

С.І. Жук, Н.П. Дзісь

НОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДИСМЕННОРЕЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

НОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДИСМЕННОРЕЇ. Робота присвячена визначенню особливостей патогенетичних механізмів дисменореї при незапальній хворобі додатків матки та хронічному сальпінгоофориті в стадії загострення. Результати проведених досліджень свідчать про наявність у жінок з незапальною хворобою додатків матки тривалого психоемоційного стресу, фізичного та психічного перенавантаження, переважання первинної дисменореї середнього ступеня важкості, збільшення в сироватці крові концентрації біологічно активних речовин адреналіну, норадреналіну, серотоніну, дисбаланс рівня стероїдних гормонів, рівня простагландинів F2 β і E2 та зміна співвідношення їх фракцій. Для терапії дисменореї у жінок з незапальною хворобою додатків матки в лікувальний комплекс включено препарати, які впливають на основні ланки патогенезу захворювання, а саме мебікар, ліндинет-30 або фемостон 2 /10, тівортін.

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСМЕННОРЕИ. Работа посвящена определению особенностей патогенетических механизмов дисменореи при невоспалительной болезни придатков матки и хроническом сальпингоофорите в стадии обострения. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии у женщин с невоспалительной болезнью придатков матки длительного психоэмоционального стресса, физических и психических перегрузок, преобладание первичной дисменореи средней степени тяжести, увеличение в сыворотке крови концентрации биологически активных веществ: адреналина, норадреналина, серотонина, дисбаланс уровня стероидных гормонов, уровня простагландинов F2 β и E2 и изменение соотношения их фракций. Для терапии дисменореи у женщин с невоспалительной болезнью придатков матки в лечебный комплекс включены препараты, влияющие на основные звенья патогенеза заболевания, а именно мебикар, Линдинет-30 или Фемостон 2 / 10, Тивортин.

NEW PATHOGENETIC ASPECTS OF DYSMENORRHEA. The article presents the research of features of pathogenetic mechanisms of dysmenorrhea as the consequence of noninflammatory disease of uterus appendages and chronic salpingoophoritis in an exacerbation stage. Results of the research testify that women with noninflammatory disease of uterus appendages have long psychoemotional stress, physical and mental overload, prevalence of a primary dysmenorrhea of moderate severity level, augmentation in blood serum of concentration of biologically active substances of adrenaline, noradrenaline, serotonin, disbalance of steroid hormones level, prostaglandins F2 β and E2 level and changes in a parity of their fractions. The drugs which influence the basic links of pathogenesis of the disease such as Mebicarum, lindinet-30 or femoston 2/10, tivortin are included in a medical complex for treatment of women with dysmenorrhea as the consequence of noninflammatory disease of uterus appendages.

Ключові слова: незапальна хвороба додатків матки, хронічний сальпінгоофорит, дисменорея, біологічно активні речовини, простагландини, лікування.

Ключевые слова: невоспалительная болезнь придатков матки, хронический сальпингоофорит, дисменорея, биологически активные вещества, простагландины, лечение

Key words: noninflammatory disease of uterus appendages, chronic salpingoophoritis, dysmenorrhea, biologically active substances, prostaglandins, treatment.

ВСТУП. Достатньо часто до порушень в репродуктивній системі жінок призводить дисменорея, яка серед жінок репродуктивного віку складає від 8 до 92% [1; 2]. Основними чинниками її розвитку є спадковість, стресові ситуації, підвищена збудливість, психоемоційна лабільність, розумові та фізичні навантаження, заняття професійним спортом, знижена маса тіла [3]. Больові відчуття, психопатологічні, вегето-судинні та ендокринно-обмінні порушення, які мають місце при даному патологічному стані, вказують як на медичні так і на соціальні проблеми жінки, оскільки погіршують самопочуття, призводять до тимчасової втрати працездатності, тим самим ускладнюють виробничі стосунки та відношення в сім'ї [4]. Основними патогенетичними чинниками болю при дисменореї є відхилення у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, внаслідок дисбалансу естрогенів і гестагенів з наступним розвитком гіперестрогенії

[5], порушення місцевої регуляції репродуктивної системи викликає не лише місцеві розлади (порушення скоротливої активності міометрію, процесів розриву фолікула під час овуляції, судинного тонусу), але й цілу низку загальносоматичних розладів [6].

Тому метою нашого дослідження стало вивчення патогенетичних механізмів виникнення дисменореї у жінок з незапальною хворобою додатків матки та проведення відповідних лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В дослідженні прийняли участь 213 жінок, віком від 18 до 45 років, раннього, середнього та пізнього репродуктивного періодів, які звернулись за медичною допомогою з ознаками дисгормональних порушень у вигляді дисменореї. Пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи. До основної групи увійшло 127 жінок з незапальною хворобою додатків матки, групу порівняння склали 86 пацієнток із

запальним процесом (хронічним сальпінгоофоритом в стадії загострення). Для визначення ступеня важкості дисменореї використовували шкали її оцінки за ступенем важкості, розробленої В.І. Прилепською та Е.А. Межевитиною (2000). Для визначення вмісту адреналіну та норадреналіну сироватки крові використовували набори реагентів фірми IBL (Німеччина). Процедура аналізу базується на принципах конкурентного імуноферментного аналізу (конкурентної ELISA). Для визначення серотоніну ми також використовували набори реагентів фірми IBL (Німеччина) за допомогою конкурентного ELISA аналізу, де відбувається конкуренція між біотінованим та небіотінованим антигеном за фіксовану кількість зв'язаних місць антитіл.

Для оцінки вмісту простагландинів застосовували метод імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми „RD&S” (Великобританія). Дослідження гормонального профілю проводили радіоімунологічним методом. Кількісне визначення загального вмісту гормонів в сироватці та плазмі крові жінок проводили за допомогою імунохімічного аналізатора ACCESS.

Групи жінок були репрезентативними за основними параметрами.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми

«Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік обстежених жінок із незапальною хворобою додатків матки коливався від 18 до 42 років і складав в середньому $28,2 \pm 3,6$ років, що відповідало аналогічному показнику групи порівняння $26,7 \pm 3,2$ роки. На наявність симптомів дисменореї вказували 63,7% жінок із незапальною хворобою додатків матки та 26,7% пацієнок з хронічним запальним процесом труб і яєчників в стадії загострення. За шкалою оцінки важкості дисменореї (Прилепська В.І., Межевітінова О.О., 2000) визначено, що у жінок основної групи в 16 (19,8%) випадках спостерігався легкий ступінь дисменореї, у 54 (66,7%) жінок діагностовано середній ступінь важкості дисменореї, у 11 (13,5%) жінок важкий ступінь. У пацієнок із хронічним сальпінгоофоритом мав місце легкий ступінь дисменореї в 21 (91,3%) випадку, середній ступінь важкості діагностовано в 2 (8,7%) пацієнок, важкий ступінь вказаного патологічного стану не виявлено ні в одній пацієнтки групи порівняння (табл.1).

Таблиця 1. Розподіл жінок досліджуваних груп за ступенем важкості дисменореї

| Ступінь важкості | Основна група (n=127) | | Група порівняння (n=86) | |
|----------------------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Дисменорея | 81 | 62,8* | 23 | 26,7 |
| - легкого ступеня | 16 | 19,8 | 21 | 91,3* |
| - середнього ступеня | 54 | 66,7* | 2 | 8,7 |
| - важкого ступеня | 11 | 13,5* | - | - |

Примітка. * основна група/ група порівняння ($p < 0,05$)

При вивченні анамнезу пацієнок з'ясовано, що у жінок основної групи симптоми дисменореї з'явилися через 1-3 роки після початку першої менструації, в середньому через $2,6 \pm 0,7$ років, тобто в юному та ранньому репродуктивному віці. Пацієнтки групи порівняння вказували на початок захворювання через $7,3 \pm 0,2$ місяці після перенесеного гострого запалення додатків матки. 69,7% жінок із незапальною хворобою додатків матки відмічали наростання з кожним роком інтенсивності больового синдрому під час менструації, у 31,3% обстежених вираженість та характер патологічного процесу в дні менструації на протязі часу не змінювався. У жінок із хронічним сальпінгоофоритом в стадії загострення у 89,2% випадків інтенсивність больового синдрому з роками не змінювалась, у 11,8% спостерігалось посилення з роками симптомів захворювання.

Важливим фактором анамнезу пацієнок досліджуваних груп був психоемоційний стрес. Так, у

пацієнок основної групи спостерігався тривалий психоемоційний стрес низької (24,6%) та середньої (35,1%) інтенсивності, мало місце фізичне (31,6%) та психічне (39,4%) перенавантаження, тоді як у групі порівняння цей відсоток був значно нижчим. Тривалий психоемоційний стрес низької та середньої інтенсивності був у 12,1% і 16,7% пацієнок відповідно, фізичне та психічне перенавантаження спостерігалось у 26,3% і 19,8% випадків.

За даними Йена С.С.К., Джафе Р.Б. (1998) стрес, впливаючи на кору головного мозку, призводить до продукції кортикотропін-релізінг фактора, який активує гіпофіз-наднирникову систему з подальшим підвищенням рівня адреналіну та норадреналіну. При цьому катехоламіни (адреналін, норадреналін та серотонін) складають основну ланку симпатoadреналової системи та активно беруть участь в процесах, що забезпечують дозрівання жіночого організму, а саме регулюють секрецію гіпоталамічних ліберинів та статинів. Крім цього, саме вказані біо-

логічно активні речовини формують стресові та адаптаційні реакції та є маркерами стану хронічного стресу. Тому, одним з етапів аналізу психологічного статусу жінок досліджуваних груп стало вивчення вмісту основних катехоламінів, які виконують роль нейромедіаторів центральної нервової системи та характеризуються багатогранною участю в фізіологічних та патологічних процесах організму. Так, при вивченні вмісту адреналіну в сироватці крові у жінок основної групи спостерігалось значне статистично вірогідне збільшення концентрації останньо-

ого, а саме $0,837 \pm 0,246$ нг/мл, відповідно до жінок групи порівняння, де рівень адреналіну становив $0,548 \pm 0,142$ нг/мл. За вмістом норадреналіну в сироватці крові досліджувані жінки теж демонстрували значну відмінність. Так, в групі жінок з незапальною хворобою рівень норадреналіну складав $10,35 \pm 2,56$ нг/мл, в той час як у пацієток з хронічним сальпінгоофоритом цей показник дорівнював $7,23 \pm 1,89$ нг/мл. Результати вивчення вмісту адреналіну та норадреналіну в сироватці крові у жінок досліджуваних груп представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Вміст адреналіну та норадреналіну в сироватці крові у жінок досліджуваних груп

| Групи жінок | Біологічно активні речовини | |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------|
| | адреналін нг/мл | норадреналін нг/мл |
| Основна група (n=127) | $0,837 \pm 0,246^*$ | $10,35 \pm 2,56^*$ |
| Група порівняння (n=86) | $0,548 \pm 0,142$ | $7,23 \pm 1,89$ |

Примітка. * основна група/ група порівняння ($p < 0,05$)

За вмістом серотоніну жінки з незапальною хворобою додатків матки, що склали основну групу, демонстрували статистично вірогідне збільшення середніх значень. Концентрація се-

ротоніну у пацієток вказаної групи склала $175,3 \pm 16,4$ нг/мл, в той час як у жінок з хронічним сальпінгоофоритом групи порівняння цей показник дорівнював $128,6 \pm 11,5$ нг/мл (табл. 3).

Таблиця 3. Вміст серотоніну в сироватці крові у жінок досліджуваних груп

| Біолгч актч | иві крка аевГупжч |
|----------------------------|-------------------|
| д/акмаОї олОс (n=127ч) | =2) 0ч 483±ч |
| Бі олОпкі ма4аа4ч (n=867ч) | =168ч 4=) |

Примітка. * основна група/ група порівняння ($p < 0,05$)

Таким чином, при дослідженні рівня основних катехоламінів, а саме адреналіну, норадреналіну та серотоніну встановлено, що у жінок з незапальною хворобою додатків матки має місце статистично вірогідне збільшення цих показників, що свідчить про постійну активацію системи стрес-реакції та відображає наявність дезінтеграції адаптаційних процесів.

Периферична дія підвищених концентрацій катехоламінів, що має місце у жінок з незапальною хворобою додатків матки, характеризується порушенням мікроциркуляції тканин завдяки тривалому спазму кровоносних судин та виникненням дисфункції ендотелію. Тривалий спазм судин на фоні порушення гемодинаміки призводить до гіпоксії клітин, накопичення алогенних речовин, які подразнюють нервові закінчення і викликають больовий синдром.

Як відомо, тривалий стрес сприяє багаторівневому пригніченню репродуктивної функції, невчасна діагностика якої призводить до невиношування вагітності, порушення менструального циклу, безпліддя, позаматкової вагітності, передменструальних розладів, патології ендометрію та молочної залози (Татарчук Т.Ф., 2010). Тому, наступним етапом нашого дослідження було вив-

чення гормонального профілю у жінок із незапальною хворобою труб та яєчників та хронічним сальпінгоофоритом в стадії загострення.

Вміст естрадіолу у жінок з незапальною хворобою внутрішніх статевих органів в ранню фолікулінову фазу був статистично вірогідно нижчим проти пацієток з хронічним сальпінгоофоритом, а саме у основній групі концентрація гормону дорівнювала $40,12 \pm 3,41$ пг/мл, в групі порівняння – $69,87 \pm 5,34$ пг/мл. Кількість прогестерону в сироватці крові у пацієток з незапальною хворобою складала $1,51 \pm 0,21$ нг/мл, що було статистично вірогідно меншим ніж у жінок з хронічним запаленням $3,23 \pm 1,19$ нг/мл (табл. 4).

Відносно концентрації естрадіолу на 14 день, то у жінок основної групи в періовуляторну фазу менструального циклу мав місце низький вміст гормону, а саме $76,4 \pm 5,82$ пг/мл, в той час як у жінок групи порівняння концентрація естрадіолу відповідала нормативним показникам – $123,6 \pm 7,61$ пг/мл. Рівень прогестерону у жінок з незапальною хворобою становив $2,44 \pm 0,72$ нг/мл, що був у 5 разів нижчим, ніж у жінок з хронічним запальним процесом придатків матки – $11,59 \pm 4,32$ нг/мл (табл. 5).

Таблиця 4. Вміст гормонів у жінок досліджуваних груп в ранню фолікулінову фазу менструального циклу

| п ружГкукі | Цитокін Груї | |
|---------------------|-----------------------|--------------------------|
| | рІГрЛЖ-итоЖ(г / мл)і | -итоЖори ЛГsГГsі(г CD)і |
| 2І5жФрНІв-α Ні | а0Ім4і, Іа/ ±іі | ДВІлі4і8Іаіі |
| п ир-*І5*ирГІГ-α Ні | / І8/ і4і0Ім/ ±іі | , Іа, і4і/ І3іі |

Примітка. * основна група/ група порівняння (p<0,05)

Таблиця 5. Вміст гормонів у жінок досліджуваних груп в перiovуляторну фазу менструального циклу

| ь бі стлз і з н | Показни лбі н | |
|--------------------|----------------------|-------------------------|
| | брлбхлсвокасн% пейян | вокаснабо хлФлФн% і мян |
| др-осц бучав(ун | йм) н нї чє2н | пе4чн іччпн |
| ь обв±р±облчнв(ун | еч) н ъчїє2н | ппчІ3н є) чєн |

Примітка. * основна група/ група порівняння (p<0,05)

При дослідженні гормонального балансу на 21-22 день менструального циклу встановлено, що концентрація естрадіолу та прогестерону в основній групі жінок складала 27,32 ± 3,21

пг/мл та 5,23 ± 2,36 нг/мл відповідно, що було в 2 рази нижче ніж в групі порівняння – 48,33 ± 3,91 пг/мл та 12,43 ± 2,17 нг/мл відповідно (табл. 6).

Таблиця 6. Вміст гормонів у жінок досліджуваних груп в лютеїнову фазу менструального циклу

| п ружГкукі | Цитокін Груї | |
|---------------------|-----------------------|--------------------------|
| | рІГрЛЖ-итоЖ(г / мл)і | -итоЖори ЛГsГГsі(г CD)і |
| 2І5жФрНІв-α Ні | млІаі0іаІм/ 4іі | , СІаі0іаІм/ іі |
| п ир-3І53ирГІГ-α Ні | 8Іаі0іаІмД4іі | / мІаі0іаІмЛіі |

Примітка. * основна група/ група порівняння (p<0,05)

Аналізуючи гормональний статус жінок досліджуваних груп встановлено достовірне зниження рівня естрадіолу та прогестерону в сироватці крові у пацієнок з незапальною хворобою додатків матки, порівняно із показниками жінок з хронічним сальпінгоофоритом в стадії загострення, що є свідченням вираженої недостатності гормонпродукуючої функції яєчників. Зміна стероїдогенезу сприяє порушенню механізмів місцевої регуляції діяльності репродуктивної системи біологічно активними речовинами. Зміна співвідношення статевих стероїдів (естрадіолу та прогестерону) супроводжується зміною швидкості окислення вільних жирних кислот, посиленням викиду окситоцину, вазопресину, брадикініну, релаксину, біогенних амінів та активацією синтезу циклооксигенази і простагландинсинтетази. Вказані процеси потенціюють утворення та викид простагландинів, що

спонукало нас до визначення їх вмісту в сироватці крові у жінок досліджуваних груп.

При вивченні вмісту простагландинів в сироватці крові у жінок основної групи та групи порівняння (табл. 7) виявлено дисбаланс між ПГF_{2α} та ПГЕ₂. Так у пацієнок з незапальною хворобою додатків матки має місце достовірне збільшення ПГ F_{2α} до 2086,3 ± 138,7 пг/мл, порівняно із жінками, які страждали на хронічний сальпінгоофорит в стадії загострення 762,3 ± 38,4 пг/мл. Звертають на себе увагу результати визначення вмісту простагландину E₂ у жінок досліджуваних груп, рівень якого в основній групі склав 428,4 ± 68,5 пг/мл, а в групі порівняння показники ПГ E₂ були достовірно вищі і становили 773,4 ± 53,8 пг/мл.

Вивчаючи співвідношення вмісту простагландинів ПГ F_{2α}/E₂ також виявлено значні відмінності в обстежених групах (табл. 7).

Таблиця 7. Рівень простагландинів F_{2α} та E₂ в сироватці крові у жінок досліджуваних груп

| ф рмивГрілпаг ші | Нозлгчн огчі | |
|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | йв нвміпозлмідубе- ді | позлмл оцнвСввГк у0, ді |
| фНІ3 _{2α} і | е50, і±і6і6±0і- Іі | -, еі±і6і6±0і2 |
| фНІ8 ₂ і | 2е0і2і6і, 0і5і | -- ±і2і6і5±і01 |

Примітка. * основна група/ група порівняння (p<0,05)

Таблиця 8. Співвідношення рівня простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 в сироватці крові жінок досліджуваних груп

| Показник | Групи жінок | |
|--|-----------------------|-------------------------|
| | основна група (n=127) | група порівняння (n=86) |
| Співвідношення ПГ $F_{2\alpha}$ та E_2 | $4,9 \pm 0,67^*$ | $1,4 \pm 0,12$ |

Примітка. * основна група/ група порівняння ($p < 0,05$)

Так у жінок з незапальною хворобою додатків матки основної групи співвідношення простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 становило $4,9 \pm 0,67$ та було достовірно вищим ніж у жінок з хронічним сальпінгоофоритом – $1,4 \pm 0,12$ (табл. 8).

Таким чином, у пацієток з незапальною хворобою додатків матки спостерігається достатньо високий рівень простагландину $F_{2\alpha}$ та достовірно нижчий вміст простагландину E_2 порівняно з хворими на хронічний сальпінгоофорит в стадії загострення у яких має місце підвищений вміст як простагландину $F_{2\alpha}$ так і простагландину E_2 . При вивченні співвідношення вмісту простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 у жінок досліджуваних груп також встановлено значні відмінності.

Отже, патогенетичні механізми розвитку дисменореї при незапальній хворобі додатків матки представляють собою замкнуте коло, а саме – дисбаланс рівня простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 пов'язаний з порушенням секреції стероїдних гормонів яєчниками та їх дією на тканини статевої системи, тривалими стресовими факторами, порушенням функції ендотелію судин, зниженням кровозабезпечення органів малого таза і як наслідок ішемією, гіпоксією з наступним синтезом біологічно активних речовин та простагландинів.

Вказані процеси викликають больові відчуття різного ступеня тяжкості, порушення менструального циклу та призводять до порушення функції репродуктивної системи.

Виконані дослідження дозволили нам з патогенетичної точки зору підійти до лікування жінок з незапальною хворобою додатків матки.

З метою усунення психосоматичних розладів у пацієток з незапальною хворобою до лікування включено тетраметилтетраазабициклооктан-дион, який належить до групи транквілізаторів, має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Присутній дофамінопозитивний компонент і особливості агоніста-антагоніста адренергічної системи. Має помірну транквілізуючу (анксиолітичну) активність, знімає або послаблює неспокій, тривогу, страх, внутрішнє емоційне напруження і дратівливість, не супроводжується міорелаксацією, порушенням координації рухів, снодійним ефектом.

Для корекції гормональних порушень використовували етинілестрадіол 30 мкг з гестоденом 75 мкг і 2 мг естрадіолу та 10 мг дідрогестерону з урахуванням репродуктивних планів жінок.

Етинілестрадіол 30 мкг з гестоденом 75 мкг призначали пацієткам із незапальною хворобою додатків матки, які в найближчий час не планували вагітності. Даний препарат пригнічує секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза. Естрогенним компонентом препарату є етинілестрадіол, який бере участь разом з гормоном жовтого тіла у регуляції менструального циклу. Гестагенним компонентом є гестоден, що перевершує за силою і селективністю дії не тільки природний гормон жовтого тіла прогестерон, але й інші синтетичні гестагени. Завдяки високій активності гестоден використовують в низьких дозах, в яких він не проявляє андрогенних властивостей і практично не впливає на ліпідний і вуглеводний обміни, нормалізує менструальний цикл, попереджає розвиток ряду гінекологічних захворювань, в тому числі пухлинної природи.

З метою встановлення двохфазного менструального циклу корегуючу терапію дисгормональних порушень проводили, використовуючи 2 мг естрадіолу з 10 мг дідрогестерону, які не пригнічують овуляцію, не мають негативного впливу на фертильність, застосування натуральних гормональних компонентів забезпечує зменшення кількості можливих побічних ефектів, системного впливу на гепатоцелюлярну систему, систему згортання крові, вуглеводний та ліпідний обміни. Для корекції порушень вмісту прогестерону використано дідрогестерон, який за структурою та механізмом дії близький до натурального. Виражений прогестероновий ефект забезпечує повноцінну секреторну трансформацію ендометрію, при відсутності блокуючої дії на овуляторний пік гонадотропінів, не має естрогенного, андрогенного, анаболічного ефекту, мінералокортикоїдної та глюкокортикоїдної активності, повністю позбавлений тимолітичного впливу. Нормалізація вмісту прогестерону на фоні прийому дідрогестерону дає можливість покращити властивості ендометрію, ліквідувати спастичну готовність міометрію та міофібрил судинних стінок, нормалізувати місцевий імунітет. Гальмівна дія прогестерону на скоротливу активність міофібрил зумовлює зменшення чи зникнення больових маткових скорочень, не впливає на тромбоцитарну агрегацію, активність факторів коагуляції і систему фібринолізу, не має негативного впливу на функцію печінки, не володіє термогенним ефектом. Другим компонентом корегуючої гормональної терапії є аналоги натуральної молекули ест-

радіолу в етерифікованій (естрадіолу валерат) або мікронізованій (17 β -естрадіол) формі. 17 β -естрадіол ідентичний до людського естрогену, який продукується яєчниками. Існує зворотня рівновага між 17 β -естрадіолом, естроном та естроном сульфатом, яка контролюється безпосередньо концентраціями естрогенів і впливом прогестагенів.

Беручи до уваги зниження кровозабезпечення органів малого таза внаслідок ішемії та гіпоксії з наступним порушенням функції ендотелію судин, в процесі лікування жінок з незапальною хворобою додатків матки використовували аргінін (α -аміно- β -гуанідиновалеріанова кислота), який володіє антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, цитопротекторною, антиоксидантною, дезінтоксикаційною дією, є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцити, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язових клітин судинної стінки. Аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу, здійснює гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах.

ВИСНОВКИ 1. У жінок з незапальною хворобою додатків матки переважала первинна дисменорея середнього ступеня тяжкості (66,7%), тоді як легкий ступінь спостерігався в 19,8% пацієнток, тяжкий – у 13,5%, на відміну від пацієнток із хронічним сальпінгоофоритом, де в більшості випадків спостерігалась вторинна дисменорея, яка у 91,3% пацієнток була легкого ступеня важкості, середній ступінь діагностовано в 8,7% пацієнток, важкий ступінь вказаного патологічного стану не виявлено ні в одній пацієнтки групи порівняння.

2. Тривалий психоемоційний стрес низької (24,6%) та середньої (35,1%) інтенсивності, фізичне (31,6%) та психічне (39,4%) перенавантаження спостерігались у жінок основної групи, що значно перевищувало відсоток цих же станів в групі порівняння (психоемоційний стрес низької та середньої інтенсивності був у 12,1% і 16,7% пацієнток відповідно, фізичне та психічне перенавантаження мало місце у 26,3% і 19,8% випадків).

3. Незапальна хвороба додатків матки супроводжується значним статистично вірогідним збільшенням в сироватці крові концентрації біологічно активних речовин адреналіну ($0,837 \pm 0,246$ нг/мл), норадреналіну ($10,35 \pm 2,56$ нг/мл), серотоніну ($175,3 \pm 16,4$ нг/мл), які є маркерами стану хронічного стресу на відміну від групи пацієнток з хронічним сальпінгоофоритом в стадії загострення, де вміст адреналіну стано-

вив $0,548 \pm 0,142$ нг/мл, норадреналіну – $7,23 \pm 1,89$ нг/мл, серотоніну – $128,6 \pm 11,5$ нг/мл.

4. Аналізуючи гормональний статус жінок досліджуваних груп встановлено достовірне зниження рівня естрадіолу та прогестерону в сироватці крові у пацієнток з незапальною хворобою додатків матки в ранню фолікулінову, періовуляторну та лютеїнову фазу менструального циклу, порівняно із показниками у жінок з хронічним сальпінгоофоритом в стадії загострення, що є свідченням вираженої недостатності гормонопродукуючої функції яєчників.

5. При вивченні вмісту простагландинів $F_{2\alpha}$ і E_2 та їх співвідношення визначено статистично значимі відмінності між показниками обстежених груп. У жінок із незапальною хворобою додатків матки спостерігається достовірне збільшення рівня простагландину $F_{2\alpha}$ ($2086,3 \pm 138,7$ пг/мл), порівняно із хронічним сальпінгоофоритом ($762,3 \pm 38,4$ пг/мл) на відміну від вмісту простагландину E_2 , де у жінок основної групи цей показник достовірно менший ($428,4 \pm 68,5$ пг/мл) ніж у групі порівняння ($673,4 \pm 53,8$ пг/мл). Співвідношення рівня простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 у жінок з незапальною хворобою додатків матки було достовірно вище і становило $4,9 \pm 0,67$ відносно пацієнток із хронічним сальпінгоофоритом $1,4 \pm 0,12$. Дисбаланс рівня простагландинів $F_{2\alpha}$ і E_2 та зміна співвідношення їх фракцій призводить до виникнення больового синдрому за рахунок судинного спазму і локальної ішемії і може бути наслідком порушення секреції стероїдних гормонів яєчниками.

5. Для досягнення ефекту терапії дисменореї у жінок з незапальною хворобою додатків матки в лікувальний комплекс включено лікувальні засоби, які впливають на основні ланки патогенезу захворювання, а саме тетраметилтетраазабициклооктандіон, етинілестрадіол 30 мкг з гестоденом 75 мкг або 2 мг естрадіолу з 10 мг дідрогестерону, аргінін.

6. Згідно отриманих даних можна зробити припущення про наявність наступного патогенезу дисменореї при незапальній хворобі додатків матки. Тривалий психоемоційний стрес різного ступеня інтенсивності впливає на кору головного мозку, призводить до виділення кортикотропін рилізінг-фактора, останній активує гіпофіз-наднирникову систему, в результаті підвищується синтез адреналіну, норадреналіну, серотоніну, які викликають активацію ноцицепторів (больовий синдром різного ступеня вираженості), скорочення гладких м'язів матки, труб, спазм кровоносних судин, порушення мікроциркуляції, наслідком якої є вивільнення серотоніну, простагландинів ($F_{2\alpha}$, E_2) з наступним пригніченням продукції гонадотропних гормонів, зниженням рівня естрадіолу, прогестерону та виникненням дисгормональних розладів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Враховуючи багатосимптомність прояву даного патологічного стану, який має різні етіологічні чинники, ми вважаємо за необхідність в процесі продовження досліджень встановити ефек-

тивність патогенетичних методів лікування жінок з незапальною хворобою додатків матки, прослідкувати за можливим зниженням частоти патології репродуктивної системи та покращенням якості життя пацієнток.

Література

1. Стрижаков А.Н., Буданов П.В., Давыдов А.И. Сравнительная эффективность методов лечения дисменореи // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. – Том 6, № 2. – С. 73-77.

2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея (в помощь практическому врачу // Гинекология. – 2003. – № 3(6). – С. 215-218.

3. Резніченко Г.І., Резніченко Ю.Г., Макієнко Т.С., Плотнікова В.М., Потєбня В.Ю., Белай І.М. Первинна дисменорея у дівчат-підлітків //Здоровье женщины. – 2009. – № 6(42). – С. 120-124.

4. Серов В.Н. Дисменорея. Проблема, требующая решения //Вопросы диагностики и терапии. – Метериалы симпозиума Второго всероссийского форума „Мать и дитя“. – Москва. –2000. – С. 2-3.

5. Жук С.І., Драчевська М.М. Роль простагландинів та статевих гормонів у патогенезі дисгормональних порушень //Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – №1(30). – С. 174-176.

6. Бенюк В.А., Никонюк Т.Р., Ластовецкая Л.Д. Современные подходы к комплексной коррекции дисменореи //Здоровье женщины. – 2008. – № 1(33). – С. 120-124.

УДК 618.1:616 – 006.52:612.392.64

**В. Г. Тихоненко, В. П. Лакатош, В. О. Ткаліч, О. Ю. Костенко,
М.І. Антонюк, О.М. Проценко, В.В. Ткаліч**

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАПІЛОМАТОЗНИХ ВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ ГЕНІТАЛІЙ У ВАГІТНИХ НА СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПІХВИ

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Пологовий будинок №7, м. Київ.*

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАПІЛОМАТОЗНИХ ВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ ГЕНІТАЛІЙ У ВАГІТНИХ НА СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПІХВИ. Досліджено перебіг вагітності у жінок з папіломавірусними ураженнями геніталій з вивченням місцевого імунітету піхви: рівня секреторного IgA (slgA), лактоферину, вмісту фактора некрозу пухлин α (ФНП α) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). Лікування проведено: за допомогою трихлороцтової кислоти (ТХУ) у 1-й групі; коагуляцію ТХУ разом із застосуванням препаратів «Кіпферон», «Епіген-інтим» у 2-й групі вагітних. Контрольну групу склали 30 здорових вагітних. Показано переваги комплексної терапії, в порівнянні з монотерапією.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАПИЛОМАТОЗНЫХ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГЕНИТАЛИЙ У БЕРЕМЕННЫХ НА СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ВЛАГАЛИЩА. Исследовано течение беременности у женщин с папилломавирусными поражениями гениталий с изучением местного иммунитета влагалища: уровня секреторного Ig A (slgA), лактоферрина, содержания фактора некроза опухоли α и интерлейкина 10. Лечение проведено: с помощью трихлоруксусной кислоты в 1-ой группе и коагуляцией с использованием препаратов «Кипферон» и «Эпиген-интим» во 2-ой группе. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных. Показаны преимущества комплексной терапии сравнительно с монотерапией.

INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY OF PAPILOMATOSIS VIRAL LESIONS OF GENITALS IN PREGNANT ON THE STATE OF LOCAL IMMUNITY OF SHEATH.

The work researches pregnancy among women infected with infectious warts virus with the studies of local immunity: the level of secretory IgA (slgA), lactoferrin, content of tumor necrosis factor- α and interleukin-10. The first group was treated with neck of womh coagulation with trichloroacetic acid; the second group was treated with trichloroacetic acid coagulation with the usage of EPIGEN-INTYM, KIPFERON medicine. Complex therapy turned out to be more reasonable than mono-therapy.

Ключові слова: вагітність, вірус папіломи людини, секреторний IgA (slgA), лактоферин, фактор некрозу пухлин α (ФНП α), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), трихлороцтова кислота, «Кіпферон», «Епіген-інтим».

Ключевые слова: беременность, вирус папилломы человека, секреторный Ig A (slgA), лактоферрин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкин 10 (ИЛ-10), трихлоруксусная кислота, «Кипферон», «Эпиген-интим».