки не впливає на процеси овуляції, що підтверджується дослідженнями овуляторної функції.

ВИСНОВКИ

В дисертації вирішено наукове завдання щодо вивчення факторів ризику, причин та механізмів розвитку дисгормональних порушень за типом первинної дисменореї, що проявляється комплексом вегетативних, обмінно-ендокринних, емоційно-психічних симптомів, розроблені методи корекції виявлених порушень.

1. Встановлено зниження індексу маси тіла у 48,9% жінок з дисменореєю, зменшення віку менархе у 44,7%. Характерними є поліменорея (72,3%) та менструальний цикл тривалістю від 30 до 35 днів (55,3%). 91,4% жінок у дитячому віці перенесли інфекційні захворювання, що могло стати пусковим механізмом функціональних розладів яєчників. Виявлена супутня екстрагенітальна патологія у жінок носить функціональний характер, що підтверджує порушення адаптаційних механізмів та сприяє формуванню подальших патологічних змін. Ризик виникнення дисгормональних порушень зростає відповідно з кількістю штучних переривань вагітності, перенесеними запальними захворюваннями органів малого тазу, оперативними втручаннями.

2. Частота розвитку першої позаматкової вагітності зростала відповідно зі ступенем важкості дисменореї. І зустрічалась у жінок без проявів дисменореї в 21,4%, з легким ступенем дисменореї в 42,9%, з середнім ступенем – в 59,2%, з важким в – 57,1% випадків.

3. Встановлено, що в групі жінок, які перенесли позаматкову вагітність, виявлено достовірне збільшення ПГФ2 α - $2937,4 \pm 373,1$ пг/мл і ПГЕ2 - $824,3 \pm 94,6$ пг/мл відповідно до ПГФ2 α - $640,2 \pm 30,5$ пг/мл і ПГ Е2 - $446,1 \pm 65,1$ пг/мл у жінок з дисменореєю. Співвідношення простагландинів ПГ F2 α /E2 у жінок з дисменореєю – $1,2 \pm 0,18$, у жінок з позаматковою вагітністю – $5,27 \pm 0,67$, в групі здорових жінок - $0,91 \pm 0,11$.

4. Встановлено, що в сироватці крові жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі спостерігалось значне, статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення вмісту естрадіолу $157,4$ пмоль/л, відповідно в контрольній групі показники є майже в 8 разів більшими ($1280,2 \pm 118,5$ пмоль/л). Вміст прогестерону в сироватці крові цієї групи жінок був значно нижче показників контрольної групи, 3.59 ± 2.0 нмоль/л.

5. Встановлено, що у жінок з дисменореєю та позаматковою вагітністю в анамнезі при ультразвуковому обстеженні перистальтичні хвилі міометрію мають знижені показники амплітуди, частоти та довжини перебігу, дискоординовані за напрямком, що є свідченням порушень вмісту стероїдних гормонів та простагландинів при дисменореї. Дискоординованість скорочень, яка характерна для більшості жінок, порушує процеси відторгнення функціонального шару ендометрію під час менструації, призводить до підвищеного внутрішньоматкового тиску, та, як наслідок, больового синдрому під час менструації. Рідкі, з малою амплітудою та довжиною перебігу, різного напрямку, скорочення є малоефективними під час овуляторного періоду, що порушує процеси транспортування яйцеклітини.

6. Корекція гормональних змін у жінок репродуктивного віку за схемами коригуючої гормональної терапії є ефективною та має найменшу кількість протипоказань та побічних ефектів, оскільки передбачає застосування природних гормональних компонентів. Метою лікування є не тільки відновлення абсолютного вмісту яєчникових гормонів, але й їх співвідношень. Фізіологічні характеристики маткових скорочень встановлюються при застосуванні коригуючої гормональної терапії. Вміст жіночих стероїдних гормонів в сироватці крові в періовуляторний період через три місяці після закінчення прийому препаратів, у жінок, які

приймали коригуючу гормональну терапію, відповідали фізіологічним нормам (естрадіол – $829,3 \pm 62,2$ пмоль/л, прогестерон – $24,4 \pm 1,39$ нмоль/л), в групах жінок, які приймали гестагенну терапію або комбіновані оральні контрацептиви, спостерігалось зниження вмісту гормонів майже до початкового перед лікуванням рівня.

Список наукових робіт, надрукованих за темою дисертації

1. Жук С. І., Драчевська М. М. Прогностичне значення особливостей скорочення міометрію при дисгормональних розладах у жінок репродуктивного віку // Вісник наукових досліджень. – 2005. - №1. – С. 63-64. (Особистий внесок автора – збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до друку).

2. Жук С. І., Драчевська М. М. Дисгормональні розлади репродуктивної системи жінок як фактор виникнення позаматкової вагітності // Вісник наукових досліджень. – 2005. - №2. – С. 33-35. (Автором проведено збір матеріалу, статистична обробка, підготовка до друку).

3. Драчевский Н. П., Жук С. И., Драчевская М. Н. Методы деструкции эктопии шейки матки дисгормонального происхождения у женщин раннего репродуктивного возраста // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. - №1. – С. 239-240. (Особистий внесок автора – збір матеріалу, статистична обробка, підготовка до друку).

4. Жук С.И., Драчевская М.Н. Современные аспекты диагностики внематочной беременности // Biomedical Biosocial Anthropology. – 2005. - №4. – С.48-51. (Автором сформульовано актуальність наукової роботи, проведено клініко-лабораторне обстеження пацієнток, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

5. Жук С. І., Драчевська М. М. Роль простагландинів та статевих гормонів в патогенезі дисгормональних порушень // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №1. – С. 174-176. (Особистий внесок автора – клініко-лабораторне обстеження пацієнток, статистична обробка, підготовка до друку).

6. Жук С. І., Драчевська М. М. Сучасна профілактично-лікувальна корекція дисменореї // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №2. – С.116-120. (Особистий внесок автора – проведено лікування пацієнток, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку наукової роботи).

АНОТАЦІЯ

Драчевська М.М. Прогнозування, диференційний підхід до діагностики та корекції дисменореї. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Вінниця, 2007.

В дисертації наведені результати з вивчення факторів ризику, причин та механізмів розвитку дисгормональних порушень за типом первинної дисменореї у жінок репродуктивного віку, розроблені методи корекції виявлених гормональних порушень. Встановлено зниження індексу маси тіла у 49% жінок з дисменореєю, ранне менархе у 45%. Характерними є поліменорея (72%) та менструальний цикл тривалістю від 30 до 35 днів (55%). Виявлено зростання ризику настання першої позаматкової вагітності відповідно до ступеня важкості первинної дисменореї. Дослідження характеристик маткових скорочень у жінок з дисменореєю встановило дискоординованість хвиль, зниження амплітуди та довжини, що порушує процеси відторгнення функціонального шару ендометрію під час менструації, призводить до підвищеного внутрішньоматкового тиску, та, як наслідок, больового синдрому під час менструації, під час овуляторного періоду скорочення є малоефективними, що порушує процеси транспортування яйцеклітини. Корекція гормональних змін у жінок репродуктивного віку за схемами коригуючої гормональної терапії є ефективною та має найменшу кількість протипоказань та побічних ефектів, оскільки передбачає застосування природних гормональних компонентів. Відсутність пригнічення овуляції під час лікування забезпечує фізіологічність застосованих методик лікування.

Ключові слова: дисменорея, позаматкова вагітність, простагландини, коригуюча гормональна терапія, естрадіол, прогестерон

АННОТАЦИЯ

Драчевская М.Н. Прогнозирование, дифференциальный подход к диагностике и коррекции дисменореи. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и

гинекология. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2007.

В работе приведены результаты исследования факторов риска, причин и механизмов развития дисгормональных нарушений по типу первичной дисменореи, проявляющейся комплексом вегетативных, обменно-эндокринных, эмоционально-психических симптомов, представлены методы коррекции выявленных гормональных нарушений. В основе работы результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 149 женщин репродуктивного возраста с проявлениями дисгормональных нарушений. Соответственно цели и задачам исследования пациентки были разделены на три группы. Первую группу составили 47 женщин с первичной дисменореей, вторую – 62 женщины с первой внематочной беременностью, третью, контрольную, - 40 здоровых женщин. В группах изучались особенности гормонального статуса, содержание простагландинов в сыворотке крови, особенности сокращений миометрия, функциональные характеристики менструального цикла. Оценка тяжести дисменореи проводилась по шкале Прилепской В.И. и Межевитиновой Е.А. (2000). Особенности сокращений миометрия изучали при трансвагинальном ультразвуковом исследовании органов малого таза, которое выполняли на аппарате Logic 500 (General Electric) конвексным датчиком с частотой 4.5–9.0 МГц по методике Birnholz. Определение содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке проводилось в перивуляторный период (на 14-16 день цикла) иммуноферментным методом наборами реагентов фирмы „Human” (Германия). Для оценки содержания простагландинов также использовался метод иммуноферментного анализа наборами реагентов фирмы „RD&S” (Великобритания). Среди факторов риска в развитии дисменореи определены: снижение индекса массы тела, уменьшение возраста менархе, характерными являются полименоррея и менструальный цикл продолжительностью от 30 до 35 дней. Выявленная сопутствующая экстрагенитальная патология у женщин носит функциональный характер, что подтверждает нарушения адаптационных механизмов. Результаты определения содержания яичниковых гормонов в сыворотке женщин с дисменореей и внематочной беременностью в анамнезе свидетельствуют о снижении концентрации эстрадиола и прогестерона по сравнению с контрольной группой. Выявлено повышение риска для формирования первой внематочной беременности при неизмененных воспалительным процессом

маточных трубах у женщин с первичной дисменореей. Так, у здоровых женщин первая внематочная беременность возникла в 21,4% случаев, при легком течении дисменореи в 42,9%, при средней степени тяжести дисменореи – в 59,2%, при тяжелой – 57,1%. В группе женщин, перенесших внематочную беременность, выявлено повышение простагландинов F2 α до $2937,4 \pm 373,1$ пг/мл и E2 до $824,3 \pm 94,6$ пг/мл, у женщин с первичной дисменореей – простагландин F2 α соответственно $640,2 \pm 30,5$ пг/мл и простагландин E2 - $446,1 \pm 65,1$ пг/мл. Выявленные отличия в соотношении простагландинов F2 α и E2 при дисменорее – $1,2 \pm 0,2$, при внематочной беременности – $5,27 \pm 0,7$, в контрольной группе - $0,86 \pm 0,1$ свидетельствуют о дисбалансе местных регулирующих веществ и, как следствие, нарушении сокращений миометрия и маточных труб. Исследование сократительной активности миометрия при ультразвуковом обследовании выявило сниженные показатели амплитуды, частоты и длины волн, их дискоординированность. Такие характеристики являются подтверждением нарушений содержания не только яичниковых гормонов, но и простагландинов, являющихся основными регуляторами сокращений миометрия. Дискоординированность сокращений нарушает процессы отторжения функционального слоя эндометрия во время менструации, приводит к повышению внутриматочного давления, болевому синдрому. В периовуляторный период редкие, с малой амплитудой и длиной, разного направления сокращения являются малоэффективными для обеспечения транспорта оплодотворенной яйцеклетки. Коррекция гормональных нарушений у женщин репродуктивного возраста по схемам заместительной гормональной терапии является эффективной и имеет наименьшее количество противопоказаний и побочных эффектов, поскольку подразумевает использование натуральных гормональных компонентов. Использование заместительной гормональной терапии для лечения первичной дисменореи является наиболее физиологичным, так как не блокирует процессов овуляции. При контроле результатов лечения через 3 месяца после окончания приема всех препаратов, у женщин сохранилось нормальное содержание эстрадиола и прогестерона, характеристики маточных сокращений соответствовали физиологичным.

Ключевые слова: эстрадиол, прогестерон, дисменорея, заместительная гормональная терапия, простагландины, внематочная беременность

SUMMARY

Drachevskaya M.M. Prognosis, differential approach to diagnosis and correction of dysmenorrhea. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Vinnitsa National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnitsa, 2007.

The presented dissertation is devoted to an actual theme both in scientific and practical sense, which presents the dysmenorrhea is a result of disbalance of estradiol, progesterone, and local regulative substance – prostaglandins F_{2α} and E₂. Serum quantities of steroid hormones and prostaglandins in 149 women were analyzed. The women were split into three groups. In the first group were included 47 women with essential dysmenorrhea, in the second group were included 62 women with ectopic pregnancy, in the third group were included 40 women with normal menstrual cycle. The analysis of hormonal status of the women with dysmenorrhea have proved that serum quantities of estradiol and progesterone were much lower than in healthy women. This is the proof of deficient activity of the ovaries. Present deviations in the quantities of steroid hormones made are the base of disorders in the mechanism of local regulative activity of reproductive system of biologically active substance. There were estimated the effectiveness of therapies of functional dysmenorrhea by replacing hormone therapy, oral contraceptive, dydrogesterone on the luteal phase of menstrual cycle. The effectiveness of therapy was estimated in 6, 12 month and in 3 month after finishing of the correction therapy. The replacing hormonal therapy is the effective for the treatment of dysmenorrhea, don't influence the ovulation, normalize the uterine contraction, that further the fertility. After the finishing of therapy there are saving the normal serum content of steroid hormones and the number of relapse was the least.

Key words: estradiol, progesterone, dysmenorrhea, ectopic pregnancy, prostaglandins

Перелік умовних скорочень

ІМТ – індекс маси тіла

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПГ – простагландини

УЗД – ультразвукове дослідження