## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Донецький національний медичний університет ім. М. ГОРЬКОГО

Науково-дослідний інститут медичних проблем сім’ї

**Ферсі Ханен**

УДК 618.2-002.3-036.12-07-08-056.2

**Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при хронічному гнійному сальпінгоофориті у жінок фертильного віку**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Донецьк – 2007**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України

**Науковий керівник**

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор

**Чайка Володимир Кирилович**,

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології

факультету інтернатури та післядипломної освіти

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Сімрок Василь Васильович,**

**Луганський державний медичний університет МОЗ України,**

**завідувач кафедри акушерства, гінекології та дерматовенерології медичного факультету**

доктор медичних наук, професор

**Грищенко Ольга Валентинівна,**

**Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,**

**завідувач кафедри перинатології та гінекології**

Захист відбудеться 17 січня 2008 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 при Науково-дослідному інституті медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (83114, м. Донецьк, просп. Панфілова, 3).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16).

Автореферат розісланий 15 грудня 2007 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, доцент **О.М. Долгошапко**

Загальна характеристика роботи

**Актуальність теми.** Запальні захворювання статевих органів у жінок в структурі гінекологічної захворюваності складають до 65 % (Б.М. Венцківський, Г.Д. Гордеева, 2004; В.И. Краснопольский и соавт., 2006; В.І. Пирогова та співавт., 2006; L. Dayan, 2006; L.C. Kuan, 2006). Частота запальних захворювань придатків матки у жінок дітородного віку в останні роки збільшилася на 13–28 %, а за даними зарубіжних авторів — в 3 рази та має тенденцію до збільшення (Л.І. Іванюта та співавт., 2003; J. Ross, 2005; J.C. Thomson 2005). Наслідки запальних захворювань органів малого тазу являють собою серйозну загрозу здоров’ю та життю жінок, оскільки проявляються тривалим больовим синдромом, безплідністю, ектопічною вагітністю, формуванням гнійних утворень і пухлин, розвитком сепсису (В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 2003; С.Н. Бакшеев, 2004; І.Б. Вовк та співавт., 2006).

В структурі запальних захворювань геніталій в 65–80 % домінують хронічні форми, що спричиняють тривалу втрату працездатності жінок репродуктивного віку, оскільки 20–30 % пацієнток з такою патологією підлягають стаціонарному лікуванню (П. Уилсон, 2002; В.В. Сімрок, Єрьоменко М.О., 2006; А.М. Громова та співавт., 2006; В.Ф. Струк та співавт., 2007).

Традиційні методи консервативного лікування хронічних запальних захворювань придатків матки не завжди дозволяють досягнути повної реабілітації хворих і попередити рецидиви запального процесу. Це обумовлено відсутністю клініко-лабораторних критеріїв, що дозволяють встановити фазу перебігу запального процесу, визначити головну патогенетичну ланку, на яку необхідно спрямувати медикаментозну корекцію (Е.А. Соловьева и соавт., J. Espinoza et al., 2006).

В останній час доведено, що перебіг хронічних запальних захворювань і реакція на проведену терапію значно залежать від загальної реактивності організму, яка визначається сенситивністю глюкокортикоїдних рецепторів (ГК‑Р) і продукцією кортизолу в організмі, що не враховується під час лікування та може бути однією з причин його низької ефективності (Е.Ф. Баринов та співавт., 1999). Можна припустити, що індивідуальні особливості чутливості стероїдних рецепторів моноцитів здатні визначити перебіг хронічного запалення в придатках матки та можуть бути інформативними критеріями прогнозу наслідків захворювання.

Доведено, що крім хірургічного лікування, в основі успішної терапії жінок з гнійними запальними захворюваннями придатків матки важливе значення має медикаментозне лікування, що проводиться до та після хірургічного втручання. Патогенетично обґрунтованим після відміни антибіотиків вважається застосування інгібіторів запалення — стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів, які мають протизапальну, анальгетичну і антиагрегаційну дію (В.В. Абрамченко, А.П. Прошян, 2005; О.В. Грищенко та співавт., 2007; С.Б. Ходаківський, Н.О. Захаренко, 2007; M. Stoeck et al., 2004). Однак дані про принципи їх призначення при лікуванні хронічних сальпінгоофоритів є надто обмеженими. Це вказує на необхідність дослідження спектру показань та термінів призначення стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів з метою оптимізації лікувального алгоритму у пацієнток з хронічними гнійними запальними захворюваннями придатків матки.

Таким чином, вибір індивідуальної лікувальної тактики хронічного запалення органів жіночої статевої системи в кожному конкретному випадку на підставі оцінки реактивності про- та протизапальних систем організму є важливою і перспективною проблемою сучасної гінекології.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**Роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФІПО Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України «Розробити способи відновлення репродуктивного здоров’я у жінок із захворюваннями придатків матки, що потребують хірургічної корекції» (№ державної реєстрації: 0103U007892; МК 04.06.01).

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих з хронічним гнійним сальпінгоофоритом шляхом розробки диференційного підходу до комплексної терапії з урахуванням адренореактивності організму.

##### *Завдання дослідження*

1. Вивчити особливості клінічного перебігу хронічних гнійних запальних захворювань придатків матки у жінок фертильного віку з урахуванням сенситивності стероїдних рецепторів і рівня кортизолу.
2. Визначити стан прозапальних факторів (продукція лейкотрієну, простагландину) у пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом з урахуванням різної адренореактивності організму.
3. Оцінити вплив традиційного консервативного лікування на клініко-лабораторні показники пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом при різній чутливості стероїдних рецепторів і рівня кортизолу.
4. Розробити і впровадити комплексне патогенетично обґрунтоване лікування для пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом з урахуванням сенситивності ГК‑Р і рівня кортизолу та оцінити його ефективність.

*Об’єкт дослідження:* хронічний гнійний сальпінгоофорит у жінок фертильного віку.

*Предмет дослідження:* клінічний перебіг хронічного гнійного сальпінгоофориту, сенситивність глюкокортикоїдних рецепторів, гормональний стан, імунний статус, особливості секреції ейкозаноїдів.

*Методи дослідження:* клінічні (оцінка стану хворих), морфологічні (оцінка сенситивності ГК‑Р), гормональні (визначення продукції кортизолу), біохімічні (визначення рівня простагландину Е2 та лейкотрієну В4), імунологічні (визначення вмісту інтерлейкіну‑4, Т‑хелперів, Т‑супресорів), ехографічний, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше встановлено, що у жінок з хронічними запальними захворюваннями придатків матки спостерігаються чотири типи адренореактивності організму, які характеризуються нормальною сенситивністю ГК‑Р і рівнем кортизолу, зниженою сенситивністю ГК‑Р і підвищеним рівнем кортизолу, підвищеною сенситивністю ГК‑Р і низьким рівнем кортизолу і, нарешті, зниженими сенситивністю ГК‑Р і рівнем кортизолу. Доведено взаємозв’язок між типом адренореактивності та особливостями клінічного перебігу захворювання.

Вперше науково обґрунтовано необхідність оперативного лікування у хворих з хронічними гнійними захворюваннями придатків матки на фоні зміненої адренореактивності організму.

Доповнені дані відносно патогенезу хронічних запальних захворювань придатків матки. Вперше показано, що у хворих з хронічним гнійним сальпінгоофоритом зниження сенситивності ГК‑Р та високий рівень кортизолу супроводжуються зниженням рівня інтерлейкину‑4 і зростанням продукції простагландину Е2, а підвищення чутливості ГК‑Р і низький рівень кортизолу — значним підвищенням інтерлейкіну‑4 і лейкотрієну В4. Поєднання низької сенситивності ГК‑Р і зниженого рівня кортизолу спричиняє гіперпродукцію цитокіну і ейкозаноїдів та є несприятливою ознакою перебігу запального процесу.

Вперше при хронічному гнійному сальпінгоофориті науково обґрунтована необхідність диференційного підходу до призначення глюкокортикоїдів і нестероїдних протизапальних препаратів в післяопераційному періоді з урахуванням адренореактивності організму та доведена їх ефективність.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та впроваджено науково обґрунтований метод лікування хронічних гнійних запальних захворювань придатків матки. Визначено вірогідні критерії, які дозволяють прогнозувати перебіг захворювання та вибрати тактику оперативного або консервативного лікування. Доведено ефективність реабілітаційних заходів з використанням нестероїдних і стероїдних препаратів, а також їх комбінації в післяопераційному періоді у хворих з хронічним гнійним сальпінгоофоритом з урахуванням адренореактивності організму. Уточнені особливості клінічного перебігу сальпінгоофориту на сучасному етапі, а також вплив індивідуальної реактивності організму на прогноз захворювання та репродуктивне здоров’я жінок. Запропоновано алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів, які проводяться у жінок в післяопераційному періоді на підставі використання показників сенситивності рецепторів та продукції кортизолу, впровадження якого в практику охорони здоров’я сприяло зниженню частоти післяопераційних ускладнень, скороченню післяопераційного перебування в стаціонарі, повному видужанню жінок.

Результати дослідження впроваджені та використовуються в клінічній практиці гінекологічних відділень Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства, Донецькому обласному клінічному територіальному медичному об’єднанні, НДІ медичних проблем сім’ї. Результати наукових і практичних досліджень за матеріалами дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства, гінекології та перинатології ФІПО і акушерства та гінекології № 1 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

**Особистий внесок здобувача**. Автором проведено аналіз даних літературних джерел і патентної документації за проблемою запальних захворювань придатків матки та адренореактивності організму. В процесі виконання дисертації автором самостійно були сформовані групи хворих з урахуванням їхньої адренореактивності організму, зібраний анамнез, проведено гінекологічне обстеження та клінічне спостереження за пацієнтками, участь в проведенні та самостійне виконання оперативного лікування, збір і підготовка матеріалу для лабораторних досліджень, значна частина лабораторних досліджень проводилася за особистою участю дисертанта. Особисто автором зроблена первинна обробка медичної документації, інтерпретація та статистичний аналіз отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, розроблений науково обґрунтований алгоритм ведення пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом, а також забезпечено його впровадження в медичну практику.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали за темою дисертації представлено на науково-практичній конференції Асоціації акушерів-гінекологів України «Сучасні лікувально-діагностичні технології в акушерській, перинатальній та гінекологічній практиці. Перинатальні інфекції» (Одеса, 2007), на засіданнях Донецької обласної громадської асоціації акушерів-гінекологів «Здоров’я сім’ї» (Донецьк, 2005–2007), на обласних науково-практичних конференціях (Донецьк, 2005–2007) та на об’єднаному засіданні вченої ради НДІ медичних проблем сім’ї і кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФІПО ДонНМУ (Донецьк, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 4 наукових роботи у часописах, затверджених ВАК України.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота викладена на 131 сторінці друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 87 українсько- та російськомовних і 87 іноземних робіт. Дисертація ілюстрована 23 таблицями та 9 рисунками.

**Основний зміст РоБОТИ**

**Об’єкт та методи дослідження**. Робота виконувалася на протязі 2004–2007 років на кафедрах акушерства, гінекології та перинатологии ФІПО і акушерства та гінекології № 1 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Для досягнення мети та вирішення поставлених задач була розроблена програма дослідження, яка містила чотири етапи.

На 1‑му етапі було обстежено 187 жінок репродуктивного віку з хронічним гнійним сальпінгоофоритом і 30 здорових жінок того ж віку. Виходячи з нашої наукової концепції, на підставі чутливості до ГК‑Р і рівня кортизолу жінки були поділені на чотири групи. В 1‑шу групу були включені 13 пацієнток зі значеннями сенситивності ГК‑Р і рівня кортизолу, які не відрізнялися від контрольної групи, 2‑гу групу склали 68 хворих з низькою сенситивністю ГК‑Р і високим рівнем кортизолу, 3‑ю — 70 жінок з високою сенситивністю ГК‑Р і низьким рівнем кортизолу, 4‑ту — 36 пацієнток зі зниженими сенситивністю ГК‑Р і вмістом кортизолу.

На 2‑му етапі всім пацієнткам з хронічним гнійним сальпінгоофоритом, згідно з наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р., на протязі трьох днів проведено традиційне консервативне лікування (ТКЛ) і оцінено його ефективність в групах залежно від сенситивності ГК‑Р і рівня кортизолу.

На 3‑му етапі жінкам зі зміненою адренореактивністю організму (2, 3 і 4‑а групи) проводилося оперативне лікування. В післяопераційному періоді ці групи пацієнток поділено на підгрупи А і Б. Пацієнткам підгруп А проводилося комплексне лікування з урахуванням сенситивності ГК‑Р і рівня кортизолу, пацієнткам підгруп Б проводилося загальноприйняте лікування відповідно до наказу МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.

На 4‑му етапі проведена порівняльна оцінка ефективності запропонованого лікування та традиційної терапії у пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом. Віддалені результати ефективності запропонованих лікувально-діагностичних заходів для жінок з хронічним гнійним сальпінгоофоритом оцінено через 1–2 роки.

Всім жінкам проводили загальноклінічне дослідження. Гінекологічний статус оцінювали на підставі комплексного обстеження жінок: пальпації живота, огляду зовнішніх статевих органів, бімануального дослідження. Визначали розмір та характер розташування матки, її рухливість і болісність. Вигляд слизової оболонки піхви та шийки матки визначали за допомогою огляду в дзеркалах, у разі необхідності — кольпоскопії. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проводилося на апаратах «Siemens SL-1» і «Aloka-SSD 500».

Зміни адренореактивності клітинних рецепторів вивчали на підставі модулюючої дії ліганда b2‑адренорецепторів ізопропілнорадреналіну (ізадрину) на аденазинтрифосфат-індуковану агрегацію тромбоцитів. Агрегацію та дезагрегацію тромбоцитів реєстрували модифікованим методом G. Born (1962) шляхом вимірювання оптичної щільності світлового потоку, що проходить через суспензію клітин, на спектрофотометрі СФ‑46. Хемосенситивність глюкокортикоїдних рецепторів клітин досліджували на суспензії моноцитів (Е.Ф. Баринов та співавт., 1999).

Показники синдрому системної запальної реакції, клітинної ланки імунітету та ейкозаноїдів визначали у жінок під час надходження до стаціонару (до лікування), після ТКЛ і перед випискою зі стаціонару. В якості критеріїв синдрому системної запальної реакції досліджували наступні показники: гіпертермія; тахікардія; лейкоцитоз; лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ); продукція кортизолу в плазмі крові, яку визначали за допомогою імуноферментних наборів «Immunotech» (Чехія); рівень інтерлейкіну‑4 (ІЛ‑4) в плазмі крові, який досліджували за допомогою імуноферментних наборів «Amersham Pharmacia Biotech» (Англія), інтенсивність фарбування продукту ферментативної реакції кількісно оцінювали на ридері «PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur» (Франція). Оцінювали відносний вміст Т‑хелперів (CD4+) і Т-супресорів (СD8+) за допомогою комерційних наборів моноклональних антитіл фірми ORTHO Diagnostics systems (США). Вміст метаболітів арахідонової кислоти в плазмі крові визначали за рівнем ейкозаноїдів: простагландину Е2 (ПГЕ2) і лейкотрієну В4 (ЛТВ4). Після екстракції ейкозаноїдів на мікроколонах «Amprep-C8» (Англія) їх рівень в плазмі визначали радіоімунологічним методом з використанням стандартних комерційних наборів реактивів «Amerscham Farmacia Biotech UK Limited» (Англія) і кількісно оцінювали на ридері «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франція).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп’ютері Pentium 4 за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel for Windows XP із використанням основних статистичних методів. Достовірність розходжень середніх значень визначалися за допомогою обчислення критерію Стю’дента, точне обчислення значимості різниць часток (відсотків) здійснювали за методом ц‑кутового перетворення Фішера.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом спостерігається чотири типи адренореактивності організму, на підставі чого жінки були поділені на групи. Найменшою була кількість хворих — 13 осіб (1‑а група), що склало 7,0 %, у яких сенситивність ГК‑Р і продукція кортизолу відповідали таким у здорових жінок (контрольна група). Відповідно у абсолютної більшості хворих — 174 (93,0 %) зареєстровано порушення адренореактивності організму, що супроводжувалося у 68 (36,4 %) — зниженою сенситивністю ГК‑Р і підвищеним рівнем кортизолу (2‑а група); у 70 (37,4 %) — підвищеною сенситивністю ГК‑Р і зниженим вмістом кортизолу (3‑я група); у 36 (19,3 %) — зниженими сенситивністю ГК‑Р і рівнем кортизолу (4‑а група).

Виходячи з даних анамнезу, всі групи хворих відрізнялися специфічними особливостями перебігу хронічного гнійного сальпінгоофориту. У пацієнток з нормальною адренореактивністю організму (1‑а група) тривалість захворювання була меншою (2,6±0,7 років, p<0,05), ніж в групах із зміненими чутливістю до ГК‑Р і вмістом кортизолу (2‑а група — 6,1±0,7 років, 3‑я — 6,3±0,8 років і 4‑а — 6,7±1,2 років). Найбільш тривалими були загострення у хворих 2‑ї (21,7±3,6 днів) і 4‑ї (17,5±2,4 днів) груп, менш тривалими (p<0,05) у жінок 3‑ї (8,8±1,3 днів) і 1‑ї (12,3±0,5 днів) груп. В той же час у пацієнток зі зниженою сенситивністю ГК‑Р і підвищеним рівнем кортизолу (2‑а група) мала місце відносно рідка частота рецидивів (2,5±0,3 раз/рік, p<0,05) у порівнянні з іншими групами (1‑а група — 5,1±0,9 раз/рік, 3‑я — 9,4±2,6 раз/рік, 4‑а — 7,6±1,1 раз/рік). Відзначено також різницю тривалості періодів ремісії в групах. Так, у жінок з нормальною адренореактивністю організму (1‑а група) вона тривала 60,4±8,6 доби (p<0,05). Найменшою вона була у жінок зі зниженою адренореактивністю організму (4‑а група — 26,7±3,7 доби) і при підвищеній сенситивності ГК‑Р і зниженому кортизолі (3‑я група — 29,5±4,0 доби), а найбільш тривалою — при зниженій сенситивності ГК‑Р і підвищеному рівні кортизолу (2‑а група — 124,3±17,4 днів, p<0,05).

У обстежених пацієнток відзначено типові клінічні ознаки загострення гнійного хронічного запального процесу в придатках матки, такі як: збільшення їхніх розмірів, больовий синдром, болісність під час бімануального дослідження, подразнення та свербіж в ділянці піхви. Виявлялися характерні ознаки інтоксикаційного синдрому — слабкість і головний біль. Мали місце дифузні міалгії, менометрорагії та гнійні виділення з піхви. Під час УЗД у всіх (100 %) пацієнток відзначено збільшення розмірів і підвищена эхогенність придатків матки.

На час надходження до стаціонару у всіх хворих мали місце прояви синдрому системної запальної відповіді. Так, гіпертермія підтверджувала наявність в організмі жінок запальної реакції. Показники лейкоцитів і ЛІІ були вірогідно збільшені в усіх групах хворих, причому максимальні значення виявлено у пацієнток 4‑ї групи. Вміст кортизолу у пацієнток 1‑ї групи відповідав контролю, у хворих 2‑ї групи він був підвищеним в 1,4 рази, а в 3 і 4‑й групах — зниженим в 1,5 і 1,9 рази відповідно. Також виявлено вірогідну різницю значень ІЛ‑4, причому зниженими вони були в 1 і 2‑й групах, а підвищеними — в 3 і 4‑й (табл. 1).

У пацієнток зі зміненою адренореактивністю організму зареєстровано виражені імуносупресивні прояви у вигляді значущого зниження (p<0,05) вмісту CD4 і CD8-клітин, причому більш значне зниження останнього призвело до збільшення значень імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) (p<0,05). В той же час у пацієнток з нормальними сенситивністю ГК‑Р і рівнем кортизолу (1‑а група) зміни вивчених показників були незначними (p>0,05).

Подібні зміни відзначені також при вивченні секреції ейкозаноїдів, які модулюють перебіг запально-репаративних процесів. Найменші зміни також мали місце у пацієнток 1‑ї групи, а в групах хворих зі зміненою адренореактивністю організму вміст ПГЕ2 і ЛТВ4 значно різнився з контролем (табл. 1).

За результатами дослідження проведено кореляційний аналіз між вивченими показниками. Встановлено сильну негативну кореляційну залежність між кортизолом і ІЛ‑4 (r=–0,67, p<0,05), між кортизолом і ЛТВ4 (r=–0,79, p<0,05) та пряму між ІЛ‑4 і ЛТВ4 (r=0,81, p<0,05), що вказує на значну роль ІЛ‑4 і ЛТВ4 в загостренні хронічного процесу і свідчить про участь різних механізмів у хронічному патологічному процесі та, отже, повинно враховуватися під час вибору лікувальних заходів.

З моменту надходження до стаціонару всім пацієнткам на протязі 3‑х днів проводилося попереднє ТКЛ, що містило антибактеріальну терапію із використанням антибіотиків широкого спектру дії в поєднанні з метронідазолом, дезінтоксикаційну терапію, анальгетики, седативні, антигістамінні та вітамінні препарати, симптоматичні засоби.

Найбільшу ефективність терапії спостерігали у хворих 1‑ї групи, у яких після лікування в основному зберігався локальний больовий синдром (46,2 %), тоді як інші прояви захворювання мали місце у 1–2 (7,7–15,4 %) пацієнток, в той час як у пацієнток зі зміненою реактивністю організму клінічного поліпшення практично не зафіксовано.

Під час аналізу показників системної запальної реакції відзначено, що проведене ТКЛ сприяло поліпшенню показників до контрольних значень у жінок з нормальною адренореактивністю організму — 1‑а група, що стало підставою для його продовження. В інших групах — зі зміненою сенситивністю ГК‑Р і вмістом кортизолу, незважаючи на позитивні зміни деяких показників, вони значно різнилися із контролем (табл. 1).

Показники клітинного імунітету, а саме CD4, CD8 і їх співвідношення, змінені до лікування у пацієнток з порушеною адренореактивністю організму, після консервативного лікування досягли контрольних значень (p>0,05).

Встановлено, що показники ейкозаноїдів, змінені в різному ступені у всіх пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом, під впливом ТКЛ нормалізувалися тільки у жінок 1‑ї групи, а в інших групах ТКЛ значущого впливу не виявило (табл. 1).

Таким чином, за динамікою клініко-лабораторних показників, у пацієнток з нормальною адренореактивністю організму (1‑а група), які склали 7,0 % від загального числа хворих з хронічним гнійним сальпінгоофоритом, попереднє ТКЛ виявилося ефективним, що стало підставою для його продовження та відмови від хірургічного втручання у жінок даної групи. По закінченню лікування при гінекологічному обстеженні та контрольному УЗД патологічні зміни в статевих органах жінок даної групи були відсутні. Відзначено значне поліпшення, як клінічного, так і загального стану цих жінок (рис. 1).

В той же час у хворих з хронічним гнійним сальпінгоофоритом і зміненою адренореактивністю організму (2, 3 і 4‑а групи) після ТКЛ зберігалася як наявність клінічних симптомів захворювання та ознак синдрому системної запальної відповіді, так і зміна лабораторних показників, що в поєднанні з гнійними пухлиновидними утвореннями в малому тазу стало абсолютними показаннями до оперативного втручання (рис. 1).

При оперативному втручанні починали виконувати операцію лапароскопічним доступом, але більш ніж половині пацієнток 109 (62,6 %) у зв’язку із необхідністю видалення матки була виконана лапаротомія (2‑а група — 42 (61,8 %) жінки; 3‑я — 37 (52,9 %) і 4‑а — 30 (83,3 %)). В тому числі більше ніж половині пацієнток зроблено надпіхвову ампутацію матки з придатками (2‑а група — 40 (58,8 %); 3‑я — 35 (50,0 %) і 4‑а група — 24 (66,7 %)), випадки екстирпації матки з придатками були в 2 і 3‑й групах — по 2 (2,9 %) випадки та значно частіше (p<0,05) в 4‑й групі — 6 (16,7 %). Таким чином, операції лапароскопічним доступом виконувалися рідше. До того ж сальпінгоектомію при зниженій адренореактивності організму (4‑а група — 6 (16,7 %)) зроблено рідше (p<0,05), ніж жінкам інших груп (2‑а група — 25 (36,8 %) випадків, 3‑я — 32 (45,7 %). Видалення гнійника із санацією черевної порожнини було по одному випадку в 2 і 3‑й групах (1,5 і 1,4 % відповідно).

Враховуючи змінену адренореактивність організму жінок в післяопераційному періоді, нами була запропонована диференційна комплексна терапія. З цією метою жінки були поділені на підгрупи. Пацієнткам підгруп А лікування призначалося з урахуванням сенситивності ГК‑Р і рівня кортизолу, пацієнткам підгруп Б проводилося загальноприйняте лікування. Так, в комплексі із звичайним лікуванням жінкам зі зниженою сенситивністю ГК‑Р і підвищеним вмістом кортизолу (2А підгрупа) у зв’язку із гіперпродукцією ПГЕ2 призначалися тільки нестероїдні протизапальні препарати, які є інгібіторами синтезу простагландинів; при підвищеній сенситивності ГК‑Р та зниженому кортизолі (3А підгрупа) — глюкокортикоїди; при зниженій адренореактивності організму (4А підгрупа) — поєднання нестероїдних протизапальних препаратів і глюкокортикоїдів.

Оцінюючи лабораторні показники, ми відзначили, що проведення реабілітаційної терапії за запропонованою методикою в післяопераційному періоді у хворих підгруп А дозволило нормалізувати рівень кортизолу та наблизило до норми значення ЛІІ і ІЛ‑4, в той час як звичайне лікування (підгрупи Б) в меншому ступені впливало на вивчені показники (табл. 1).

Тільки в результаті проведення запропонованого лікування в післяопераційному періоді значення ПГЕ2 і ЛТВ4 практично досягли контрольних значень (підгрупи А), а застосування традиційної терапії (підгрупи Б) не змогло виявити такого впливу, в результаті чого показники мали різницю з контролем (табл. 1).

Проведений комплекс післяопераційного лікування показав високу ефективність вибраного нами підходу. Так, післяопераційні ускладнення у жінок, які отримували лікування за запропонованою методикою, відзначено в 2‑х випадках (2,3 %) із 87 жінок підгруп А, що було в 7,5 рази рідше (p<0,05), ніж при традиційних лікувально-профілактичних заходах (підгрупи Б) — 15 (17,2 %) із 87 осіб підгруп Б. Необхідно також вказати, що найбільш часто післяопераційні ускладнення були зареєстровані у жінок зі зниженою адренореактивністю організму (4Б підгрупа — 9 (50,0 %), 4А підгрупа — 2 (11,1 %)) і у пацієнток з підвищеною сенситивністю ГК‑Р і зниженим вмістом кортизолу, яких було проліковано за традиційною схемою (3Б підгрупа — 5 (14,3 %)). В той же час у жінок зі зниженою сенситивністю ГК‑Р і підвищеною продукцією кортизолу (2А підгрупа) і з підвищеною сенситивністю ГК‑Р і зниженим рівнем кортизолу (3А підгрупа) лікування яких проводилося на підставі розробленого диференційного підходу післяопераційних ускладнень не було в жодному випадку (табл. 2). Відповідно в підгрупах різнилася і тривалість перебування на ліжку, яка у жінок, пролікованих за запропонованою методикою (підгрупи А — 7,9±0,8 ліжко/діб), була в 1,5 рази нижче (p<0,05), ніж при традиційному підході (підгрупи Б — 12,1±1,6 ліжко/діб).

При аналізі загального стану жінок перед випискою зі стаціонару повне видужання відзначено у всіх пацієнток (100 %) пролікованих за запропонованою методикою з урахуванням сенситивності ГК‑Р і продукції кортизолу, зокрема, з нормальною адренореактивністю організму (1‑а група). При традиційному підході повне видужання було зафіксовано у 70 (80,5 %) з 87 пацієнток, а 17 (19,5 %) — виписано з поліпшенням стану (2Б підгрупа — 3 (8,8 %); 3Б підгрупа — 6 (17,1 %); 4Б підгрупа — 8 (44,4 %) (табл. 2).

На підставі проведених досліджень розроблений алгоритм ведення пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом (рис. 2).

Оцінюючи віддалені результати серед хворих, у яких були збережені матка та придатки, ми встановили, що менструальний цикл нормалізувався у всіх жінок, відновилася працездатність, рецидиви були зареєстровані тільки у пацієнток, які отримали традиційне лікування (підгрупи Б) — 10 випадків, що склало 8,8–16,7 % в різних підгрупах (табл. 2). Відновлення репродуктивної функції відбулося практично в кожному 3‑му випадку у жінок з нормальною адренореактивністю організму, які отримали консервативне лікування (30,8 %), і які отримали запропоноване комплексне післяопераційне лікування (підгрупи А) — 10 (30,3 %) серед 33 жінок зі збереженою маткою, а при традиційному лікуванні (підгрупи Б) — в 3,2 рази рідше (p<0,05) — 3 (9,4 %) із 32 жінок.

Отримані результати свідчать про те, що розроблений науково обґрунтований диференційний підхід до комплексного лікування жінок з хронічним гнійним сальпінгоофоритом з урахуванням адренореактивності організму у порівнянні з традиційною терапією дозволив уникнути оперативного втручання в 7,0 % випадків, знизити випадки післяопераційних ускладнень в 7,5 рази, тривалість перебування на ліжку — в 1,5 рази. У випадках збереження матки та придатків при запропонованому підході вдалося уникнути рецидивів захворювання та відновити фертильність в 3,2 рази частіше, що свідчило про високу ефективність запропонованого алгоритму лікування та сприяло поліпшенню здоров’я і якості життя жінок як в медичному, так і в соціальному аспектах.

**Проведені дослідження дозволили зробити наступні висновки.**

Висновки

В дисертаційній роботі наведене нове рішення актуального завдання сучасної гінекології — обґрунтування та розробка диференційного підходу до лікування хронічних гнійних запальних захворювань геніталій у жінок фертильного віку з урахуванням адренореактивності організму, особливостей ендокринного, ейкозаноїдного та імунного статусів, що дозволяє підвищити ефективність лікування хворих.

1. Встановлено чотири типи адренореактивності організму у жінок з хронічним гнійним сальпінгоофоритом, що характеризуються в 7,0 % випадків нормальними сенситивністю ГК‑Р і вмістом кортизолу; в 36,4 % — зниженою сенситивністю ГК‑Р і підвищеним рівнем кортизолу; в 37,4 % — підвищеною сенситивністю ГК‑Р і зниженим вмістом кортизолу; в 19,3 % — зниженими сенситивністю ГК‑Р і рівнем кортизолу.
2. Відзначено специфічні особливості перебігу хронічного гнійного сальпінгоофориту залежно від змін адренореактивності організму. У пацієнток з нормальними сенситивністю ГК‑Р і рівнем кортизолу тривалість захворювання була найменшою (2,6±0,7 роки), знижена сенситивність ГК‑Р і підвищений рівень кортизолу супроводжувались тривалими та рідкими (2,5±0,3 раз/рік) загостреннями на протязі (21,7±3,6 днів), підвищена сенситивність і знижений рівень кортизолу — нетривалими (8,8±1,3 днів) і частими (9,4±7,6 раз/рік) рецидивами, знижені сенситивність ГК‑Р і рівень кортизолу — найменшою тривалістю ремісії (26,7±3,7 днів).
3. У пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом зниження сенситивності ГК‑Р і підвищення рівня кортизолу супроводжувалося падінням рівня ІЛ‑4 в 3,2 рази (p<0,05) і підвищенням вмісту ПГЕ2 більше ніж у 8 разів. Підвищення чутливості ГК‑Р і зниження рівня кортизолу характеризувалося збільшенням вмісту ІЛ‑4 в 3,2 рази, ПГЕ2 — в 1,6 рази і ЛТВ4 — в 28 разів; зменшення сенситивності ГК‑Р і рівня кортизолу — зростанням ІЛ‑4 в 4,8 рази, ПГЕ2 — в 1,8 рази і ЛТВ4 — в 20 разів, що є несприятливою прогностичною ознакою перебігу запального процесу геніталій.
4. Встановлено, що традиційне комплексне лікування, яке проведено в якості передопераційної підготовки, у пацієнток з нормальною сенситивністю ГК‑Р супроводжувалося відновленням лабораторних показників до контрольних значень, що стало підставою для продовження консервативної терапії та відмови від хірургічного втручання. Відсутність значущого клінічного ефекту, збереження ознак синдрому системної запальної реакції, значущого дисбалансу в продукції ПГЕ2 і ЛТВ4 у пацієнток із зміненою сенситивністю ГК‑Р, свідчило про підтримання хронічного запалення в стадії загострення, що припускало подальше хірургічне лікування та індивідуальну медикаментозну корекцію в післяопераційному періоді.
5. Диференційне застосування глюкокортикоїдів і нестероїдних протизапальних препаратів в післяопераційному періоді у хворих з хронічним гнійним сальпінгоофоритом з урахуванням адренореактивності організму супроводжувалося достовірним зниженням ЛІІ, нормалізацією рівнів кортизолу, ІЛ‑4 та ейкозаноїдів.
6. Впровадження запропонованої індивідуальної комплексної терапії з урахуванням адренореактивності організму у жінок з хронічним гнійним сальпінгоофоритом і зміненими сенситивністю ГК‑Р і рівнем кортизолу дозволило знизити частоту післяопераційних ускладнень в 7,5 рази, скоротити термін госпіталізації в 1,5 рази, досягти повного видужання жінок і уникнути рецидивів захворювання.

Практичні рекомендації

1. З метою визначення тактики лікування у пацієнток з хронічним гнійним сальпінгоофоритом необхідно визначати сенситивність ГК‑Р.
2. Жінкам з нормальними значеннями сенситивності ГК‑Р і вмістом кортизолу рекомендована традиційна консервативна терапія.
3. Пацієнткам із зміненою адренореактивністю організму після попередньої консервативної терапії та хірургічного втручання до комплексного лікування в післяопераційному періоді призначають:
	* при низькій сенситивності ГК‑Р і високому вмісті кортизолу — протизапальні нестероїдні препарати (диклофенак натрію по 1 таблетці 3 рази/ день на протязі 8–12 днів, через три місяці у випадках органозберігаючих операцій — повторний курс по 1 таблетці 1 раз/день на протязі 14 днів).
	* при високій сенситивності ГК‑Р і зниженому рівні кортизолу — дексаметазон (курс лікування 7 діб: 1‑а доба після операції — 24 мг, з наступним зменшенням дози на 4 мг на добу до 4 мг, у випадках збереження матки та придатків — через три місяці повторний курс по 1/2 таблетки 1 раз/день на протязі 30 днів).
	* при знижених сенситивності ГК‑Р і вмісті кортизолу — протизапальні нестероїдні препарати (по 1 таблетці 2 рази/день на протязі 7 днів, у випадках органозберігаючих операцій — через три місяці повторний курс по 1 таблетці 2 рази/день на протязі 14 днів) і дексаметазон (1 і 2‑а доба після операції по 8 мг, 3‑я — 4 мг, у випадках органозберігаючих операцій — через три місяця повторний курс по 1/2 таблетки 1 раз/день на протязі 30 днів).

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. *Ферси Ханен бент Хеди.* Индивидуализация лечебного алгоритма при различной чувствительности стероидных рецепторов у пациенток с гнойными заболеваниями придатков матки // Медико-соціальні проблеми сім’ї. — 2007. — Т. 12, № 1–2. — С. 52–57 (Виконала самостійно).
2. *Чайка В.К., Ферси Ханен бент Хеди.* Эффективность консервативной терапии больных с гнойным воспалением придатков матки в зависимости от сенситивности глюкокортикоидных рецепторов // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2007. — С. 720–723 (Провела підбір, обстеження та лікування пацієнток, проаналізувала результати дослідження, сформулювала висновки, підготувала до друку).
3. *Чайка В.К., Ферси Ханен, Акимова И.К.* Особенности течения хронического гнойного сальпингоофорита у женщин репродуктивного возраста в зависимости от адренореактивности организма // Медико-соціальні проблеми сім’ї. — 2007. — Т. 12, № 3, 4. — С. 13–19 (Провела підбір та обстеження пацієнток, проаналізувала результати дослідження, сформулювала висновки, підготувала до друку).
4. *Чайка В.К., Ферси Ханен бент Хеди.* Роль глюкокортикостероидных рецепторов в лечении хронических гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2007. — Т. 8, № 3. — С. 478–479 (Провела підбір, обстеження та лікування пацієнток, проаналізувала результати дослідження, сформулювала висновки, підготувала до друку).

**Анотація**

**Ферсі Ханен. Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при хронічному гнійному сальпінгоофориті у жінок фертильного віку. — Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 — акушерство та гінекологія. — Науково-дослідний інститут медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2007.

В роботі вперше встановлено, що у абсолютної більшості жінок (93,0 %) з хронічними гнійними сальпінгоофоритами спостерігається порушення адренореактивності організму, яка характеризується зміненими сенситивністю глюкокортикоїдних рецепторів і рівнем кортизолу, та науково обґрунтовано необхідність оперативного лікування у таких хворих. Розроблений науково обґрунтований диференційних підхід до комплексного лікування жінок фертильного віку з хронічним гнійним сальпінгоофоритом, впровадження якого дозволило уникнути оперативного втручання у 7,0 % жінок з нормальною реактивністю організму, а також вперше науково обґрунтовано необхідність диференційного підходу до призначення глюкокортикоїдів і нестероїдних протизапальних препаратів в післяопераційному періоді з урахуванням адренореактивності організму, що дозволило знизити випадки післяопераційних ускладнень в 7,5 рази, тривалість перебування на ліжку в 1,5 рази та сприяло повному видужанню жінок. У випадках збереження матки та придатків при запропонованому підході вдалося уникнути рецидивів захворювання та відновити фертильність в 3,2 рази частіше.

**Ключові слова:** сальпінгоофорит, адренореактивність організму, глюкокортикоїдні рецептори, кортизол, глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні препарати.

**АнНОТАЦиЯ**

**Ферси Ханен. Оптимизация лечебно-диагностической тактики при хроническом гнойном сальпингоофорите у женщин фертильного возраста. — Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология. — Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ Украины, Донецк, 2007.

Работа посвящена решению одной из актуальных задач гинекологии — разработке дифференцированного подхода к лечению хронических гнойных сальпингоофоритов у женщин фертильного возраста с учетом сенситивности глюкокортикоидных рецепторов (ГК‑Р) и продукции кортизола, что позволило повысить эффективность лечения таких больных.

В работе впервые установлено, что у женщин с хроническим гнойным сальпингоофоритом наблюдается четыре типа адренореактивности организма. Наименее редко (7,0 %) встречаются нормальные значения сенситивности ГК‑Р и продукции кортизола. Соответственно у абсолютного большинства больных (93,0 %) зарегистрировано нарушение адренореактивности организма, характеризующееся: сниженной сенситивностью ГК‑Р и повышенным уровнем кортизола (36,4 %); повышенной сенситивностью ГК‑Р и сниженным содержанием кортизола (37,4 %) и сниженными сенситивностью ГК‑Р и уровнем кортизола (19,3 %).

В зависимости от изменений адренореактивности организма отмечены специфические особенности течения хронического гнойного сальпингоофорита. У пациенток с нормальными сенситивностью ГК‑Р и уровнем кортизола длительность заболевания была наименьшей (2,6±0,7 года), сниженная сенситивность ГК‑Р и повышенный уровень кортизола сопровождались длительными и редкими (2,5±0,3 раз/год) обострениями в течение 21,7±3,6 дней, повышенная сенситивность и сниженный уровень кортизола — недлительными (8,8±1,3 дней) и частыми (9,4±7,6 раз/год) рецидивами, сниженные сенситивность ГК‑Р и уровень кортизола — наименьшей длительностью ремиссии (26,7±3,7 дней). У всех больных имели место проявления синдрома системного воспалительного ответа, проявляющиеся гипертермией, тахикардией, лейкоцитозом, повышением лейкоцитарного индекса интоксикации и достоверным изменением содержания интерлейкина‑4, также отмечено изменение уровня эйкозаноидов (простагландина Е2 и лейкотриена В4), а у пациенток с измененной адренореактивностью организма зарегистрированы выраженные иммуносупрессивные проявления в виде значимого снижения (p<0,05) содержания CD4- и CD8-клеток и их иммунорегуляторного индекса.

Установлено, что традиционное комплексное лечение, проведенное в качестве предоперационной подготовки, у 7,0 % пациенток с нормальной сенситивностью ГК‑Р сопровождалось восстановлением лабораторных показателей до контрольных значений, что послужило основанием для продолжения консервативной терапии и отказа от хирургического вмешательства.

Впервые научно обоснована необходимость оперативного лечения у больных с хроническими гнойными заболеваниями придатков матки на фоне измененной адренореактивности организма.

Разработан научно обоснованный метод комплексного лечения женщин фертильного возраста с хроническим гнойным сальпингоофоритом, внедрение которого позволило избежать оперативного вмешательства в 7,0 % случаев, а также впервые научно обоснована необходимость дифференцированного подхода к назначению в послеоперационном периоде глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также их комбинации с учетом адренореактивности организма, что позволило снизить случаи послеоперационных осложнений в 7,5 раз, длительность пребывания на койке — в 1,5 раза и способствовало полному выздоровлению женщин. При сохранении матки и придатков при предложенном подходе удалось избежать рецидивов заболевания, а также в 3,2 раза чаще восстановить фертильность, что свидетельствовало о высокой эффективности предложенного алгоритма лечения и способствовало улучшению здоровья и качества жизни обследованных женщин как в медицинском, так и в социальном аспектах.

**Ключевые слова:** сальпингоофорит, адренореактивность организма, глюкокортикоидные рецепторы, кортизол, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты.

**Summary**

**Fersi Hanen. The optimization of medical diagnostic tactics at chronic salpingite women fertile age.** — Manuscript.

The thesis for submitting an academic degree of candidate of medical sciences, speciality 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology. — Scientific Research Institute of Medical and Social Family Problems of Donetsk National Medical University named after M. Gorky MPH of Ukraine, Donetsk, 2007.

In the work it’s for the first time established that in the absolute majority of women (93,0 %) with chronic purulent salpingite is observed the disbalance of adrenoreactivity of organism, which’s characterized by those changed with sensitivity glucocorticoid receptors and level of hydrocortisone, the need of the scientifically substantiated individual approach to the complex treatment women fertile age with the chronic purulent salpingite introduction of which it allowed to avoid operational interference in 7,0 % women with the normal reactivity organism, and also is for the first time scientifically substantiated individual approach to the designation of glucocorticoids and nonsteroid antipyretic drugs in the postoperative period taking into account adrenoreactivity of organism, which made it possible to decrease the cases of postoperative complications 7,5 times, the sojourn time on the cot 1,5 times and contributed to the complete recovery of women. In the cases of retaining of womb and salpinges with the new method it was possible to avoid the relapses of disease, and also 3,2 times to more frequently restore fertility.

**Key words:** salpingooforit, adrenoreactivity of organism, glucocorticoid receptors, hydrocortisone, glucocorticoids, nonsteroid antipyretic drugs.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| ГК‑Р | — глюкокортикоїдні рецептори |
| ІЛ‑4 | — інтерлейкін‑4 |
| ЛІІ | — лейкоцитарний індекс інтоксикації |
| ЛТВ4 | — лейкотрієн В4 |
| ПГЕ2 | — простагландин Е2 |
| ТКЛ | — традиційне консервативне лікування |
| УЗД | — ультразвукове дослідження |
| CD4 | — Т‑хелпери |
| CD8 | — Т‑супресори |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>