

Спосіб відноситься до медицини, а саме, гінекології, і може використовуватись для оптимальної гормонотерапії хворих на генітальний ендометріоз.

Генітальний ендометріоз - поширене захворювання, яке в структурі гінекологічної захворюваності займає 2 місце після запальних процесів і призводить до безплідності, порушення менструальної функції, супроводжується больовим і геморагічним синдромом.

В даний час для лікування генітального ендометріозу використовуються препарати декількох принципово різних фармакологічних груп:

- гестагени (дюфастон, утрожестан, Депо-Провера, оксипрогестерону капронат та ін.) [1]
- антиестрогенні препарати (тамоксифен та ін.) [2]
- комбіновані естроген-гестагенні препарати (нон-овлон, овідон, логест, жанін та ін.) [3]
- антипрогестини (гестринон, неместран) [4]
- антигонадотропні гормони (данол, дановал, даназол) [5]
- агоністи релізінг-гормонів (диферелін, зolareкс, декапептил) [6].

В процесі вибору гормонального препарату для лікування генітального ендометріозу не враховується різноманіття змін чутливості клітин ендометрію до різних гормонів, тому ефективність лікування низька і знаходиться в межах 25-64%.

За прототип нами взято спосіб лікування генітального ендометріозу шляхом призначення гормональних препаратів з урахуванням гормонального статусу жінки, а саме, з урахуванням рівня фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу і прогестерону (Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. -М: М. - 1998. - 3 с.20).

Позитивним в прототипі є те, що при виборі гормонотерапії враховується оцінка гормональних порушень, що мають місце при генітальному ендометріозі.

Недоліком прототипу являється те, що при призначенні гормонального лікування не враховується індивідуальна чутливість та індивідуальна реакція хворої на різні гормональні препарати.

В основу винаходу поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на генітальний ендометріоз, шляхом індивідуального підбору гормонального препарату для лікування конкретної хворої на основі вивчення індивідуальної чутливості організму до тих чи інших гормональних препаратів, що дасть можливість підвищити ефективність гормональної терапії.

Поставлена задача вирішується наступним чином: проводиться оцінка функціонального стану антиоксидантної системи шляхом визначення співвідношення змісту тіолових (-SH-) і дисульфідних (-SS-) груп в крові, тобто тіол-дисульфідного співвідношення як показника буферної «ємкості» антиоксидантної системи, основна частина функціональних компонентів якої представлена речовинами тіолової природи.

Відома роль тіолових сполук в механізмі антиоксидантного захисту клітин і макроорганізму від «окисного стресу».

Оцінка тіол-дисульфідного співвідношення дозволяє судити про силу стресу: зниження показника тіол-дисульфідного співвідношення свідчить про збільшення сили стресу, а підвищення тіол-дисульфідного співвідношення, навпаки, про її зменшення.

Оцінка тіол-дисульфідного співвідношення дозволяє визначити функціональну характеристику найважливішої ланки загального біохімічного механізму, дезорганізація якого веде до неспецифічного клітинного ушкодження.

Визначення тіол-дисульфідного співвідношення може застосовуватися не тільки для преклінічної діагностики патології, але і для аналізу ефективності препаратів з антиоксидантними властивостями, а також для прогнозування успіху лікування.

Спосіб здійснюється наступним чином. У жінок з встановленим за даними клінічного, ультразвукового, і ендоскопічного, морфологічного методів обстеження діагнозом «генітальний ендометріоз», перед призначенням гормонотерапії, проводиться забір 10,0 мл венозної крові натще. Потім здійснюється культивування компонентів крові хворої з препаратами, що тестуються. Аналіз субстратів компонентів крові проводять до і після культивування. Потім методом амперометричного титрування визначають концентрацію тіолових (-SH-) і дисульфідних (-SS-) груп в клітинній фракції, визначають їхнє співвідношення і з урахуванням останнього вибирають оптимальний для даної хворої засіб.

Культивування здійснюється протягом 24-48 годин, тіол-дисульфідне співвідношення визначають з інтервалом 30-120 хв., будують графік зміни тіол-дисульфідного співвідношення як функції часу. Вибір оптимального засобу проводять шляхом порівняння площ під графіками, обчисленими за даними тіол-дисульфідного співвідношення і часу культивування.

Ефективний лікувальний вплив призводить до підвищення тіол-дисульфідного співвідношення в порівнянні з контролем, неефективне - до його зниження.

Для повноцінності скринінгу необхідна культивування компонентів крові з декількома препаратами. Культивують клітинну фракцію, отриману з цитратної крові.

Для культивування компонентів крові хворої використовують препарат з урахуванням його біодоступності при різних шляхах введення, маси хворої і терапевтичної дози препарату. Доцільним є проведення тестування 2-3 доз того самого препарату.

Прикладом реалізації заявленого способу може вважатися витяги з 3-х амбулаторних карт:

І. Хвора С., 41 року, амбулаторна карта №76/2001. Звернулася зі скаргами на постійні болі внизу живота, в попереку, що підсилюються напередодні менструації, ясні маткові кровотечі. Вважає себе хворою протягом 3 років, лікувалася Депо-Провера, норколутом, ефекту від лікування не наступило. Хвора обстежена: за даними абдомінального і вагінального УЗД: тіло матки 57\*31мм, неоднорідної ехоструктури, в міометрії порожнинні утворення по передній стінці в діаметрі до 21мм, по задній стінці - до 2-4мм. М-ехо - 3-4мм, переривчасте. Правий яєчник - 22\*19мм, помірно зниженої ехогенності. Лівий яєчник - 27\*19мм, усередненої ехогенності. Перифокальний спайковий процес; гістероскопічно: ендометріомі в слизовій оболонці порожнини матки; при цитологічному дослідженні аспірата з порожнини матки: групи клітин ендометрію, зібрані в двомірні скупчення з анізо- і дискаріозом. За даними дослідження гормонального статусу (II фаза): ФСГ - 8,2мЕ/мл (при нормі 2-12мЕ/мл), ЛГ - 16,3мЕ/мл (при нормі 0,8-10,5мЕ/мл), естрадіол - 105,8пг/мл (при нормі 70-250пг/мл), прогестерон - 2,28нг/мл (при нормі 4-25нг/мл).

Діагноз: Внутрішній ендометріоз, дрібнокістозна форма, на тлі зниженого рівня прогестерону і підвищеного

рівня ЛГ.

Проведено визначення чутливості до дюфастону, Депо-Провера, даназолу, тамоксифену, норколуту на підставі дослідження тіол-дисульфідного співвідношення. Встановлено високу чутливість до дюфастону (Фіг.1). Призначено терапію - дюфастон 10мг 2 рази на добу з 12 по 26 день менструального циклу протягом 3 місяців.

При контрольному огляді через 3 місяці хвора відзначила значне зменшення больового синдрому, нормалізацію менструацій. За даними УЗД: відзначене зменшення кількості і розмірів ендометрію в міометрії (по передній стінці - діаметром до 12мм, по задній стінці до 2-3мм). Яєчники звичайних розмірів і структури.

Рекомендовано продовжити прийом дюфастону до 6 місяців. Контроль через 6 місяців: Скарги: болі помірні, тільки під час менструації; УЗД - в міометрії ендометрію зменшилися до 3-4мм. Рекомендовано - дюфастон 10мг 1 раз на добу в II фазу менструального циклу 6 місяців.

II. Хвора К., 36 років, амбулаторна карта №71/2001. Звернулася зі скаргами на болі в попереку і внизу живота напередодні менструації, вторинну безплідність. Протягом 2-х років лікувалася з приводу ендометріозу (одержувала даназол, Депо-Провера, дюфастон). При об'єктивному обстеженні: за даними УЗД: матка 74\*54мм із інтрамуральним вузлом до 20мм фіброзної структури, дрібні ехонегативні включення до 2-3мм у вузлі й в міометрії. М-ехо лінійне, відповідає фазі менструального циклу. Правий яєчник припаяний до задньої стінки матки, розмірами 27\*21мм, з фолікулами. Права труба розширена до 18мм протягом 7см. Лівий яєчник - 53\*45мм, дрібнокістозна дегенерація, містить рідинне утворення з щільною капсулою та вмістом, що опалесцирує. Кольпоскопічно: незакінчена доброякісна зона трансформації. За даними гормонального обстеження (II фаза): ФСГ - 14,0мЕ/мл (при нормі 2-12мЕ/мл), ЛГ - 67,8мЕ/мл (при нормі 0,8-10,5мЕ/мл), прогестерон - 1,56нг/мл (при нормі 4-25нг/мл), естрадіол - 198,6пг/мл (при нормі 70-250пг/мл), пролактин - 5,7нг/мл (при нормі 1,2-25,5нг/мл).

Діагноз: Зовнішньо-внутрішній ендометріоз, в матці - інфільтративна форма, в лівому яєчнику - дрібнокістозна, правобічний гідросальпінкс, на тлі гіперпродукції ФСГ, ЛГ і дефіциту прогестерону.

Проведено визначення чутливості до дифереліну, Депо-Провера, утрожестану, дюфастону, тамоксифену, даназолу. Встановлена найбільш висока чутливість до дифереліну (Фіг.2). Терапія була призначена згідно дослідження тіол-дисульфідного співвідношення - диферелін 3,75мг в перший день менструального циклу, курс лікування 3 ін'єкції з інтервалом 28 днів.

При контрольному огляді через 3 місяці хвора відзначила зменшення больового синдрому. Об'єктивно: УЗД: матка 73\*54мм усередненої ехогенності. Лівий яєчник 45\*34мм з опалесцючими включеннями. Правий яєчник 27\*21мм нормальної ехоструктури. Права труба розширена до 12мм протягом 5см. Кольпоскопічно: стаціонарний ендоецервікоз. В зв'язку з вираженою тенденцією до зворотнього розвитку ендометріозу і наявністю гідросальпінксу рекомендована розсмоктуюча терапія - вобанзим 5 таб 3 рази на добу протягом 3 місяців.

На повторному прийомі через 4 місяці: УЗД: Встановлено наявність вагітності: в порожнині матки 1 плідне яйце 29\*15\*33мм. Хоріон радіальний. КТР - 6мм (6 тиж). СБ (+). Внутрішній зів закритий. Довжина шийки матки 40мм. Яєчники за розмірами і структурою не змінені.

III. Хвора Ф., 49 років, амбулаторна карта №49/2001. Обстежена за місцем проживання, де, на підставі клініки і даних УЗД, був поставлений діагноз «внутрішній ендометріоз» і призначено лікування данолом 200мг 2 рази на добу по безупинному циклу, який приймала протягом 6 місяців, однак ефект не наступив. Продовжували турбувати болі в ділянці малого тазу, що підсилювались напередодні менструації. При обстеженні встановлено: матка округлої форми, незначно збільшена, крижово-маткові зв'язки вкорочені, рухливість матки обмежена, відзначається болючість при змішуванні матки, тяжкість і болючість в ділянці додатків матки. УЗД: матка 58\*59\*50мм із наявністю ендометрію залозистого і фіброзного характеру у всій товщі міометрію. Яєчники без порожнинних утворень, зниженої ехогенної структури, правий; - 39\*29мм, лівий - 44\*18мм, перифокальний спайковий процес. Кольпоскопічно: синдром коагульованої шийки матки. При гормональному обстеженні (II фаза): ФСГ - 11,21 IU/L (при нормі 1-8 IU/L), естрадіол - 48,79пг/мл (при нормі 50-250пг/мл), ЛГ - 4,3 IU/L (при нормі 0,5-5 IU/L), прогестерон - 1,6нг/мл (при нормі 2,5-25нг/мл). Діагноз: Зовнішньо-внутрішній ендометріоз на тлі гіперпродукції ФСГ і дефіциту прогестерону. Визначення чутливості до даназолу, Депо-Провера, дюфастону, тамоксифену, дифереліну свідчить про високу чутливість до дюфастону і низьку до данолу (Фіг.3). Призначено терапію: дюфастон 10мг 2 рази на добу безупинно протягом 3 місяців.

При контрольному огляді через 3 місяці хвора відзначила зменшення болей. Об'єктивно: УЗД: матка зменшилася до розмірів 42\*36мм, усередненої ехогенності. М-ехо лінійне, відповідає фазі менструального циклу. Правий яєчник 21\*20мм, без порожнинних утворень, усередненої ехоструктури. Лівий яєчник 20\*18мм, без особливостей. Кольпоскопічно: субатрофія багат шарового плоского епітелію, синдром коагульованої шийки. Захворювання вступило в стадію зворотнього розвитку. Рекомендовано продовжити лікування дюфастоном по 10мг 1 раз на добу в II фазу менструального циклу протягом 6 місяців з послідуєчим контрольним обстеженням.

Перелік графічних матеріалів до винаходу:

1. Фіг.1. Відсоткове співвідношення ТДС з контролем.
2. Фіг.2. Відсоткове співвідношення ТДС з контролем.
3. Фіг.3. Відсоткове співвідношення ТДС з контролем.

Джерела інформації:

1. Vercellini P., Cortesi I., Crosignani P. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil. Steril.* 1997 Sept; 68(3): 393-401
2. Buckley C.H. Tamoxifen and endometriosis. Case report. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1990,97,645-661
3. Стрижак А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теретические аспекты. М: М. - 1996. - с.330
4. Кирющенков А.П. Неместран в лечении эндометриоза. //Акушерство и гинекология, 1994, №2, С.56-58
5. Руководство по эндокринной гинекологии //Под ред. Вихляевой Е.М. М: ООО «Мед. инф.агентство». - 2002. - с.768
6. Agarwal S.K. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications. *J. Reprod. Med.* 1998 Mar; 43 (3 Suppl.): 293-8
7. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. - М: М. - 1998. - 320 с. (прототип).

КО	КОНТРОЛЬ	ДЮФАСТОН		ДЕПО-ПРОВЕРА		ТАМОКСИФЕН	ДАНАЗОЛ	НОРКОЛУТ	
ТДС		10 мг	20 мг	150 мг	500 мг	10 мг	200 мг	5 мг	10 мг
0	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	
0,5	0,69	0,52	0,76	0,68	0,61	0,67	0,38	0,37	0,33
1	0,69	0,95	1,15	1,03	1,16	0,98	0,95	1,04	1,17
3	0,69	0,57	1,02	0,78	0,68	0,67	0,76	0,74	0,73
24	0,69	0,69	0,75	0,71	0,53	0,64	1,04	0,88	0,98

#### ВІДСОТКОВЕ СПІВВІДНОШЕННЯ ТДС З КОНТРОЛЕМ

	КОНТРОЛЬ	ДЮФАСТОН		ДЕПО-ПРОВЕРА		ТАМОКСИФЕН	ДАНАЗОЛ	НОРКОЛУТ	
		10 мг	20 мг	150 мг	500 мг	10 мг	200 мг	5 мг	10 мг
0,5	100%	146%	131%	117%	129%	73%	71%	63%	98%
1	100%	121%	108%	122%	103%	100%	109%	123%	82%
3	100%	179%	137%	119%	118%	133%	130%	128%	142%
24	100%	109%	103%	77%	93%	151%	128%	142%	151%
СУМА	100%	255%	179%	136%	142%	157%	138%	157%	173%

#### Фіг.1

КО	КОНТРОЛЬ ДИФЕРЕЛІН ДЕПО-ПРОВЕРА ПРОГЕСТЕРОН ДЮФАСТОН ТАМОКСИФЕН ДАНАЗОЛ												
ТДС	100мкг		200мкг		150мг		500мг		100мг	10мг	10мг	100мг	200мг
0	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
0,5	0,55	0,36	0,46	0,49	0,33	0,39	0,35	0,35	0,35	0,45	0,34	0,39	
1	0,55	0,60	0,64	0,78	0,63	0,55	0,76	0,64	0,67	0,69	0,49		
3	0,55	0,69	0,88	1,00	0,98	0,62	0,75	0,75	0,65	0,63	0,63		

#### ВІДСОТКОВЕ СПІВВІДНОШЕННЯ ТДС З КОНТРОЛЕМ

КОНТРОЛЬ ДИФЕРЕЛІН ДЕПО-ПРОВЕРА ПРОГЕСТЕРОН ДЮФАСТОН ТАМОКСИФЕН ДАНАЗОЛ										
		100мкг	200мкг	150мг	500мг	100мг	10мг	10мг	100мг	200мг
0,5	100%	128%	136%	92%	108%	97%	107%	125%	94%	108%
1	100%	107%	130%	105%	92%	127%	107%	112%	115%	82%
3	100%	128%	145%	142%	90%	109%	109%	94%	91%	91%
СУМА	100%	162%	211%	139%	90%	133%	113%	131%	101%	81%

#### Фіг.2

КО	КОНТРОЛЬ	ДАНАЗОЛ	ДЕПО-ПРОВЕРА	ДЮФАСТОН	ТАМОКСИФЕН	ДИФЕРЕЛІН	
ТДС		200 мг	400 мг	150 мг	10 мг	10 мг	100 мкг
0	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71
0,5	0,71	0,97	0,83	0,88	0,81	1,03	0,75
1	0,71	0,80	0,87	1,16	0,91	1,22	0,70
3	0,71	0,85	0,95	0,93	0,79	0,84	0,95
24	0,71	0,73	0,68	0,49	0,70	0,75	0,66

#### ВІДСОТКОВЕ СПІВВІДНОШЕННЯ ТДС З КОНТРОЛЕМ

	КОНТРОЛЬ	ДАНАЗОЛ	ДЕПО-ПРОВЕРА	ДЮФАСТОН	ТАМОКСИФЕН	ДИФЕРЕЛІН	
		200 мг	400 мг	150 мг	10 мг	10 мг	100 мкг
0,5	100%	86%	91%	84%	106%	77%	81%
1	100%	109%	145%	114%	153%	88%	110%
3	100%	112%	109%	93%	99%	112%	118%
24	100%	93%	67%	96%	103%	90%	66%
СУМА	100%	99%	112%	86%	160%	67%	75%

#### Фіг.3