

**КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РИЛІЗИНГУ ВНУТРІШНЬОМАТКОВО СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПІСЛЯ ПОЛОГІВ ТА КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ**

КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РИЛІЗИНГУ ВНУТРІШНЬОМАТКОВО СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПІСЛЯ ПОЛОГІВ ТА КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ – У статті представлено результати використання левоноргестрел-релізингу маткової системи у жінок із ендометріозом після пологів та кесаревого розтину. Показана ефективність системи у даній категорії жінок за результатами клінічного та ультразвукового обстеження впродовж року після пологів. Запропоновано рекомендації щодо профілактичних заходів із прогресування ендометріозу у породілей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РИЛИЗИНГА ВНУТРИМАТОЧНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ РОДОВ И КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ – В статье представлены результаты использования левоноргестрел-релизинга маточной системы у женщин с эндометриозом после родов и кесарева сечения. Продемонстрировано эффективность этой системы в данной группе женщин согласно результатам клинического и ультразвукового обследования на протяжении года после родов. Даны рекомендации относительно профилактических мероприятий прогрессирования эндометриоза в родивших женщин.

CLINICAL EFFECTS OF INTRAUTERINE LEVONORGESTREL-RELEASING SYSTEM IN FEMALE PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS AFTER LABOUR AND CESAREAN SECTION – Results of using of levonorgestrel-releasing uterine system in patient with endometriosis after labour and cesarean section are submitted in this article. Clinical and US effectiveness of this system in patients with endometriosis is shown within next year after labour. Prophylactic recommendations against endometriosis progression in postpartum patient are given.

**Ключові слова:** ендометріоз, післяпологовий період, УЗД.

**Ключевые слова:** эндометриоз, послеродовой период, УЗИ.

**Key words:** endometriosis, postpartum period, US.

**ВСТУП** Беручи до уваги те, що на сьогодні генітальний ендометріоз займає одне з перших місць у структурі гінекологічно захворюваності жінок репродуктивного віку, та залишає за собою статус “хвороби цивілізації і урбанізації” і є епіцентром дискусій й наукових досліджень, виникає потреба у пошуку ефективних методів профілактики його прогресування в жінок після пологів та кесаревого розтину [1, 3]. Ще однією причиною актуальності проблеми ендометріозу серед популяції є те, що зростає середньостатистичний вік першороділь та подовжується відрізок часу між попередніми та наступними вагітностями. Крім того, ендометріоз достатньо часто поєднується із особливостями післяпологового періоду, коли поряд із пригніченням впродовж вагітності синтезу естрогенних гормонів у жінок після пологів, має місце значне збільшення м'язового об'єму матки та збереження посилено васкуляризації даного органа, що разом із відновленням попереднього рівня естрогенового впливу створює умови для прогресування ендометріозу [2].

Враховуючи сучасні підходи у лікуванні ендометріозу, ми провели дослідження з лікувально-профі-

лактичною метою, місцево використавши гестагену левоноргестрелу (ЛНГ) у вигляді внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи щодо васкуляризації матки, прогресування та посилення клінічних ознак ендометріозу, за даними трансвагінально ехографії із доплерометричною оцінкою маткового кровотоку, клінічних даних впродовж року після пологів та кесаревого розтину.

Левоноргестрел, який дозовано потрапляє безпосередньо у порожнину матки, впливає на ендометрій, гальмує проліферативні процеси. Також впливає на кількість рецепторів естрогену та прогестерону, зменшуючи їх, знижує активність факторів росту, що є одними із основних стимуляторів проліферації та диференціювання клітин ендометрія, посилює явище апоптозу ендометрія, що є однією із причин його атрофії. Крім цього, незначна його кількість проникає та проявляється у черевній порожнині, виявляючи ту ж активність на позаматковій вогнищі ендометріозу [10, 11, 12, 13].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У Тернопільському обласному перинатальному центрі було обстежено 60 породілей (середній вік становив  $(31,5 \pm 3,26)$  років), які були розподілені на групи залежно від терапії. До першої групи увійшли 30 породілей із попередньо діагностованим генітальним ендометріозом, яким після стандартного клініко-лабораторного обстеження, через 6 тижнів після пологів в порожнину матки ввели левоноргестрел-релізинг-систему (“Мірена”). Другу групу склали також 30 породілей із генітальним ендометріозом, які не отримували лікування.

Усім хворим було виконано ультрасонографічне обстеження із використанням трансвагінального трансд'юсера частотою 7,5 МГц на ультразвуковому апараті “Acuson 128 XP” з оцінкою гемодинаміки в судинному басейні малого таза і в судинах матки за допомогою доплерометричного обстеження до та після лікування.

Контроль ефективності проведеного лікування складався із оцінки клінічних даних, даних трансвагінально ехографії з визначення розмірів матки, наявності інших проявів генітального ендометріозу, стану ендометрія, доплерометрії через 3, 6 та 12 місяців від початку лікування.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Основними скаргами жінок обох груп до початку лікування були: порушення менструальної функції за типом менорагії (16,7 та 10 % відповідно) та метрорагії (10 та 3,3 % відповідно) (у кого відновилися місячні до 3-х місяців після пологів), альгоменорея (23,3 та 26,7 % відповідно), диспареунія (56,7 та 50 % відповідно), тяжкість, ниючий біль внизу живота, не пов'язаний із менструацією (46,7 та 40 % відповідно), біль у ділянці крижів із іррадіацією в пряму кишку (30 та

33,3 % відповідно), поліменорея (20 та 26,7 % відповідно). Жодних скарг не пред'являли 26,7 і 33,3 % пацієнток.

Основними скаргами пацієнток першо групи через 3 місяці на тлі використання левоноргестрел-релізинг-системи були: порушення менструально функції за типом менорагі (16,7 %) та метрорагі (10 %), альгоменорея (23,3 %), диспареунія (56,7 %), тяжкість, ниючий біль внизу живота, не пов'язаний із менструацією (46,7 %), біль у ділянці крижів із іррадіацією в пряму кишку (26,7 %), поліменорея (16,7 %). Скарги були відсутні у 26,7 % пацієнток. Через 6 і 12 місяців ми спостерігали значне зменшення кількості скарг у жінок першо групи та зростання кількості пацієнток, у яких не було скарг – 46,7 % та 83,3 % відповідно.

У другій групі пацієнток мала місце протилежна до першо групи картина, тобто наростання або збереження клінічних симптомів ендометріозу. Основними

скаргами пацієнток цієї групи через 3 місяці були: порушення менструально функції за типом менорагі (16,7 %) та метрорагі (10 %), альгоменорея (30 %), диспареунія (50 %), тяжкість, ниючий біль внизу живота, не пов'язаний із менструацією (43,3 %), біль у ділянці крижів із іррадіацією в пряму кишку (35,7 %), поліменорея (33,3 %). Жодних скарг не пред'являли через 3 місяці 33,3 % пацієнток, через 6 і 12 місяців – 20 і 6,7 % відповідно.

При оцінці менструально функції пацієнток обох груп ми відмітили зменшення тривалості та інтенсивності кровотечі у жінок із левоноргестрел-релізинг-системою. При цьому впродовж перших 3-6 місяців вони відмічали дещо нерегулярні кров'янисті виділення, що поступово зникли. Тому для порівняння ми брали загальну кількість днів впродовж 1 місяця, коли у жінок були кров'янисті виділення зі статевих шляхів (табл. 1).

**Таблиця 1. Тривалість кров'янистих виділень із статевих шляхів у обстежених жінок впродовж року після початку лікування**

Групи	Час обстеження		
	3 місяці	6 місяців	12 місяців
I	6,3±0,3	5,2±0,4	3,7±0,2*
II	6,4±0,3	6,7±0,3	7,1±0,4

Примітка. \* –  $p < 0,001$ .

Отже, основною скаргою пацієнток, яким було введено ЛНГ-ВМС, була наявність нерегулярних кров'янистих виділень зі статевих шляхів, що інколи є причиною для відмови від лікування. В процесі спостереження було встановлено, що частота наприкінці 1-го місяця становила 80 %, наприкінці 6-го – 26,7 %, через 12 місяців – відсутня. Середня кількість днів за цей період без використання яко-небудь гемостатично терапі зменшилася у 2 рази (від 6,3±2,5 до 3,7±1,2). У 5 (16,7 %) жінок першо групи через 12 місяців ми відмітили появу аменореї, як результат використання ЛНГ-релізинг-системи.

При проведенні ультразвукового обстеження пацієнток обох груп ми оцінювали: розміри тіла матки з подальшим визначенням об'єму, наявність кістозних ендометрію дних гетеротопій в проекції рубця міометрія після операції кесаревого розтину, ретроцервікального ендометріозу, кіст яєчників (як фолікулярних, так і ендометрію дних), проводили оцінку васкуляризації міометрія, швидкість кровотоку, індекс резистентності в маткових і яєчникових артеріях.

Незважаючи на те, що лікувальний вплив ЛНГ-ВМС традиційно пов'язують із атрофією ендометрія, в перші 6 місяців використання у хворих із ендометріозом першо групи показник середнього М-ехо не зазнав

значних змін: перед введенням ЛНГ-ВМС його значення становило (5,0±0,2) мм, через 3 місяці (5,2±0,2) мм, через 6 місяців – (5,0±0,1) мм ( $p > 0,05$ ). Проте, якщо 6-місячне використання ЛНГ-ВМС не призвело до стоншення ендометрія у пацієнток першо групи, подальше 12-місячне використання зменшує показник середнього М-ехо до (4,2±0,2) мм ( $p < 0,05$ ). Щодо пацієнток другої групи, то показник М-ехо через 3, 6 і 12 місяців у них становив відповідно (5,3±0,2) мм, (5,7±0,2) мм ( $p > 0,05$ ) та (6,7±0,4) мм ( $p < 0,05$ ).

Об'єм матки визначали за стандартною формулою (Ю.Д. Ландеховський, 1988):

$$V = \frac{[\text{довжина(мм)} + \text{поперечник(мм)} + \text{ширина(мм)}]^3}{60,79} \times 1000, \text{ де}$$

V – об'єм матки,

60,79 – постійний коефіцієнт.

1000 – коефіцієнт перерахунку з мм<sup>3</sup> в см<sup>3</sup>.

У першій групі пацієнток, як видно з таблиці 2, ми спостерігали поступове зменшення об'єму матки від (156±14) см<sup>3</sup> через 3 місяці після початку лікування до (122±17) см<sup>3</sup> через 12 місяців відповідно; щодо пацієнток другої групи, де не застосовували внутрішньоматкову левоноргестрел-релізинг-систему, та такої тенденції ми не спостерігали. Об'єм тіла матки у них залишався приблизно на одному рівні. Отже, об'єм

**Таблиця 2. Об'єм матки (см<sup>3</sup>) у обстежених жінок впродовж року після початку відповідного лікування**

Групи	Час обстеження		
	3 місяці	6 місяців	12 місяців
I	156±14	141±16	122±17*
II	151±15	149±13	154±14

Примітка. \* –  $p < 0,01$ .

матки у пацієнток першої групи за час лікування зменшився на 22 % порівняно із вихідним, а у пацієнток другої групи залишився фактично незмінним. Також у цій групі пацієнток мало місце посилення нерівності базального шару ендометрія, збільшення передньо-заднього розміру матки із асиметричним потовщенням однієї із стінок, поява в стінці матки зони підвищеної ехогенності округло чи овальної форми, болочистість при натисканні датчиком на ретроцервікальний простір, "сотувий" ендометрій.

При оцінці стану яєчників пацієнток першої групи ми відмітили наявність функціональних утворень, які на тлі застосування ЛНГ-ВМС відмічалися у кожній з пацієнток першої групи і в однаковій кількості були представлені як кістами, так і персистуючими фолікулами. У всіх випадках функціональні утворення в яєчниках мали безсимптомний перебіг і самостійно зникали через 3 місяці від початку лікування у 80 % хворих, а через 6 місяців – у 100 % хворих. Схожа динаміка фолікулярних кіст яєчників, які виникають на тлі застосування ЛНГ-ВМС, представлена і в інших працях, де ці показники становили 82 і 94 % відповідно [5, 7, 12].

При ехографічному дослідженні стану ретроцервікального ендометріозу отримані дані не були достатньо інформативними в зв'язку із недостатньою специфічністю ультразвукової діагностики. Тому стан цих пацієнток оцінювався переважно за іншими клінічними показниками.

При оцінці стану яєчників пацієнток другої групи ми відмітили наявність ендометрію дних кіст яєчників у 6 жінок (20 %) впродовж року, головною особливістю х було те, що в анамнезі у всіх також були ендометрію дні кісти яєчників, прооперовані до вагітності чи під час кесаревого розтину.

У таблицях 3 та 4 представлено дані обстежуваних пацієнток через 3 місяці після початку лікування, які вказують на дещо підвищену васкуляризацію міометрія, і зниження індексу резистентності кровотоку у маткових судинах. Поступово у групі, де було введено внутрішньоматкову левоноргестрел-релізинг-систему, ми спостерігали зменшення васкуляризації міометрія та збільшення індексу резистентності в маткових судинах, що відповідно позитивно і негативно корелює із зменшенням крововтрати у цих жінок під час менструації та зменшенням тривалості та інтенсивності кровотечі.

**Таблиця 3. Стан васкуляризації міометрія (індекс резистентності) у обстежених жінок впродовж року після початку відповідного лікування**

Групи	Час обстеження		
	3 місяці	6 місяців	12 місяців
I	0,56±0,12	0,51±0,08	0,48±0,11
II	0,56±0,12	0,57±0,12	0,56±0,12

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .

**Таблиця 4. Індекс резистентності в маткових артеріях у обстежених жінок впродовж року після початку відповідного лікування**

Групи	Час обстеження		
	3 місяці	6 місяців	12 місяців
I	0,75±0,11	0,79±0,08	0,88±0,12
II	0,75±0,11	0,76±0,09	0,78±0,08

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .

Нормалізація гемодинамічних показників матки на тлі використання ЛНГ-ВМС корелювала із результатами оцінки ехографічних характеристик органів репродуктивної системи.

**ВИСНОВКИ** Враховуючи результати наших досліджень, можна зробити висновки, що:

1. Лікувальний вплив ЛНГ-релізинг-системи за рахунок місцевого впливу прогестину (левоноргестрелу, який є активною речовиною системи) є досить ефективним щодо профілактики прогресування генітального ендометріозу, зокрема аденоміозу, що може бути зумовлено декількома впливами: місцевим впливом на ендометрій (зменшенням кількості естрогенових та прогестеронових рецепторів), атрофічними змінами у ендометрії із подальшими гіпоменореєю та аменореєю, певним системним впливом на яєчники, посиленням судинного опору, що знижує кровотік в ендометрії, пригніченням ангіогенезу, проникненням в черевну порожнину із подальшим терапевтичним

ефектом на вогнища ендометріозу в ретроцервікальному просторі, яєчниках, очеревині.

2. При використанні системи "Мірена" пацієнток впродовж кількох перших місяців можуть турбувати незначні нерегулярні мажучі кров'яністі виділення із статевих шляхів, які поступово зникають.

3. При використанні ЛНГ-релізинг-системи можливим є виникнення персистуючих фолікулів та кіст яєчників, які, проте, мають безсимптомний перебіг та самостійно зникають впродовж року після початку лікування.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 411 с.
- Адамян Л.В., Осипова А.К., Сонова М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы). Пробл. репрод. – 2006. – 5. С. 11-16.
- Давыдов Ф.И., Пашков В.М. Генитальный эндометриоз: нерешенные вопросы // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2003. – № 2 (4). – С. 53-60.

4. Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В., Хачатурян А.К. Эхография органов малого таза у женщин. Вып. 1. Эндометриоз: Практическое пособие. М: ИИФ "Скрипто", 1997.

5. Зыкин Б.И., Буланов М.Н. Опухоловидные образования яичников // В книге: Допплерография в гинекологии / Под редакцией Б.И. Зыкина, М.В. Медведева. – 1 издание. М. РАВУЗДПГ, Реальное время. – 2000. – С. 99-106.

6. Andersson K, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Brit J Obstet Gynecol.* – 1990. – 97. – P. 4-690.

7. Barbosa I, Bakos O, Olsson S et al. Ovarian function during use of levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception.* – 1990. – 42. – P. 51-66.

8. Carlos A. Petta<sup>1</sup>, Rui A. Ferriani, Mauricio S. Abrao, Daniela Hassan, Julio C. Rosa e Silva, Sergio Podgaec<sup>3</sup> and Luis Bahamondes Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Human Reproduction.* – 2005. – № 20(7). – P. 1993-1998.

9. Coleman M, Cowan L, Farquhar C. The levonorgestrel-releasing intrauterine device: a wider role than contraception. *Aust NZ Obstet Gynaecol.* – 1997. – № 37 (2). – P. 195-201.

10. Farhana B. Lockhat, Joseph O. Emembolu and Justin C. Konje The efficacy, side-effects and continuation rates in women

with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Human Reproduction.* – 2005. – № 20(3). – P. 789-793.

11. Lockhat F.B., Emembolu J.O. and Konje J.C. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Human Reproduction.* – 2004. – Vol. 19. – No. 1. – P. 179-184.

12. Inki Pirjo Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* – 2007. – № 75(6 Suppl). – P. 161-166.

13. Kingman CEC, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG.* – 2004. – № 111. – P. 1425-1428.

14. Lockhat FB, Emembolu JE, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril.* – 2005. – 83. – P. 398-404.

15. Prager S, Darney PD. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women. *Contraception.* – 2007. – 75. – P. 12-25.

16. The ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine devices and intrauterine systems. *Human Reproduction Update.* – 2008. – № 14(3). – P. 197-208.

Отримано 22.12.09.