

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

ГРЕСЬКО МАРИНА ДМИТРІВНА

УДК: 618.14 – 005.1 – 053.9

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НАДМІРНИХ МАТКОВИХ
КРОВОТЕЧ З УРАХУВАННЯМ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ
ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗІ**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Юзько Олександр Михайлович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1;
- доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ “Інститут ПАГ АМН України” м. Київ, завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінки.

Захист відбудеться “_24_” лютого__2009 р. о _12_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 05.600.01 при Вінницькому національному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий “_23_” __січня__2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пременопаузальний та менопаузальний вік, як правило, є періодом найбільшої соціальної активності жінки, яка має певний життєвий та творчий досвід і може з користю віддавати його суспільству, тому особливого значення набувають різноманітні медичні та соціально-клінічні аспекти, які визначають якість життя жінки у цьому віці (Жук С.І., 2007). Крім того, проблема надмірних маткових кровотеч, як найчастішого ускладнення пременопаузального періоду, актуальна і тому, що рак ендометрія займає перше місце у структурі злоякісних новоутворень внутрішніх статевих органів. В пери- та постменопаузі рак ендометрія розвивається на тлі гіперпластичних процесів у 30-70% випадків (Корнацька А.Г., 2008). Частота переродження гіперпластичного ендометрія коливається в досить широких межах (0,25-50%) і визначається морфологічними особливостями захворювання, тривалістю та кількістю його рецидивів, а також віком хворих. Тут і постають проблеми, які пов'язані з профілактикою, діагностикою та лікуванням патологічних станів, одним із суттєвих факторів патогенезу яких є з одного боку дефіцит естрогенних впливів, а з іншого – гіперестрогенія.

Одним із основних проявів гіперпластичних станів ендометрія є надмірні маткові кровотечі, частота яких становить 10-25 % серед гінекологічних захворювань. Системні порушення параметрів гемостазу, які виникають внаслідок менометрорагій, викликають гіпоксичний стан, що сприяє посиленню мікроциркуляторних розладів та збільшенню ступеня ішемізації тканин матки.

В зв'язку з вищевикладеним можна зробити висновок, що комплексне вивчення факторів, які беруть участь в регуляції функціонального стану ендометрія, системи регуляції агрегатного стану крові та чинників, які впливають на формування та розвиток метаболічного синдрому дозволить патогенетично обґрунтовано, на сучасному рівні підійти до вирішення проблеми – вдосконалення ведення хворих з надмірними матковими кровотечами в пременопаузальному періоді.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри "Вивчення перинатальних чинників захворюваності, розробка та впровадження методів діагностики, лікування і профілактики патологічних станів репродуктивної функції у дівчат і жінок північної Буковини" і виконана відповідно з планом наукових досліджень кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного університету (№ державної реєстрації 0106U008499).

Мета дослідження. Розробити патогенетично обґрунтований комплекс лікувальних заходів щодо корекції порушень системи агрегатного стану крові, протеолізу та фібринолізу, обміну ліпідів та функціональної активності печінки у хворих із надмірними матковими кровотечами у пременопаузі для оптимізації лікування даної патології та профілактики рецидивів.

Задачі дослідження:

1. Уточнити частоту, структуру та особливості клінічного перебігу надмірних маткових кровотеч у жінок в пременопаузі та проаналізувати основні фактори ризику виникнення вказаної патології.

2. Визначити рівень гонадотропних (ФСГ, ЛГ) та стероїдних (естрадіол, прогестерон, тестостерон) гормонів у сироватці крові жінок досліджуваних груп.

3. Дослідити метаболічний профіль жінок з надмірними матковими кровотечами в пременопаузі, шляхом дослідження основних показників ліпідного спектру крові та функціонального стану печінки.

4. Виявити порушення загального коагуляційного гемостазу, протеолізу та фібринолізу у хворих з надмірними матковими кровотечами в пременопаузі.

5. З'ясувати патогенетичні аспекти порушення в системі регуляції агрегатного стану крові у жінок з надмірними матковими кровотечами в пременопаузі.

6. Патогенетично обґрунтувати та клінічно апробувати комплекс лікувальних заходів у хворих з надмірними матковими кровотечами в пременопаузальному періоді з урахуванням порушень в системі регуляції агрегатного стану крові, фібринолізу і протеолізу та функціонального стану печінки.

Об'єкт дослідження: комплексний аналіз надмірних маткових кровотеч у жінок в пременопаузі.

Предмет дослідження: порушення в системі регуляції агрегатного стану крові, фібринолізу і протеолізу та функціонального стану печінки за умов надмірних маткових кровотеч у жінок в пременопаузі.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано подальший розвиток вивчення факторів ризику розвитку надмірних маткових кровотеч а саме: надмірної маси тіла хворих із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру та хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки, у яких ІМТ>25, гіперпластичні процеси в ендо- та міометрії, часте проведення абортів та маніпуляцій у порожнині матки.

Вперше встановлені особливості та механізми розвитку системних порушень регуляції агрегатного стану крові, фібринолізу, протеолізу, функціонального стану печінки та обміну ліпідів у жінок з надмірними матковими кровотечами у пременопаузі.

Детально вивчено перебіг метаболічного синдрому у хворих з надмірними матковими кровотечами у пременопаузі. Вперше встановлено механізм його порушення у зв'язку з недостатньою білоксинтезуючою та детоксикуючою функцією печінки та дисліпополіпротеїдемії.

Отримано подальший розвиток вивчення частоти рецидивів надмірної маткової кровотечі у хворих в пременопаузі, дисфункціонального характеру та розвитку постгеморагічної анемії, незважаючи на проведене традиційне лікування.

Вперше розроблений і впроваджений у клініку патогенетично обґрунтований спосіб комплексної корекції даних порушень у жінок з надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку, який включає місцеве застосування гестагена левоноргестрела (ЛНГ) у вигляді левоноргестрел-релізінг-системи “Мірена”; спиртову настоянку арніки гірської та хофітол, що значно покращувало клінічний перебіг даної патології і сприяло зменшенню важкості хронічної постгеморагічної анемії.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений і впроваджений у клініку новий спосіб лікування та профілактики надмірних маткових кровотеч в пременопаузі дозволяє нормалізувати найважливіші системні параметри гемостазу, знизити ступінь анемізації хворих, покращити функціональний стан печінки та корегувати прояви метаболічного синдрому у хворих з даною патологією.

Застосування внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи, спиртової настоянки арніки гірської та хофітолу при надмірних маткових кровотечах в пременопаузальному періоді є достатньо ефективним та значно поширює терапевтичні можливості корекції вказаної патології.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова та патентно-інформаційна література з проблеми надмірних маткових кровотеч в пременопаузальному періоді. Проведено формування груп спостереження, первинна обробка та статистичний аналіз результатів клініко-статистичних, клінічних, інструментальних та біохімічних методів дослідження. Дисертант самостійно проводила клінічне та гінекологічне обстеження жінок з надмірними матковими кровотечами в пременопаузальному періоді. Особисто дисертантом розроблений, апробований та впроваджений в клінічну практику комплекс заходів лікування надмірних маткових кровотеч з застосуванням внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи, настоянки арніки гірської, та хофітолу. Самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображені в опублікованих працях за темою роботи.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та висновки досліджень обговорювались на: науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (м. Харків, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 2008), щорічних науково-практичних конференціях професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (2006-2008).

Публікації. По темі дисертації опубліковано 8 наукових робіт у фахових виданнях, затверджених ВАК України та у матеріалах і тезах міжнародних та всеукраїнських конференцій, отримано деклараційний патент на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалу та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 25 таблицями, 38 рисунками. Бібліографія включає 238 літературних джерел, з яких 133 – російсько- та українськомовних, 105 – іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для вивчення частоти, структури, особливостей преморбідного фону та клінічного перебігу надмірних маткових кровотеч у жінок в пременопаузі проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 7162 медичних карт стаціонарних хворих.

Комплексно обстежено 111 жінок пременопаузального віку. Всі жінки були поділені на дві групи. I група (основна) – 81 жінка з надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку; II група (контрольна) – 30 жінок пременопаузального віку без патології ендометрія та явної соматичної і гінекологічної патології. Основна група, в свою чергу, була розділена на дві підгрупи: 1a підгрупа – 41 жінка пременопаузального віку із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру (дисфункціональні ановуляторні маткові кровотечі); 1b підгрупа – 40 жінок пременопаузального віку із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг симптомної фіброміоми матки.

13 жінок 1a підгрупи (1a1 підгрупа) і 17 жінок 1b підгрупи (1b1 підгрупа) основної групи отримували традиційне лікування (з лікувальною та діагностичною метою було виконане фракційне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки, антианемічні, гемостатичні та загальнозміцнювальні засоби). У комплекс лікувальних заходів були включені препарати заліза, фолієва кислота, діцинон, вікасол та вітаміни групи B (B₁, B₆), аскорбінова кислота, токоферол та ін.

28 жінок 1a підгрупи (1a2 підгрупа) і 23 жінки 1b підгрупи (1b2 підгрупа) основної групи отримували запропонований нами комплекс лікувальних заходів, який включав: 1) місцеве застосування (після отримання результату патогістологічного дослідження) гестагена левоноргестрела (ЛНГ) у вигляді левоноргестрел-рілізінг-системи “Мірена”; 2) для корекції виявлених порушень в системі загального гемостазу, фібринолізу та протеолізу призначали спиртову настоянку арніки гірської 1:10, яку вживали по 30-40 крапель 3 рази на день впродовж 2-3 тижнів; 3) для корекції метаболічних розладів та порушень функціонального стану печінки використовували хофітол - 2 капсули 3 рази на день впродовж 4 тижнів.

Загальноклінічне дослідження складалось з вивчення скарг хворих, анамнезу, частоти і характеру екстрагенітальної патології, перенесених опера-тивних втручань. Дослідження об’єктивного статусу: загальний огляд хворих, при якому оцінювався характер статури, стан шкіри (наявність гірсутизму, стрій, акне, гіперпігментації), ріст та вага пацієнток, з наступним обчисленням індексу

маси тіла (ІМТ) за формулою $ІМТ = \text{маса тіла (кг)}/\text{ріст}^2 (\text{м}^2)$ за G.Brey (1978). Значення ІМТ від 18 до 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ розцінювалися, як показник нормальної маси тіла, більше 25 $\text{кг}/\text{м}^2$, але менше 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – як надлишкова маса, ІМТ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ і більше - як ожиріння.

Ультразвукове сканування органів малого тазу виконувалось на апараті “Aloka SSD-1400” (Японія) із використанням трансвагінального датчика та трансабдомінального. Визначались розміри матки, структура міометрія, наявність міоматозних вузлів, їх розмір, локалізація. Особлива увага приділялась оцінці середнього маткового ЕХА (М-ехо). Оцінювалася його ехогенність, структура, величина передньо-заднього розміру. При дослідженні яєчників, крім їх розмірів, оцінювалася товщина капсули, стан фолікулярного апарату і строми яєчників.

Функціональний стан гіпофізарно-яєчничкової системи вивчено шляхом визначення рівня білкових (фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ)) та стероїдних гормонів (естрадіол (E_2), прогестерон (П), тестостерон (Т)) в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів: “Гонадотропин ИФА-ФСГ”; “Гонадотропин ИФА-ЛГ”; “ИФА-АФ-Естр”; “Стероїд ИФА-прогестерон”; “Стероїд ИФА-тестостерон” за традиційною методикою. Отримані результати порівнювали із відповідними нормативними показниками.

Ліпопротеїдний спектр (ЛП) сироватки крові оцінено шляхом визначення основних ліпідних параметрів, а саме холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ). Визначення зазначених ліпідних показників виконувалось з використанням стандартних методик на біохімічному аналізаторі.

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу, відсоток адгезивних тромбоцитів, індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, загальний коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазіногена, рівень фібриногену, активність антитромбіну ІІІ визначали за традиційними методиками.

Комісією з питань біоетики БДМУ встановлено, що дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних норм (Протокол №29 від 11.09.2008 р.)

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп’ютері за допомогою стандартного програмного пакету “Statistica-5.5” для Windows-XP. Порівняння та визначення вірогідності відмінностей у вибірках, які містили кількісні показники, проводили за коефіцієнтом Ст’юдента, а які містили якісні ознаки за коефіцієнтом Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення. Ретроспективний клініко-статистичний аналіз показав, що відсоток надмірних маткових кровотеч у жінок пременопаузального віку м. Чернівці та Чернівецькій області залишається сталим. Ускладнені пологи, внутрішньо-маткові втручання у зв’язку зі штучним перериванням вагітності, ревізія порожнини матки після мимовільних викиднів слід розглядати як преморбідний фон у розвитку гіперпластичних процесів. Фактором, що сприяє

розвитку даної патології є зниження реактивності організму жінок у зв'язку з великим спектром перенесених і супутніх екстрагенітальних та генітальних захворювань.

Середній вік в першій підгрупі основної групи склав $45,95 \pm 0,40$ років, в другій підгрупі - $46,32 \pm 0,48$ років. В контрольній групі досліджуваних жінок середній вік становив $46,5 \pm 0,40$ років, що вірогідно не відрізнялося ($p > 0,05$). Звертала на себе увагу питома вага екстрагенітальних захворювань та відмічалися ознаки порушення жирового обміну. Наявність екстрагенітальної патології ускладнює вибір лікувальної тактики, оскільки деякі стани є протипоказані для призначення системної гормонотерапії. Слід відмітити, що у жінок основної групи, в анамнезі яких були оперативні втручання на органах черевної порожнини, надмірні маткові кровотечі виникали у 1a підгрупі у $52,5 \pm 7,90\%$ ($p < 0,001$), у 1b – у $36,5 \pm 7,96\%$ ($p < 0,01$). У жінок контрольної групи операції на органах черевної порожнини були тільки у $10,0 \pm 5,48\%$. У зв'язку з цим можна зробити висновок, що оперативні втручання могли бути провокуючим чинником у розвитку даної патології.

Встановлено, що серед хворих із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру кількість жінок із надмірною масою тіла у 3,10 рази вища, ніж жінок із нормальною вагою ($p < 0,001$). У групі жінок із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки ми також спостерігали значне переважання хворих із надмірною вагою (ІМТ > 25) - у 2,08 рази ($p < 0,001$). Індекс маси тіла (ІМТ) у практично здорових жінок становив $24,56 \pm 0,20$, у той час коли середній ІМТ у групі жінок із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру був на 9,12% ($p < 0,001$), а у хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг фіброміоми матки на 10,02% вищим, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,001$). Середній показник ІМТ у 1a підгрупі основної групи склав – $26,8 \pm 0,20$ кг/м² ($p < 0,001$), у 1b підгрупі – $27,02 \pm 0,51$ кг/м² ($p < 0,001$) та $24,56 \pm 0,20$ кг/м² – у контрольній групі. У більшості хворих характер розподілу жирової клітковини свідчив про наявність абдомінального ожиріння, при якому ризик розвитку раку тіла матки зростає приблизно у 6 раз. Оскільки даний тип ожиріння є одним з основних проявів метаболічного синдрому, нас зацікавила роль порушень обміну ліпідів при надмірних маткових кровотечах пременопаузального віку.

Беручи до уваги, що клінічні прояви не співпадають із початком розвитку гіперплазії, яка є морфологічним субстратом кровотеч, нами простежено тривалість захворювання. Встановлено, що порушення менструального циклу коливалося від 3 місяців до 1,5 року. Порушення менструального циклу впродовж 3-6 місяців відмічалось у 16 ($39,02\% \pm 7,62$) жінок 1a підгрупи та у 17 жінок 1b підгрупи ($42,5\% \pm 7,82$), 6-12 місяців – у 14 ($35\% \pm 7,45$) пацієнток 1a підгрупи і 10 жінок ($25\% \pm 6,85$) 1b підгрупи, більше 12 місяців – 11 жінок ($26,83\% \pm 6,92$) 1a підгрупи та 13 жінок ($32,5\% \pm 7,41$) 1b підгрупи.

У більшості жінок досліджуваних груп, вказані порушення виникали у пізньому репродуктивному віці, та були пов'язані з пологами, абортами, самовільними викиднями,

оперативними втручаннями, стресовими ситуаціями. Аналізуючи дані, ми знайшли вірогідну різницю ($p < 0,05$), яка вказує на те, що кількість вагітностей, внутрішньоматкові втручання при виконанні абортів, мимовільне переривання вагітності без сумніву, можна розглядати як преморбідний фон у розвитку надмірних маткових кровотеч та гіперпластичних процесів в пременопаузальному періоді.

Тривалі менометрагії призводили до розвитку постгеморагічної анемії. Так у 1a підгрупі анемії становили $21,95\% \pm 6,46$ (9 жінок) і 13 пацієток ($32,5\% \pm 7,41$) 1b підгрупи. У контрольній групі анемії не було.

При дослідженні ліпідного спектру сироватки крові у хворих з надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку відмічено підвищення середніх рівнів основних ліпідних показників порівняно із практично здоровими жінками цього вікового періоду. Необхідно відмітити, якщо у жінок із надмірними матковими кровотечами і нормальною масою тіла спостерігалась лише тенденція до збільшення рівня загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, то у жінок із надмірною масою тіла ці відмінності були вірогідними ($p < 0,001$).

При дослідженні концентрації ліпополіпротеїдів у сироватці крові хворих із надмірними матковими кровотечами було виявлено вірогідне підвищення рівнів ліпополіпротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у 1,28 (у 1a групі ($p < 0,001$)) та у 1,36 рази (у 1b групі ($p < 0,001$)) порівняно із практично здоровими жінками відповідного віку. Крім підвищення атерогенних фракцій ліпополіпротеїдів (ЛПНЩ) мало місце вірогідне зниження у сироватці крові концентрації ліпополіпротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (на $17,33\%$ ($p < 0,05$, $n=52$)) та $21,33\%$ ($p < 0,05$, $n=53$)) відповідно. Слід відмітити, що у хворих із надмірними матковими кровотечами і надмірною масою тіла відмічаються більш низькі показники ЛПВЩ порівняно з хворими з нормальною масою тіла, у яких вміст цих фракцій ліпополіпротеїдів мав лише тенденцію до зниження у порівнянні із контрольною групою, але вірогідно не відрізнявся.

Досліджуючи білоксинтезуючу функцію печінки ми встановили, що у жінок із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку концентрація загального білка у сироватці крові була нижчою, ніж у групі практично здорових жінок ($p < 0,01$). Концентрація альбуміну у сироватці крові була вірогідно нижчою у жінок із даною патологією. При цьому більш низькі рівні альбуміну у сироватці крові спостерігались у хворих із надмірною масою тіла як у групі з надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру ($p < 0,001$), так і у групі хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки ($p < 0,001$) у порівнянні із хворими із нормальним індексом маси тіла та групою контролю.

Аналізуючи детоксикуючу функцію печінки, ми відмітили, що рівень загального білірубіну у сироватці крові хворих із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку був вірогідно вищим ($p < 0,001$), ніж у практично здорових жінок цього віку і це підвищення

відбувалося в основному за рахунок непрямой фракції білірубіну, що свідчить про недостатню функціональну здатність печінки. Так, рівень непрямого білірубіну у хворих 1a групи був на 46,74% вищим ніж у групі контролю ($p < 0,001$). У хворих 1b групи цей показник був вищим на 43,91% (3,53 г/л у контролі проти 5,08 г/л у жінок із матковою кровотечею; $p < 0,001$).

При дослідженні рівнів гонадотропінів отримано наступні результати: у хворих із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру рівень ФСГ був на 10,18% вищим, ніж у практично здорових жінок, але вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$). Аналогічна картина спостерігалась і у групі хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки (рівень ФСГ дещо підвищувався, але був невірогідним ($p > 0,05$)). Рівень ЛГ підвищився до 35,17% у 1a групі ($26,06 \pm 1,36$ МО/л проти $19,28 \pm 2,50$ МО/л; $p < 0,05$) та до 36,26% у 1b групі ($26,27 \pm 0,75$ МО/л проти $19,28 \pm 2,50$ МО/л; $p < 0,01$) у порівнянні із групою контролю.

Індекс ЛГ/ФСГ у жінок з надмірними менометрорагіями пременопаузального віку коливався від $2,39 \pm 0,45$ у жінок з нормальною масою тіла до $2,59 \pm 0,14$ у пацієток з надмірною масою тіла (у середньому $2,53 \pm 0,17$) ($p < 0,01$). Це свідчить про наявність ановуляції у даній групі хворих, яка у подальшому призводить до персистенції фолікула і розвитку гіперестрогенемії. У групі жінок із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг симптомної міоми матки та підвищеним індексом маси тіла цей показник був також статистично вірогідно вищим, порівняно із практично здоровими жінками цього віку і становив $2,20 \pm 0,09$ ($p < 0,05$).

При дослідженні вмісту стероїдних гормонів у сироватці крові хворих обстежених клінічних груп ми встановили підвищення рівнів естрадіолу (E_2) ($p < 0,001$). Слід відмітити, більш виражене підвищення рівня E_2 у жінок із нормальною масою тіла на 47,00% ($p < 0,01$) порівняно із жінками з підвищеним індексом маси тіла, де концентрація E_2 збільшувалась лише на 33,00% ($p < 0,01$). Рівень естрадіолу у групі пацієток з надмірними менометрорагіями, які ускладнили перебіг симптомної міоми матки був також у середньому на 39,07% вищим ніж у контролі ($p < 0,001$). У хворих як 1a так і 1b групи з надмірною масою тіла рівень естрадіолу був вірогідно нижчим, ніж у жінок із менометрорагіями та нормальною масою тіла і становив $268,92 \pm 9,36$ пмоль/л у 1a групі та $270,65 \pm 4,71$ пмоль/л у 1b групі.

Проведені дослідження встановили різке зниження рівня прогестерону у сироватці крові у хворих із надмірними менометрорагіями пременопаузального віку. У пацієток кровотечами дисфункціонального характеру середнє значення вмісту прогестерону було у 3,92 рази нижчим, ніж у практично здорових жінок ($p < 0,001$) і коливалось від $2,34 \pm 0,31$ нмоль/л у жінок з нормальним індексом маси тіла до $1,55 \pm 0,17$ нмоль/л у пацієток з надмірною вагою. У групі хворих з надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки ми відмічали подальше зниження рівня прогестерону у сироватці крові. Так, рівень прогестерону в цій групі був меншим у середньому у 4,15 рази ($1,70 \pm 0,24$ нмоль/л проти $7,06 \pm 1,58$ нмоль/л; ($p < 0,001$) відносно групи

контролю. При цьому найбільш вираженим було зниження вищевказаного показника у хворих з надмірною масою тіла (у 5,74 рази; $p < 0,001$), у той час, коли у пацієток з нормальним індексом маси тіла цієї групи рівень прогестерону знижувався у 2,54 рази ($p < 0,001$).

У хворих як 1a ($p < 0,01$) так і 1b ($p < 0,001$) групи нами виявлено вірогідне підвищення рівня тестостерону у сироватці крові, порівняно з показниками контрольної групи. Окремо слід відмітити, якщо у пацієток із менометрорагіями і нормальною масою тіла рівень тестостерону хоча і був дещо вищим, ніж у практично здорових жінок, але вірогідно не відрізнявся, то у жінок із підвищеним індексом маси тіла вміст тестостерону був на 69,48% вищим у хворих 1a групи ($p < 0,001$) і на 70,77% вищим у пацієток 1b групи ($p < 0,001$).

Традиційно, незалежно від віку хворої та форми захворювання, що супроводжується матковою кровотечею, першим етапом лікувальних заходів та основним методом діагностики є роздільне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки з наступним призначенням гормональної терапії, спрямованої на пригнічення продукції гіпофізом гонадотропних гормонів, а саме гестагенних препаратів.

Основною метою лікування є профілактика рецидиву кровотеч. Слід відмітити, що за даними наших досліджень у хворих пременопаузального віку вибір методу гормонотерапії ускладнюється в зв'язку з високою частотою метаболічних порушень та супутніх екстрагенітальних захворювань, які суттєво розширюють спектр протипоказань до призначення гестагенів. У зв'язку з цим було досліджено ефективність комплексу лікувальних заходів при надмірних маткових кровотечах пременопаузального віку шляхом місцевого застосування гестагену левоноргестрелу у вигляді левоноргестрел-рілізінг-системи ("Мірена"), прийому таблеток «Хофітол» (по 2 табл. 3 рази в день впродовж чотирьох тижнів) та 20-25 крапель настоянки арніки гірської на молоці (або воді) за 15-20 хв. до прийому їжі тричі на день впродовж 14 днів.

Після повного клініко-лабораторного обстеження вказаний спосіб лікування був застосований у 51 жінки пременопаузального віку: зокрема у 28 (1a.2 підгрупа) із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру та у 23 жінок (1b.2 підгрупа із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг симптомної фіброміоми матки. Групи порівняння склали хворі, яким проводилось традиційне лікування (13 жінок 1a підгрупи (1a.1 підгрупа) і 17 жінок 1b підгрупи (1b1 підгрупа) основної групи (з лікувальною та діагностичною метою було виконане фракційне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки, антианемічні, гемостатичні та загальнозміцнювальні засоби). У комплекс лікувальних заходів були включені препарати заліза, фолієва кислота, діцинон, вікасол та вітаміни групи В (В₁, В₆), аскорбінова кислота, токоферол та ін.).

Контроль ефективності проведеного лікування, який складався з оцінки гінекологічного статусу та менструальної функції, ультразвукового сканування із використанням трансвагінального

та трансабдомінального датчиків і проводили через 6, 12 місяців після встановлення вищевказаної внутрішньо- маткової системи. Відображення від стінок порожнини матки і ендометрія на 5-7 день циклу, що не перевищувало 7-8 мм вважалося за норму М-еха.

В ході проведеного дослідження були отримані наступні результати: через 6 місяців після встановлення левоноргестрел-релізінг системи всі жінки обох підгруп відмітили значне зменшення об'єму та тривалості менструальної крововтрати. Середня тривалість менструацій в 1a.2 підгрупі становила $3,3 \pm 1,1$ і у 1b.2 підгрупі - $3,4 \pm 1,2$ день.

Менструальні виділення у всіх жінок були незначними. У 26 пацієток 1a.2 підгрупи (92,86%) та у 20 (86,96 %) жінок 1b.2 підгрупи менструації були безболісними. 2 жінки (7,14%) 1a.2 підгрупи та 3 пацієтки (13,04%) 1b.2 підгрупи відмічали незначні ниючі болі внизу живота, що не потребувало застосування знеболюючих препаратів. У 23 пацієток (82,14%) 1a.2 підгрупи і у 20 (86,96%) жінок 1b.2 підгрупи відмічався регулярний менструальний цикл з середньою його тривалістю $28,7 \pm 2,1$ дні. Нерегулярний менструальний цикл з тенденцією до його подовження від 31 до 40 днів спостерігався у 5 (17,86%) хворих 1a.2 підгрупи та у 5 жінок (21,74%) 1b.2 підгрупи. Слід зазначити, що у 19 жінок (67,86%) 1a.2 підгрупи і у 17 (73,91%) жінок 1b.2 підгрупи визначались незначні між менструальні кров'яністі виділення темного кольору з середньою тривалістю $4,1 \pm 1,2$ днів які на нашу думку пов'язані з секреторною трансформацією ендометрія на фоні місцевої дії високих концентрацій левонор-гестрела на гіперпластично змінену слизову оболонку матки та відображає перехідний стан ендометрія від активного до атрофічного. Значну роль в даному явищі відіграє підвищення проникності і ламкості ендометріальних судин.

Через 12 місяців застосування левоноргестрел-релізінг системи середня тривалість менструацій становила $2,2 \pm 0,6$ в 1a.2 підгрупі і в 1b.2 підгрупі – $2,3 \pm 0,7$ днів. Стійка аменорея спостерігалась у 8 (28,57%) пацієток 1a.2 підгрупи та у 4 (17,39%) жінок 1b.2 підгрупи, олігоменорея у 20 (71,43%) і у 19 (82,61%) 1a.2 і 1b.2 підгруп, відповідно.

У всіх досліджуваних жінок менструації були безболісними, але у 1 (3,57%) пацієток 1a.2 групи та 2 (8,70%) хворих 1b.2 групи відмічались періодичні ниючі болі внизу живота, що було пов'язано з персистенцією фолікулів та утворенням невеликих фолікулярних кіст яєчників, які після відповідного лікування регресували. У двох жінок (7,14%) 1a.2 групи та у 1 (4,35%) пацієтки 1b.2 групи після 1 року застосування левоноргестрел-релізінг системи визначались незначні міжменструальні кров'яністі виділення темного кольору з середньою тривалістю $3,1 \pm 0,7$ днів

У жінок 1b підгрупи в структурі міометрія було виявлено від 1 до 3 міоматозних вузлів інтерстиціальної та субсерозно-інтерстиціальної локалізації, розміри яких до лікування коливались від 8 до 25 мм ($15,6 \pm 4,9$ мм). У 18 (78,26%) жінок з надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг симптомної міоми матки в пременопаузі через 12 місяців лікування ми відмітили зменшення розмірів та кількості фібриматозних вузлів. У 7 (21,74%) жінок цієї ж групи

розміри фіброматозних вузлів не зазначали змін ні як в бік збільшення, ні у бік зменшення. На протязі проведеного лікування суттєвих змін в соматичному статусі досліджуваних жінок нами не виявлено.

Через 6 місяців від початку лікування встановлено регресію гіперплазії ендометрія (за даними трансвагінальної ехографії).

Так, у хворих 1a.2 підгрупи товщина ендометрію була у межах норми та становила $5,2 \pm 0,34$ мм в проліферативну фазу менструального циклу. У жінок 1b.2 групи товщина М-ехо становила $5,4 \pm 0,46$ мм. М-ехо характеризувалось однорідною структурою з чіткими, рівними контурами базального шару та ехогенністю, що відповідала фазі менструального циклу. Через 12 місяців після проведеного комплексу лікувальних заходів товщина ендометрію прогресивно знижувалася і становила $3,2 \pm 0,25$ та $3,1 \pm 0,67$ мм, відповідно у 1a.2 та 1b.2 групах.

Таким чином, застосування запропонованого нами комплексу лікувальних заходів з використанням внутрішньоматкової левоноргестрел-рілізінг системи «Мірена» з метою лікування та профілактики надмірних маткових кровотеч у пременопаузі є достатньо ефективним, мінімізує системні впливи левоноргест-релу, при вираженій місцевій дії, призводить до зменшення товщини ендометрію і, як результат, до зменшення тривалості кровотечі та профілактики її рецидиву.

Оцінюючи ефективність впливу на загальний коагуляційний потенціал крові встановлено, що у хворих, яким проводився запропонований нами комплекс, час рекальцифікації зменшувався на 15,80% порівняно з звичайним лікуванням ($p_{1-2} < 0,001$) і практично не відрізнявся від контрольних даних ($p > 0,05$). Протромбіновий та тромбіновий час також вірогідно знижувались. Так, тривалість протромбінового часу зменшувалась на 12,64% ($p_{1-2} < 0,01$), а тромбінового на 7,53% ($p_{1-2} > 0,05$) відносно даного показника у жінок, які отримували типове лікування, що приводило до нормалізації даних параметрів.

Необхідно зазначити, що при цьому нами відмічено значне зниження відсотку адгезивних тромбоцитів (ВАТ) та індексу їх спонтанної агрегації (ІСАТ), тобто відбувалося зменшення їх функціональної активності. Так, ВАТ у групі хворих, які отримували запропоноване нами лікування зменшувалось на 39,87% ($p < 0,001$), на 16,51% був нижчим, ніж у жінок, які отримували традиційне лікування ($p_{1-2} < 0,001$) і практично (на 6,84%) не відрізнявся від контрольних величин ($p > 0,05$). ІСАТ також адекватно знижувався (на 48,74%, $p < 0,001$) і сягав контрольних величин ($p > 0,05$).

Крім того, спостерігалось підвищення протизгортаючого потенціалу крові – активність антитромбіну зростала на 15,72% ($p < 0,001$) і практично дорівнювала показникам у групі практично здорових жінок пременопаузального віку ($p > 0,05$). Особливо необхідно наголосити на факті збільшення концентрації фібриногену у плазмі крові – плазмовий рівень I фактору

коагуляційного гомеостазу зростав у 1,26 рази ($p < 0,001$). Нами відмічено також підвищення активності фібрин стабілізуючого фактору у плазмі крові (на 13,61%, $p < 0,001$).

Аналізуючи вплив запропонованого комплексу лікувальних заходів на загальну протеолітичну активність плазми крові, ми відмічали вірогідне зниження основних показників. Так рівень азоальбуміну у плазмі крові знижувався у 2,05 рази ($p < 0,001$), на 26,10% був нижчим, ніж у жінок, які отримували традиційне лікування і практично не відрізнявся від контрольних величин ($p > 0,05$). Лізис азоказеїну та азоколу також адекватно знижувався (у 2,55 та 1,85 рази відповідно, $p < 0,001$) і сягав контрольних величин ($p > 0,05$).

Застосування комплексу запропонованих лікувальних заходів (дозволило значно знизити сумарну фібринолітичну активність плазми крові. Так, СФА плазми крові знизилася у 1,82 рази ($p < 0,001$), на 12,52% була нижчою, ніж при традиційному лікуванні і практично не відрізнялась від контрольних величин ($p > 0,05$). Сумарна фібринолітична активність знизилась як за рахунок неферментативного фібринолізу (у 3,29 рази ($p < 0,001$), так і за рахунок зменшення ензиматичного лізису фібрину (у 1,48 рази ($p < 0,001$)).

Зменшення активності фібринолітичної активності плазми супроводжувалось зниженням активності антиплазмінів у 1,33 рази ($p < 0,001$).

Необхідно відмітити, що потенційна активність плазміногену у плазмі крові у жінок, яким було проведено комплекс запропонованих нами лікувальних заходів, знизилась на 20,84% ($p < 0,001$) і не відрізнялась від контрольних величин ($p > 0,05$). Хагеман-залежний фібриноліз та урокіназна активність сечі зменшувались на 31,56% та 33,92% відповідно ($p < 0,001$).

Вміст у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру та продуктів деградації фібрин/фібриногену у сечі значно знижувались (у 7,85 та 3,28 рази відповідно ($p < 0,001$), хоча і залишалися вищими за контрольні дані.

При дослідженні обміну ліпідів ми встановили наступне: якщо при типоваму лікуванні показники обміну ліпідів практично не змінювались ($p > 0,05$), то використання у запропонованому комплексі лікувальних заходів хофітолу та настоянки арніки гірської призводило до зниження концентрації загального холестерину на 13,42% ($p < 0,01$), рівня тригліцеридів на 21,39% ($p < 0,01$), ліпо-протеїдів низької щільності на 20,25% ($p < 0,01$) та недостовірного підвищення концентрації ліпополіпротеїдів високої щільності на 11,29% ($p > 0,05$).

Аналізуючи вплив запропонованого нами комплексу лікувальних заходів на функціональний стан печінки, доведено, що при використанні типових схем лікування хворих із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку білоксинтезуюча та дезінтоксикуюча функція печінки практично не змінювались ($p > 0,05$), тоді як при використанні хофітолу та настоянки арніки гірської статистично вірогідно покращувалася білоксинтезуюча здатність печінки (концентрація загального білка у плазмі крові збільшувалась на 5,82% ($p < 0,05$), рівень альбуміну зріс на 21,99%

($p < 0,001$) і був на 20,78% вищим, ніж при типовому лікуванні ($p_{1-2} < 0,001$). Ми відмічали також позитивний вплив запропонованого комплексу і на стан детоксуючої активності печінки (рівень загального білірубину зменшився на 17,98% ($p < 0,001$), а прямого білірубину на 38,03% ($p < 0,001$).

Аналізуючи вплив запропонованого комплексу лікування надмірних маткових кровотеч пременопаузального віку, які ускладнили перебіг міоми матки на загальний коагуляційний потенціал крові, ми відмічали чітко виражене зменшення часу рекальцифікації плазми крові (на 33,04% ($p < 0,001$), що на 17,15% більше, ніж при застосуванні традиційних схем лікування ($p_{1-2} < 0,001$).

Показники протромбінового та тромбінового часу після проведеного курсу лікування також адекватно знижувалися: тривалість протромбінового часу зменшилась на 25,08% ($p < 0,001$), а тромбі нового часу – на 34,47% ($p < 0,001$), і практично не відрізнялися від даних контролю ($p > 0,05$).

У результаті проведеного нами лікування, ми відмічали підвищення протизгортаючого потенціалу крові – активність антитромбіну зросла на 35,60% ($p < 0,001$) та не відрізнялась від показників групи контролю ($p > 0,05$).

У пацієток, яким провели запропонований нами комплекс лікувальних заходів ми спостерігали вагоме зниження відсотку адгезивних тромбоцитів та індексу їх спонтанної агрегації. Так. ВАТ зменшився у 1,67 рази ($p < 0,001$), що на 16,35% більше, ніж при традиційному лікуванні ($p_{1-2} < 0,001$), і практично не відрізняється від даного показника у практично здорових жінок цього віку ($p > 0,05$). ІСАТ зменшився у 1,93 рази ($p < 0,001$) і вірогідно не відрізнявся від групи контролю.

Активність фактору Лагі-Лорана (фібринази) підвищилася на 23,68% ($p < 0,001$) і практично не відрізнялася від даного показника у практично здорових жінок пременопаузального віку ($p > 0,05$). Внаслідок проведеного комплексу лікувальних заходів із використанням настоянки арніки гірської, хофітолу та внутрішньоматкової левоноргестрел-рілізінг системи у плазмі крові вірогідно підвищилася концентрації фібриногену (у 1,68 рази, ($p < 0,001$), що на 12,68% вище, ніж при традиційному лікуванні.

Запропонований комплекс лікувальних заходів ефективно впливав на загальну протеолітичну активність плазми крові: ми відмічали вірогідне зниження основних її показників. Так рівень азоальбуміну у плазмі крові знижувався у 2,41 рази ($p < 0,001$), на 35,48% був нижчим, ніж у жінок, які отримували традиційне лікування і практично не відрізнявся від контрольних величин ($p > 0,05$). Лізис азоказеїну та азоколу також адекватно знижувався (у 3,42 та 3,2 рази відповідно, $p < 0,001$) і сягав контрольних величин ($p > 0,05$).

Застосування настоянки арніки гірської у комплексному лікуванні хворих із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку, що ускладнили перебіг міоми матки призводило до зниження сумарної фібринолітичної активності плазми у 1,86 рази ($p < 0,001$).

Неферментативна фібринолітична активність плазми зменшилась у 3 рази ($p < 0,001$), а ферментативна – у 1,49 рази ($p < 0,001$).

Слід зазначити, що у пацієток, яким було проведено запропонований нами комплекс лікувальних заходів, рівень потенційної активності плазміногену не змінювався і залишався на 13,06% вищим ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Хагеман-залежний фібриноліз зменшився на 17,46% ($p < 0,001$), а урокіназна активність сечі знизилась на 7,39% ($p < 0,05$).

Зменшення активності фібринолітичної активності плазми крові у хворих після проведеного запропонованого курсу лікування супроводжувалось зниженням активності антиплазмінів на 20,91% ($p < 0,001$).

Концентрація у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру та продуктів деградації фібрин/фібриногену у сечі після проведеного курсу лікування значно зменшувалась (у 9,89 та 5,85 рази відповідно ($p < 0,001$)) і була на 55,80% та 71,05% відповідно меншою, ніж при традиційному лікуванні ($p_{1-2} < 0,001$).

При аналізі впливу запропонованого комплексу лікувальних заходів на обмін ліпідів у хворих із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку, які ускладнили перебіг міоми матки із використанням хофітолу та настоянки арніки гірської ми встановили, що наш комплекс досить ефективно знижує рівень холестерину (на 15,70% ($p < 0,01$)), тригліцеридів на 30,34% ($p < 0,001$), ліпополіпротеїдів низької щільності на 22,01% ($p < 0,001$), і дещо підвищує рівень ліпопротеїдів високої щільності ($p > 0,05$).

Крім того, запропонований нами комплекс покращував білоксинтезуючу функцію печінки: рівень загального білка підвищувався на 6,20% ($p < 0,05$), концентрація альбуміну у плазмі крові зростала на 15,69% ($p < 0,001$), що на 12,16% вище, ніж при традиційному лікуванні ($p_{1-2} < 0,05$), і практично не відрізнялася від даних показників у групі контролю ($p > 0,05$).

Разом з тим нами відмічено суттєве скорочення рівня загального білірубіну на 19,36% ($p < 0,001$) та не прямого білірубіну на 43,50% ($p < 0,001$), що свідчить про покращення детоксикуючої функції печінки.

Таким чином, запропонований нами комплекс лікувальних заходів з використанням внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи, хофітолу та настоянки арніки гірської ефективно зменшував часові характеристики згортання крові у хворих із надмірними матковими кровотечами як дисфункціонального характеру, так і при кровотечах, які ускладнили перебіг міоми матки, за рахунок зниження функціональної активності тромбоцитів, що супроводжувалось відновленням резервів коагуляційного гемостазу і активності протизгортальної системи крові. Крім того, використання запропонованого комплексу сприяло нормалізації загального протеолітичного потенціалу плазми крові, сумарної фібринолітичної активності плазми крові, як за рахунок неферментативного, так і ензиматичного лізису фібрину, що в свою чергу

супроводжувалося зменшенням активності антиплазмінів. Зменшення фібринолітичної активності плазми крові, яка є основною причиною низького рівня фібриногену у плазмі, призводила до нормалізації концентрації I фактору коагуляційного гемостазу, і як наслідок, до зменшення тривалості кровотечі. Вміст у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономера і продуктів деградації фібрин/фібриногену у сечі, які мають виражений інгібуючий вплив на скорочувальну активність міометрію також значно знижувався, що також позитивно впливало на динаміку хвороби.

Включення у запропонований комплекс лікувальних заходів хофітолу, насто-янки арніки гірської сприяло покращенню обміну ліпідів та функціональної активності печінки, що у свою чергу, призводило до зменшення проявів метаболічного синдрому та зменшенню проявів надмірних маткових кровотеч в пременопаузі.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та представлено нові підходи до діагностики та оптимізації лікування надмірних маткових кровотеч у пременопаузі, що досягається шляхом дослідження параметрів системи агрегатного стану крові, протеолізу та фібринолізу, обміну ліпідів та функціонального стану печінки і на основі отриманих даних розроблено науково обґрунтований спосіб лікування даної патології та профілактики рецидивів

1. Частота вивчаємої нами патології по Чернівецькому регіону становила $8,60 \pm 0,33\%$, що у $31,17 \pm 1,87\%$ випадків призводила до розвитку постгемора-гічної анемії та, незважаючи на проведене традиційне лікування, у $19,64 \pm 1,60\%$ випадків до - рецидивів кровотечі. Найчастіше, у $65,10 \pm 1,92\%$ випадків, надмірна маткова кровотеча мала дисфункціональний характер, а у $31,33 \pm 1,87\%$ дана патологія ускладнила перебіг міоми матки.

2. Факторами ризику розвитку надмірних маткових кровотеч були: надмірна маса тіла ($75,61 \pm 6,71\%$ хворих із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру та $67,5 \pm 7,41\%$ хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки мали ІМТ>25), гіперпластичні процеси в ендо- та міометрії ($46,59 \pm 2,01\%$ пацієнток), часте проведення абортів та маніпуляцій у порожнині матки ($57,63 \pm 1,99\%$ хворих).

3. При надмірних маткових кровотечах у пременопаузі спостерігались порушення гормонального балансу у вигляді хронічної гіперестрогенемії (рівень E_2 у хворих із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру був на $37,39\%$, а у пацієнток з надмірними кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки на $39,07\%$ вищим, ніж у контролі) на фоні значного зниження рівня прогестерону (у $3,92$ та $4,15$ рази, відповідно), підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (на $35,17\%$ у хворих із надмірними матковими кровотечами

дисфункціонального характеру та на 36,26% - у пацієток з надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки) та рівня тестостерону (на 69,48% та 70,77%, відповідно).

4. Дисліпополіпротеїдемія у хворих обстежених клінічних груп розвивається шляхом підвищення у плазмі крові концентрації холестерину (1,19 рази у хворих 1a підгрупи та 1,24 рази у 1b підгрупі), тригліцеридів (на 45,38% та 49,58% відповідно), атерогенних класів ЛПНЩ (у 1,28 рази в 1a підгрупі та у 1,36 рази у 1b підгрупі) на фоні зниження антиатерогенних ЛПВЩ (на 17,33% та 21,33% відповідно). Перебіг метаболічного синдрому у хворих з даною патологією погіршується у зв'язку з недостатньою білоксинтезуючою та детоксикуючою функцією печінки.

5. При надмірних маткових кровотечах пременопаузального віку на фоні високої активності первинного тромбоцитарно-судинного гемостазу розвивається хронометрична гіпокоагуляція, що зумовлено різким зниженням вмісту у плазмі крові фібриногену (на 21,74% у хворих із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального характеру та на 38,32% у пацієток з надмірними кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки). Гіпофібриногенемія корелює з підвищенням загального протеолітичного потенціалу плазми крові, активація фібринолітичної системи (у 1,85 та 1,88 рази, відповідно), яка відбувається як за рахунок неферментативного (у 5,28 раз у хворих 1a підгрупи та у 6,27 рази у 1b підгрупі), так і ензиматичного лізису фібрину (на 38,52% та 28,31% відповідно) на фоні підвищення потенційної активності плазміногену (на 30,21% у хворих 1a підгрупи та на 12,85% у 1b підгрупі), та Хагеман-залежного фібринолізу (у 1,47 та 1,32 рази відповідно), та недостатньої білоксинтезуючої функції печінки, що призводить до накопичення у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру (рівень РКФМ був у 6,45 та 6,34 рази, відповідно, вищим), та появи у сечі продуктів деградації фібрин/фіб-риногену (рівень ПДФ у сечі збільшувався у 8,70 та у 8,39 рази відповідно).

6. Застосування у комплексному лікуванні внутрішньоматкової левонор-гестрел-релізінг системи „Мірена”, настоянки арніки гірської та хофітолу є достатньо ефективним, що значно розширює можливості корекції вказаної патології за рахунок зменшення проліферативних процесів у ендометрії, нормалізації параметрів агрегатного стану крові (генералізоване пригнічення протеолітичних систем, пряма мембраностабілізуюча дія на тромбоцити та зниження у плазмі крові концентрації розчинних комплексів фібрин-мономеру та продуктів деградації фібрин/фібриногену у сечі, підвищення концентрації фібриногену у плазмі крові), а також за рахунок покращання білоксинтезуючої та детоксикуючої функцій печінки, що у кінцевому результаті призводить до зменшення тривалості та об'єму кров'янистих виділень та профілактики розвитку рецидивів захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностичні заходи у жінок з надмірними матковими кровотечами у пременопаузі рекомендуємо проводити по наступній схемі:

1.1. Визначати рівень лютетінізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), співвідношення ЛГ/ФСГ, естрадіолу (E₂), прогестерону (П) та тестостерону (Т) .

1.2. Визначати рівень холестерину, загальних тригліцеридів, ЛПНЩ та ЛПВЩ у плазмі крові та маркерів функціонального стану печінки (загальний білок, альбуміни, загальний та прямий білірубін).

1.3. Доцільно також визначати рівень у плазмі крові фібриногену, сумарної фібринолітичної активності плазми, не- та ферментативної фібринолітичної активності, Хагеман-залежного фібринолізу, потенційної активності плазміногену, продуктів деградації фібриногену, розчинних комплексів фібрин-мономеру, індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, відсоток адгезивних тромбоцитів та рівень антиплазмінів.

2. В комплексне лікування надмірних маткових кровотеч у жінок в пременопаузі ми рекомендуємо включати:

2.1. Настоянку арніки гірської по 30 крапель за 15-20 хвилин до прийому їжі на молоці (або на воді) тричі на день впродовж 14 днів) для нормалізації адгезивних та агрегаційних властивостей тромбоцитів, зниження загального протеолітичного потенціалу та зменшення рівня розчинних комплексів фібрин-мономерів (РКФМ) та продуктів деградації фібриногену (ПДФ) .

2.2 Хофітол по 2 табл. тричі на добу впродовж 4 тижнів для покращення функціонального стану печінки та корекції метаболічного синдрому .

2.3 Внутрішньоматкову левоноргестрел-релізінг систему «Мірена» (після повного клініко-лабораторного обстеження в фолікулінову фазу оваріо-менструального циклу) для зменшення проявів гіперплазії ендометрія та комплексного лікування надмірних маткових кровотеч.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Юзько О. М. Частота та клінічний перебіг надмірних маткових кровотеч у пременопаузальному періоді / О. М. Юзько, М. Д. Шипитко // Сімейна медицина. – 2007. – № 2(20). – С. 11-13. (Автором проведено клініко-статистичний аналіз, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів).

2. Юзько О. М. Лікування надмірних маткових кровотеч у жінок в пременопаузі / О. М. Юзько, М. Д. Шипитко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2008. – № 1.– С. 82-85. (Автор провела обстеження жінок із надмірними матковими кровотечами, оцінку клінічного перебігу, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів).

3. Юзько О. М. Порушення обміну ліпідів при надмірних маткових кровотечах пременопаузального віку / О. М. Юзько, М. Д. Шипитко // Український медичний альманах. –

2008. – Т. 11, № 1. – С. 9-11. (Дисертантом проведені клінічні спостереження, аналіз літературних джерел, статистична обробка та узагальнення отриманих результатів).

4. Шипитко М. Д. Характеристика агрегатного стану крові при надмірних маткових кровотечах у пременопаузі / М. Д. Шипитко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского. – 2008. – Т. 144, Ч III. – С. 265-268. (Здобувачем виконано основну частину матеріалу роботи та її аналіз).

5. Пат. №31442 Україна А 61 В 17/00. Спосіб лікування гіперпластичних процесів ендометрія / Юзько О.М., Шипитко М.Д., Юзько Т.А., Вітюк А.Д.; Заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти. - № 200713249 ; заявл. 28.11.2007 ; опубл. 10.04.2008, Бюл. №7. (Автором виконано усі клінічні і біохімічні дослідження, статистичну обробку даних, сформульовано висновки, формулу і реферат винаходу).

6. Шипитко М. Д. Маткові кровотечі у жінок в пременопаузі / М. Д. Шипитко, А. В. Семеняк : матеріали II Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. [“Простір і час сучасної науки – 2007”]. – С. 20-22. (Автор проведено клінічні спостереження, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні висновки).

7. Шипитко М. Д. Клімактеричний синдром – критичний період в житті жінки / М. Д. Шипитко : матеріали III Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. [“Наука і життя: українські тенденції, інтеграція у світову наукову думку”]. – К., 2007.– С. 55-56.

8. Шипитко М. Д. Деякі аспекти гіперпластичних процесів ендометрія / М. Д. Шипитко : матеріали IX з'їзду Всеукр. лікарського товариства (Вінниця 10-12 трав. 2007 р.) // Українські Медичні Вісті. – 2007. – Т. 7., Ч. 1-2 (66-67). – С. 176-177.

9. Шипитко М. Д. Перспективи застосування левоноргестрел-рілізінг-системи в пременопаузі / М. Д. Шипитко // Актуальні питання сучасної медицини : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених : тези доп. (Харків, 26-28 бер. 2008 р.). – Харків, 2008. – С. 125-126.

АНОТАЦІЯ

ГРЕСЬКО М.Д. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НАДМІРНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ З УРАХУВАННЯМ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗІ. - РУКОПИС.

ДИСЕРТАЦІЯ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 14.01.01 – АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ. – ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ, ВІННИЦЯ, 2008.

У РОБОТІ ВИСВІТЛЕНІ СУЧАСНІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ, ДІАГНОСТИЧНІ ТА ЛІКУВАЛЬНІ АСПЕКТИ ПРИ НАДМІРНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧАХ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ. ВСТАНОВЛЕНО, ЩО НА ФОНІ ВИСОКОЇ АКТИВНОСТІ ПЕРВИННОГО ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННОГО ГЕМОСТАЗУ РОЗВИВАЄТЬСЯ ХРОНОМЕТРИЧНА ГІПОКОАГУЛЯЦІЯ, ЯКА ЗУМОВЛЕНА РІЗКИМ ЗНИЖЕННЯ ВМІСТУ У ПЛАЗМІ КРОВІ ФІБРИНОГЕНУ. ГІПОФІБРИНОГЕНЕМІЯ КОРЕЛЮЄ З ПІДВИЩЕННЯМ ЗАГАЛЬНОГО ПРОТЕОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПЛАЗМИ КРОВІ, АКТИВАЦІЮ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ НА ФОНІ ПІДВИЩЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМІНОГЕНУ ТА ХАГЕМАН-ЗАЛЕЖНОГО ФІБРИНОЛІЗУ І НЕДОСТАТНЬОЇ БЛОКСИНТЕЗУЮЧОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ. УТОЧНЕНІ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ НАДМІРНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ, В ОСНОВІ ЯКИХ ЛЕЖИТЬ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ТА ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ПО ТИПУ ГІПЕРЕСТРОГЕНЕМІЇ. НА ОСНОВІ ВСТАНОВЛЕНИХ ЗМІН ОБҐРУНТОВАНО КОРЕКЦІЮ ТА АПРОБОВАНО КОМПЛЕКС ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДАНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВИГЛЯДІ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РІЛІЗІНГ СИСТЕМИ ТА ВНУТРІШНЬОГО ПРИЙОМУ НАСТОЯНКИ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ ТА ХОФІТОЛУ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ПРЕМЕНОПАУЗА, МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ, ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ, МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ЛІКУВАННЯ, ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РІЛІЗІНГ СИСТЕМА.

АННОТАЦІЯ

Гресько М.Д. Оптимизация лечения избыточных маточных кровотечений с учетом нарушений в системе гемостаза у женщин в пременопаузе. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2008.

В диссертационной работе освещены современные этиопатогенетические и лечебные аспекты избыточных маточных кровотечений.

Проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 7162 историй болезни женщин с избыточными маточными кровотечениям в пременопаузе. Установлено, что факторами риска являются избыточная масса тела, гиперпластические процессы в эндометрии. Внутриматочные вмешательства в связи с искусственным прерывание беременности, ревизия полости матки следует рассматривать как факторы риска нарушения клеточной рецепции эндо- и миометрия.

Установлено, что избыточные маточные кровотечения пременопаузального периода, развиваются и прогрессируют на фоне метаболического синдрома и недостаточности функциональной активности печени, где в основном происходит метаболизм половых гормонов, что в свою очередь, ухудшает течение основного заболевания и пременопаузы в целом.

У женщин с избыточными маточными кровотечениями пременопаузального периода развивается хронометрическая гипокоагуляция, которая сопровождается значительным уменьшением уровня фибриногена в плазме крови на фоне высокой активности первичного тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Основной причиной гипофибриногенемии есть активация фибринолитической системы, как за счет неферментативного так и энзиматического лизиса фибрина на фоне повышения потенциальной активности плазминогена и Хагеман-зависимого фибринолиза и недостаточности билосинтезирующей функции печени, что приводит до накопления в плазме крови растворимых комплексов фибрин мономеров, и появлением в моче продуктов деградации фибрин/фибриногена.

В результате проведенных исследований патогенетически обосновано и апробировано способ лечения и профилактики избыточных маточных кровотечений в пременопаузальном периоде путем местного использования гестагена левоноргестрела в виде внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы, приема настойки арники горной и хофитола, который позволяет снизить степень анемизации больных, предупредить рецидивирование данной патологии.

Ключевые слова: пременопауза, маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия, метаболический синдром, лечение, левоноргестрел-релизинг система.

SUMMARY

GRES'KO M.D. OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF MASSIVE UTERINE BLEEDINGS WITH DUE REGARD FOR DISTURBANCES IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PREMENOPAUSAL WOMEN. - MANUSCRIPT.

THE DISSERTATION FOR CANDIDATE OF MEDICAL SCIENCE ON THE SPECIALITY 14.01.01 - OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. VINNYTSIA NATIONAL PIRIHOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY. UKRAINIAN MINISTRY OF HEALTH PROTECTION, VINNYTSIA, 2008.

THE RESEARCH DEALS WITH MODERN ETIOPATHOGENETIC, DIAGNOSTIC AND REMEDIAL ASPECTS OF UTERINE BLOODINGINS PREMENOPAUSAL WOMEN. ET HAS BEEN ESTABLISHED THAT CHRONOMETRIC HYPOCOAGULATION DUE TO A SHARP REDUCTION OF THE CONTENT OF BLOOD PLASMA FIBRINOGEN DEVELOPS AGAINST A BACKGROUND OF A HIGH ACTIVITY OF PRIMARY THROMBOCYTIC-VASCULAR

HEMOSTASIS. HYPOFIBRINOGENEMIA CORRELATES WITH AN ELEVATION OF THE BLOOD PLASMA PROTEOLYTIC POTENTIAL THE ACTIVATION OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM AGAINST A BACKGROUND OF RAISING THE POTENTIAL ACTIVITY OF PLASMINOGEN AND HAGEMAN-DEPENDENT FIBRINOLYSIS, AS WELL AS AN INSUFFICIENT PROTEIN-SYNTHESIZING FUNCTION OF THE LIVES. THE AUTHOR HAS SPECIFIED CLINICO-PATHOGENETIC VERSIONS OF THE COURSE OF EXCESSIVE UTERINE BLEEDINGS METABOLIC SYNDROME AND CHANGES OF THE BLOOD HORMONAL SPECTRUM AFTER THE HYPERESTROGENEMIA TYPE UNDERLIE THESE BLEEDINGS. ON THE BASIS OF ESTABLISHED CHANGES A CORRECTION HAS BEEN SUBSTANTIATED AND A COMPLEX OF REMEDIAL MEASURES OF THIS PARTICULAR PATHOLOGY HAS BEEN TESTED IN THE FORM OF A TOPICAL USE OF THE LEVONORGESTREL-RELEASING SYSTEM AND AN ORAL INTAKE OF ARNICA MONTANA TINCTURE AS WELL AS CHOPHYTOL.

KEY WORDS: PREMENOPAUSE, UTERINE BLEEDINGS, HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRUM, METABOLIC SYNDROME, TREATMENT, LEVONORGESTREL-RELEASING SYSTEM.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Акт.ХІІІ ф.	- активність фактору Лакі-Лорана
АП	- антиплазміни
АТ ІІІ	- активність антитромбіну ІІІ
ВАТ	- відсоток адгезивних тромбоцитів
Е ₂	- естрадіол
ІСАТ	- індекс спонтанної агрегації тромбоцитів
ІФА	- імуноферментний аналіз
ЛГ	- лютеїнізуючий гормон
НФА	- неферментативна фібринолітична активність
П	- прогестерон
ПАП	- потенційна активність плазміногену
ПГЕ ₂	- простагландин Е ₂
ПДФ	- продукти деградації фібриногену
ПТЧ	- протромбіновий час
РКФМ	- розчинні комплекси фібрин-мономерів

СФА	- сумарна фібринолітична активність
СФА	- сумарна фібринолітична активність
Т	- тестостерон
ТЧ	- тромбіновий час
УАС	- урокіназна активність сечі
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФГ	- фібриноген
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ФФА	- ферментативна фібринолітична активність
ХЗФ	- Хагеман-залежний фібриноліз
ЧР	- час рекальцифікації