

УДК 618.14-002-036-08-084;618.14-002:616-079.4-08:616-073.756.8

© Колектив авторів, 2011.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДОБРОЯКІСНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ МАТКИ

В. О. Бенюк, В. В. Курочка, Г. І. Макаренко, О. С. Сторчак, М. В. Самойлова, Салламі М. Амін
Кафедра акушерства і гінекології №3 (зав. кафедри – проф. В. О. Бенюк),
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ.

EFFICIENCY OF COMPLEX HORMONAL THERAPY IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN WITH COMBINED BENIGN UTERUS PATHOLOGY

V. A. Benyuk, V. V. Kurochka, G. I. Makarenko, E. S. Storchak, M. V. Samoylova, Sallami M. Amin

SUMMARY

The influence of hormonal therapy a-GnRH and LNG-IUD on clinical course and homeostasis indexes in women with adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined uterus pathology was learned in dynamics. New pathogenesis units in benign uterus pathology by means of immune system dysfunction that was defined in decreased levels of cytotoxic index of NK-cells were revealed. Complex hormonal therapy in reproductive-aged women with combined benign uterus pathology was developed and estimation of influence on oncomarker indexes, immune status, steroid hormones and hematological indexes in observation dynamics was conducted.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МАТКИ

В. А. Бенюк, В. В. Курочка, Г. И. Макаренко, Е. С. Сторчак, М. В. Самойлова, Саллами М. Амин

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние гормональной терапии а-ГнРГ и ЛНГ-ВМС на клиническое течение, показатели гомеостаза и функциональное состояние матки у женщин с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и сочетанной патологией эндо- и миометрия в динамике. Выявлены новые звенья патогенеза в развитии доброкачественной патологии матки за счет нарушения функции иммунной системы, особенно выраженные в показателях снижения цитотоксического индекса NK-клеток. Разработана комплексная поэтапная гормональная терапия для женщин репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией матки и проведена оценка влияния на показатели онкомаркеров, иммунного статуса, стероидных гормонов и гематологических показателей в динамике наблюдения.

Ключові слова: комплексна гормонотерапія, доброякісна патологія матки, ЛНГ-ВМС, а-ГнРГ.

За останні роки запропоновано нові підходи до консервативних та оперативних методів лікування доброякісної патології матки, проте не існує єдиного алгоритму, що визначає стратегію та тактику ведення таких хворих. При початкових стадіях захворювання можливий диференційований підхід щодо лікування жінок з аденоміозом та гіперплазією ендометрія, які не реалізували свою репродуктивну функцію [1, 3, 4, 6]. Розробка сучасних препаратів розширила можливості консервативного лікування доброякісної патології матки. Найбільшу практичну цінність із усього арсеналу препаратів на даний час представляє гормонотерапія [2, 5].

На сьогоднішній день питання щодо лікування поєднаної доброякісної патології матки залишаються остаточно не вирішеними і дискусійними.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності консервативної терапії аденоміозу з гіперплазією ендометрія у жінок репродуктивного віку шляхом впровадження комплексної поетапної гормональної терапії.

Для досягнення мети ми на I етапі провели оцінку

впливу гормонотерапії 135 жінкам з поєднаною доброякісною патологією матки (аденоміоз з гіперплазією ендометрія): I групу склали 69 жінок, що використовували левоноргестрел-внутрішньоматкову систему (ЛНГ-ВМС); II – 66 жінок, які застосовували а-ГнРГ. На II етапі провели оцінку ефективності комплексного лікування поєднаної доброякісної патології матки у 35 жінок репродуктивного віку (III група) по запропонованій нами схемі, що включала а-ГнРГ «Диферелін» 3,75 мг 1 раз в 28 днів протягом 6 місяців з наступним введенням ЛНГ-ВМС «Мірена» та Лавомакс перорально по 0,125 г перший місяць кожні 48 годин, потім до 6 місяця 1 раз в тиждень. Оцінку показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 місяців терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення менструального циклу по типу гіперполіменореї перед проведенням гормонотерапії виявлено у 92,6% обстежуваних жінок. Об'єм менструальної крововтрати визначався за допомогою карт менструальної крововтрати і склав у I та II групах жінок – 183 бали, у III групі – 206 балів, що вдвічі перевищувало показники норми (рис. 1).

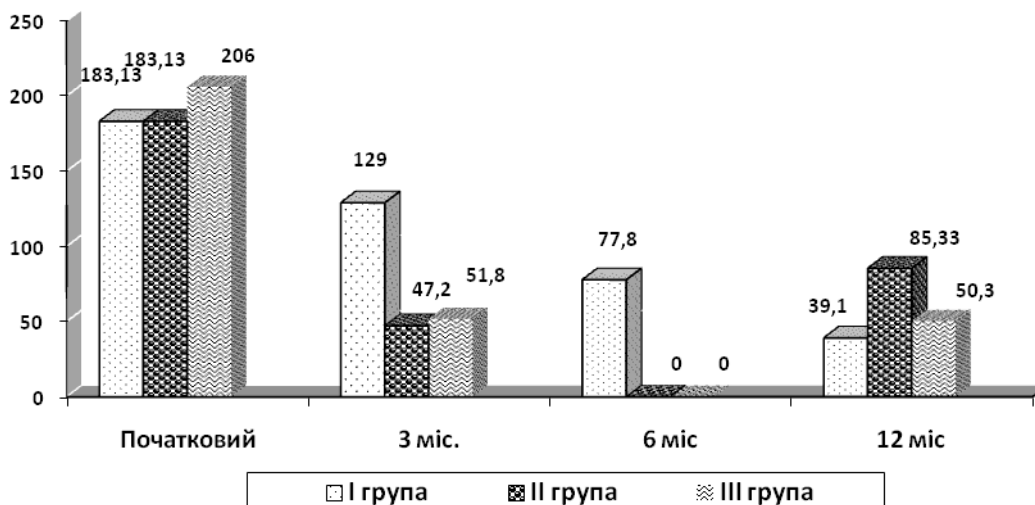


Рис. 1. Динаміка об'єму крововтрати на тлі гормонотерапії.

За представленими на рис. 1 даними, у жінок I групи на тлі ЛНГ-ВМС відмічалось поступове зниження об'єму менструальної крововтрати: на 3 місяці – на 30,0%, на 6 – на 50,0% та на 12 місяці – на 78,0%. В II групі у жінок, що застосовували а-ГнРГ (Диферелін), на 3 місяці спостереження об'єм менструальної крововтрати різко знизився на 74,0% від початкового рівня, через 6 місяців зареєстрована відсутність менструації у всіх жінок, а через 12 місяців – тенденція до зростання крововтрати.

Зниження менструальної крововтрати на тлі комплексної гормонотерапії відзначено вже в перші 3 місяці спостереження на 74,8%; через 6 місяців у всіх жінок відмічалась відсутність менструальноподібних виділень; на 12 місяці об'єм менструальної крововтрати в середньому склав $50,3 \pm 10,5$ балів, що відповідає нормі.

Нами проведена оцінка больового синдрому на тлі гормональної терапії у жінок з доброякісною патологією матки. У всіх обстежуваних групах на 3 та 6 місяцях спостереження відзначено інтенсивне зменшення больового індексу (БІ). Через 12 місяців терапії ВМС БІ знизився на 64,3% від початкового рівня, а у II групі спостерігалось зростання даного показника. На тлі комплексної терапії вже через 3 місяці зареєстровано зниження БІ вдвічі (на 57,8%); через 6 місяців – на 85,3% від вихідного рівня, а на 12 місяці у всіх жінок відмічалась відсутність больового синдрому.

При динамічному спостереженні за показниками гемоглобіну у жінок з доброякісною патологією матки зафіксоване зростання даного показника на 3 та 6 місяцях спостереження у всіх трьох групах: на 6 місяці у I групі – на 20,5%, у II – на 24,4%, у III – на 20,2% від вихідного рівня. Через 12 місяців в I та III групах зберігалась тенденція до зростання, в II – відмічалось зниження рівня гемоглобіну. Рівень феритину крові та сироваткового заліза у жінок досліджуваних груп збільшувався прямо

пропорційно зменшенню об'єму крововтрати.

Аналіз динамічних показників гонадотропних гормонів у жінок обстежуваних груп показав, що на тлі ЛНГ-ВМС показник ФСГ знизився: на 3 місяці – на 28,73%; на 6 – на 53,71%; через 12 місяців – не відрізнявся від показників на 6 місяці. У II групі відмічалось зниження вмісту ФСГ на 3 місяці на 49,25%, на 6 – на 89,34%; на 12 – мав тенденцію до підвищення. У III групі вихідний рівень ФСГ склав $13,10 \pm 1,59$ мкг/л. На тлі комплексного лікування виявлено достовірне зниження показників ФСГ до нормативних значень.

Рівень ЛГ у жінок I та II груп вже на 3 місяці терапії знизився в 1,7 рази. На тлі ЛНГ-ВМС даний гормон на 6 та 12 місяці спостереження перебував в межах норми. У жінок, що отримували а-ГнРГ рівень ЛГ на 6 місяці знизився на 79,82%, а на 12 – відзначалося підвищення даного показника, проте не виходило за межі норми. У III групі на тлі комплексної терапії спостерігалось достовірне зниження даного показника до 6 місяця, на 12 місяці спостереження – ЛГ в межах нормативних значень.

Проведена оцінка впливу гормонотерапії на рівень стероїдних гормонів. Показники естрадіолу (E_2) на тлі ВМС достовірно знизилися на 3 місяці – в 1,5 рази, на 6 – на 75,45% від вихідних даних, на 12 місяці рівень E_2 склав $0,35 \pm 0,04$ нмоль/л. У пацієток II групи до 6 місяця спостерігалась виражена гіпоестрогенія: E_2 знизився на 3 місяці – на 81,81%, на 6 – на 91,81%, на 12 місяці мав тенденцію до зростання. Вихідний рівень E_2 в III групі склав $1,30 \pm 0,07$ нмоль/л. До 6 місяця спостереження відзначалося достовірне зниження його ($0,10 \pm 0,01$ нмоль/л), на 12 місяці зафіксоване підвищення даного показника до норми.

Рівень прогестерону нормалізувався вже на 3 місяці гормонотерапії у всіх трьох групах і достовірно не змінювався протягом подальшого періоду спостереження.

Показники онкомаркера СА-125 у жінок в процесі терапії ЛНГ-ВМС мали тенденцію до зниження протягом усього періоду спостереження: на 3 місяці – на 18,70%, на 6 місяці – на 59,22% та на 12 місяці – на 71,38% від початкового рівня. У жінок на тлі терапії а-ГнРГ до 6 місяця спостереження показник СА-125 знижувався, а на 12 місяці зафіксоване його зростання у 1,5 рази порівняно з показниками на 6 місяці, проте не перевищував нормативних значень. Вихідний рівень СА-125 у жінок III групи з поєднаною доброякісною патологією матки склав

47,30±3,15 ОД/мл. В процесі комплексної терапії у жінок відмічалася статистично достовірна нормалізація показників СА-125 ($p<0,05$), середній рівень протягом року зменшився на 72,93%, що в 3,7 разів менше у порівнянні з вихідними даними і склав 12,80±1,92 ОД/мл.

Вихідний рівень цитотоксичного індексу НК-клітин в I та II групах склав 33,00%, що у 1,5 рази нижче норми, у III групі – 29,30%, вдвічі нижче нормативних значень і свідчить про зниження імунного статусу у даної категорії жінок.

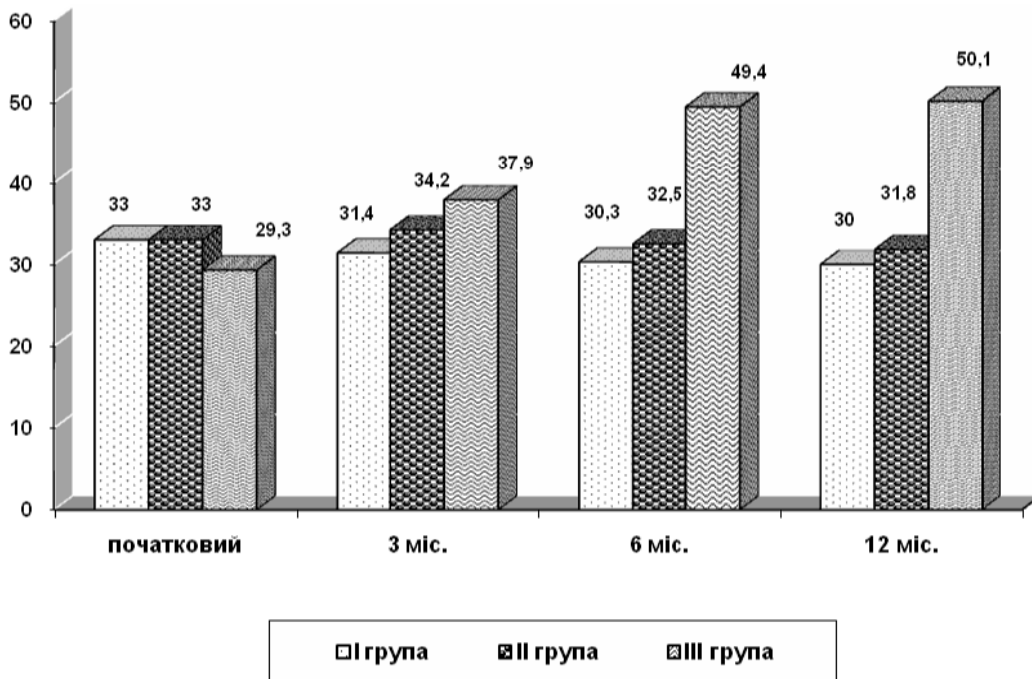


Рис. 2. Цитотоксичний індекс НК-клітин у жінок з доброякісною патологією матки при проведенні гормонотерапії.

Як видно із представлених на рис. 2 даних, протягом 12 місяців спостереження на тлі гормонотерапії ЛНГ-ВМС та а-ГнРГ цитотоксичний індекс НК-клітин залишався низьким і мав тенденцію до зниження. Це дало підставу для включення в розроблену комплексну терапію імуномодулятора Лавомакс.

Рівень цитотоксичного індексу НК-клітин на тлі запропонованої комплексної гормонотерапії через 3 місяці збільшився в 1,2 рази ($37,90\pm 3,20\%$), через 6 місяців – в 1,7 разів ($49,40\pm 2,90\%$) від вихідних даних і досяг нормативних значень. Через 12 місяців спостереження показники імунного статусу жінок обстежуваної групи перебували в межах норми і не мали статистично достовірної різниці від даних на 6 місяці спостереження (по завершенню курсу імуностимулюючої терапії).

У жінок з доброякісною патологією матки на тлі гормонотерапії при ультразвуковому дослідженні визначали об'єм матки та серединну маткову структуру. У хворих на тлі ВМС при динамічному спостереженні об'єм матки мав достовірне зниження протягом 12 місяців на 18,0% від початкового. У II групі через 3 місяці об'єм матки зменшився на 9,00%, через 6 – на 16,00%; а через 12 місяців встановлено збільшення даного показника. В III групі вихідний рівень об'єму матки склав $98,3\pm 14,7$ мл, через 3 місяці комплексної терапії даний показник зменшився в середньому на 16,00%, через 6 місяців – на 23,60% ($75,1\pm 9,73$ мл) від вихідного рівня. Через 12 місяців на тлі комплексної гормонотерапії у обстежуваних жінок встановлено статистично достовірне зменшення об'єму матки у 1,5 рази на 36,60%, порівнюючи з вихідними даними ($p<0,05$).

У I групі спостерігалася зменшення М-ехо протягом 12 місяців спостереження. У II групі на тлі а-ГнРГ на 3 та 6 місяці відзначене різке зменшення показника М-ехо, а на 12 місяці зафіксоване зростання даного показника, проте він лишився в межах норми. У III групі на тлі комплексної гормонотерапії спостерігалася зменшення М-ехо через 3 місяці в середньо-

реженні об'єму матки мав достовірне зниження протягом 12 місяців спостереження. У II групі на тлі а-ГнРГ на 3 та 6 місяці відзначене різке зменшення показника М-ехо, а на 12 місяці зафіксоване зростання даного показника, проте він лишився в межах норми. У III групі на тлі комплексної гормонотерапії спостерігалася зменшення М-ехо через 3 місяці в середньо-

му на 46,76% (7,40±1,03 мм), через 6 – на 63,30%. Через 12 місяців у них відзначено достовірне зменшення данного показника у 3,2 рази від вихідного рівня та у порівнянні з даними на 3 і 6 місяці спостереження.

Всім обстежуваним жінкам з поєднаною доброякісною патологією матки виконана гістероскопія з біопсією ендометрія та наступним вивченням біоптатів. Результати вихідного гістологічного дослідження: у 64,00% пацієток виявлена секреторна трансформація ендометрія, рання фаза; у 36,00% пацієток ендометрій у стадії проліферації.

В II групі через 6 місяців проведено гістероскопію з біопсією ендометрія: у всіх жінок – атрофія ендометрія. Через 12 місяців жінкам досліджуваних груп виконано пайпель-біопсію: в I групі – у 79,70% жінок залозистий епітелій не мав ознак функціональної активності, ендометрій з ознаками атрофії та поодинокими залозами, строма – з осередковою інфільтрацією в ендометрії; у 20,30% – секреторна трансформація ендометрія. В II групі: у 68,20% – секреторна трансформація ендометрія, рання фаза, у 31,80% – ендометрій у стадії проліферації.

Жінкам III групи через 6 місяців проведено гістероскопію з біопсією ендометрія. Встановлено, що у всіх жінок мала місце атрофія ендометрія з поодинокими дрібними залозами. Через 12 місяців комплексної терапії проведена пайпель-біопсія ендометрія: у 91,4% обстежених залозистий епітелій не мав ознак функціональної активності, ендометрій атрофічний, у 8,6% – секреторна трансформація ендометрія.

Дослідження якості життя жінок з доброякісною патологією матки на тлі ВМС, а-ГнРГ та комплексної гормонотерапії проведено шляхом одномоментного вивчення стану пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 на 12 місяці спостереження. Інтегральний показник якості життя склав на тлі ВМС – 648 балів, на тлі а-ГнРГ – 441 бал та на тлі запропонованої нами комплексної терапії – 722 бали.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена нами комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з поєднаною доброякісною патологією матки (аденомі-

оз з гіперплазією ендометрія) нормалізує показники онкомаркерів, імунного та гуморального статусу. Дане лікування у обстежуваних жінок значно поліпшує гематологічні, ехографічні, ендоскопічні та морфологічні показники в динаміці спостереження у порівнянні з монотерапією ЛНГ-ВМС та а-ГнРГ.

Використання запропонованої комплексної терапії поєднаної доброякісної патології матки у жінок репродуктивного віку достовірно підвищує параметри фізичного функціонування, загального стану здоров'я та життєвої активності, покращує показники як фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я, тим самим підвищує рівень якості життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Застосування диференційованої гормонотерапії в лікуванні хворих на поширені форми генітального ендометріозу / В. І. Грищенко, М. О. Щербина, Л. В. Потапова [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2 (26). – С. 8–9.
2. Кучеренко С. Н. Дифференцированная гормонотерапия аденомиоза с учетом особенностей гормональных нарушений и клинико-морфофункциональных критериев процесса / С. Н. Кучеренко // Здоровье женщины. – 2002. – № 3 (11). – С. 30–36.
3. Роль агонистів ГнРГ в лікуванні ендометріозу / В. О. Бенюк, В. Я. Голота, О. А. Диндар [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : сб. трудов Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 2006. – Т. 142. – С. 237.
4. Татарчук Т. Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрію / Т. Ф. Татарчук, О. В. Бурлака, К. О. Корінна // Ліки та життя. – 2005. – С. 100–101.
5. Afonso J. S. Adenomyosis: pathophysiology, diagnosis and treatment (review) / J. S. Afonso, S. Sumxes Sergio // By Hysteroscopy at Fri. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 1–52.
6. Frackiewicz E. J. Diagnosis and treatment of endometriosis / E. J. Frackiewicz, V. Zarotsky // Expert Opin. Pharmacother. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 67–82.