

ISSN 2224-6150

www.medconfer.com

**БЮЛЛЕТЕНЬ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ИНТЕРНЕТ-КОНФЕРЕНЦИЙ**

**Bulletin of Medical Internet Conferences**



2012 Т о м 2 Выпуск 12  
2012 Volume 2 Issue 12

## Бюллетень медицинских Интернет-конференций

ISSN 2224-6150

2012. Том 2. Выпуск 12 (Декабрь)

Учредитель журнала – Общество с ограниченной ответственностью  
«Наука и Инновации» (Россия, Саратов)

### Главный редактор

В.М. Попков, ректор Саратовского государственного медицинского  
университета (Россия, Саратов)

### Зам. главного редактора

Ю.В. Черненко, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

### Ответственный секретарь

А.Р. Киселев, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

### Редакционный совет

В.Ф. Киричук, засл. деятель науки РФ, профессор, докт. мед. наук  
(Россия, Саратов),  
А.И. Кодочигова, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов),  
А.П. Ребров, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов),  
Ю.Г. Шапкин, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов).

### Редакционная коллегия

Е.В. Андронов, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов),  
Е.А. Анисимова, доцент, докт. мед. наук (Россия, Саратов),  
Н.В. Булкина, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов),  
В.И. Гриднев, докт. мед. наук (Россия, Саратов),  
И.В. Нейфельд, канд. мед. наук (Россия, Саратов),  
О.М. Посненкова, канд. мед. наук (Россия, Саратов),  
С.Н. Потехин, канд. мед. наук (Россия, Саратов),  
И.Е. Рогожина, доцент, канд. мед. наук (Россия, Саратов),  
Д.Е. Суетенков, доцент, канд. мед. наук (Россия, Саратов).

### Руководитель Интернет-проекта

И.М. Калмыков (Россия, Саратов)

### Технический редактор

А.Н. Леванов (Россия, Саратов)  
В.А. Шварц, канд. мед. наук (Россия, Москва)

### Адрес редакции:

410033, г. Саратов, просп. 50 лет Октября, 101.  
E-mail: info@medconfer.com

Электронная версия журнала – на сайте [www.medconfer.com](http://www.medconfer.com)

Общественное рецензирование публикуемых материалов  
осуществляется на сайте [www.medconfer.com](http://www.medconfer.com).

Материалы публикуются в авторской редакции.  
Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

© Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2012

## Bulletin of Medical Internet Conferences

ISSN 2224-6150

2012. Volume 2. Issue 12 (December)

Publisher – Limited Liability Company "Science and Innovation" (Saratov,  
Russia)

### Editor-in-Chief

V.M. Popkov, Rector of Saratov State Medical University  
(Saratov, Russia)

### Deputy Chief Editor

Y.V. Chernenkov, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

### Executive Secretary

A.R. Kiselev, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

### Drafting Committee

V.F. Kirichuk, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia),  
A.I. Kodochigova, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia),  
A.P. Rebrov, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia),  
Yu.I. Shapkin, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia).

### Editorial Board

E.V. Andronov, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia),  
E.A. Anisimova, D.Sc., MD (Saratov, Russia),  
N.V. Bulkina, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia),  
V.I. Gridnev, D.Sc., MD (Saratov, Russia),  
I.V. Neyfeld, PhD, MD (Saratov, Russia),  
O.M. Posnenkova, PhD, MD (Saratov, Russia),  
S.N. Potakhin, PhD, MD (Saratov, Russia),  
I.E. Rogojina, PhD, MD (Saratov, Russia),  
D.E. Suetenkov, PhD, MD (Saratov, Russia).

### Head of the Internet Project

I.M. Kalmikov (Saratov, Russia)

### Technical Editor

A.N. Levanov, MD (Saratov, Russia)  
V.A. Schvartz, PhD, MD (Saratov, Moscow)

E-mail: info@medconfer.com

URL: [www.medconfer.com](http://www.medconfer.com)

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2012

## Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии»

Организатор: ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России  
Дата проведения: 1-14 декабря 2012 г.

Конференция посвящена 40-летию создания кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

<i>Хворостухина Н.Ф.</i> Баланс цитокинов и клиническое течение аппендицита при беременности .....	974
<i>Московчук К.М., Московчук О.Б., Евстафьева Е.В., Демченко В.Ф.</i> Элементный состав биосред рожениц и новорожденных на городских и пригородных территориях .....	977
<i>Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Шатунова Е.П., Арутюнян К.Н., Шахова И.В., Клыкова О.В.</i> Особенности течения раннего послеоперационного периода у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий .....	978
<i>Сергеева О.Н., Сидорова Л.Д.</i> Совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при трубно-перитонеальном бесплодии .....	980
<i>Яковлева О.В.</i> Осложнения при проведении токолиза в 22–27 недель беременности .....	981
<i>Столярова У.В., Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф.</i> Сравнительная характеристика антигестагенов и агонистов гонадотропин-релизинг гормонов при наружном генитальном эндометриозе .....	984
<i>Тобелев Б.Г.</i> Трансммиттеры при синдроме менопаузы у женщин и варианты альтернативной терапии .....	986
<i>Тобелев Б.Г.</i> Шкала прогноза нейропсихических расстройств в менопаузе, профилактика .....	988
<i>Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н., Бобылева И.В.</i> Интегральная оценка системы гемостаза при постменопаузальном метаболическом синдроме .....	993
<i>Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н.</i> Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин .....	994
<i>Рогожина И.Е., Нейфельд И.В.</i> Органосохраняющие операции в динамике показателей качества жизни в отдаленном периоде у женщин с миомой матки .....	997
<i>Нейфельд И.В., Бобылева И.В., Скупова И.Н.</i> Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела .....	1001
<i>Сергеева О.Н., Сидорова Л.Д.</i> Особенности лечения персистирующей смешанной хламидийно-герпетической инфекции при трубно-перитонеальном бесплодии .....	1004
<i>Мухомина А.Г., Бондарева Е.Ю.</i> Влияние терапии метформином на восстановление менструальной функции у девушек-подростков с инсулинорезистентностью .....	1009
<i>Лапочкина Н.П., Узденова С.А., Роговская С.И., Джалалова П.М., Кутинова Е.Г., Гашимова С.Н.</i> Скрининг по выявлению фоновых и предраковых заболеваний женских половых органов .....	1013

Хворостухина Н.Ф.

**Баланс цитокинов и клиническое течение аппендицита при беременности**

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

**Резюме**

Представлены результаты изучения цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6,  $\gamma$ -ИНФ, ФНО- $\alpha$  у беременных с острым аппендицитом (основная группа, n=78) и физиологическим течением гестации (контрольная группа, n=23), а также 46 небеременных женщин с аппендицитом (группа сравнения). Анализ результатов исследования цитокинового профиля показал возрастание провоспалительных цитокинов у беременных с аппендицитом в 1,5-2 раза в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы (P<0,05). В то же время установлено, что концентрация цитокинов у беременных была достоверно ниже усредненных значений содержания цитокинов у женщин вне беременности. Доказано, что трудности диагностики острого аппендицита при беременности, преобладание деструктивных форм на фоне стертой клинической картины заболевания связаны с дисбалансом иммунной системы, редукции функций Th1- и Th2-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** беременность, аппендицит, клиническое течение, цитокины**Введение**

Стертость и атипичность клинической картины острого аппендицита при беременности, а также зачастую непрофильная госпитализация больных создают определенные трудности в своевременной диагностике заболевания, способствуют росту деструктивных форм аппендицита, увеличивая тем самым процент осложнений гестации. Частота диагностических ошибок при острой хирургической патологии у беременных до настоящего времени сохраняется в пределах от 11,9 до 44,0% [1]. Перинатальные потери варьируют от 2 до 17% при неосложненном аппендиците, возрастают до 19,4-50,0% при перфорации отростка, а при развитии перитонита увеличиваются до 90% [2-5].

**Цель** настоящего исследования: изучение баланса цитокинов при развитии острого аппендицита у беременных.**Материал и методы**

Под нашим наблюдением находилось 78 беременных, прооперированных по поводу острого аппендицита при сроках гестации от 4 до 30 недель (основная группа). Контрольную группу (n=23) составили беременные с физиологическим течением гестации, группу сравнения (n=46) – небеременные женщины с острым аппендицитом. Критериями включения в основную группу являлись: острый аппендицит в сочетании с беременностью, срок гестации от 4 до 35 недель. В группе сравнения критериями включения были: острый аппендицит у женщин репродуктивного периода, отсутствие факта беременности при поступлении и в течение не менее 1 года до развития заболевания. Критериями исключения из обследования в обеих группах стали: другие заболевания, сопровождающиеся клиникой «острого живота»; пациентки мено- и постменопаузального периодов; органная недостаточность; врожденные тромбофилии; наличие злокачественных или предраковых заболеваний.

Всем женщинам проводился комплекс лабораторных и инструментальных исследований. Исследование цитокинового баланса проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  использовали наборы реактивов Вектор-БЕСТ г. Новосибирск. Для определения ИЛ-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource, USA. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой "STSC Inc.", с выведением M+m, процентов, логарифмических средних (x) с 95% доверительным интервалом и достоверностью различий (P) по критерию Стьюдента, Фишера.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Возраст больных колебался от 18 до 30 лет и в среднем соответствовал в основной группе 25,3 $\pm$ 4,4 лет, в группе сравнения – 23,7 $\pm$ 4,9 лет, в контрольной группе – 24,2 $\pm$ 5,6 лет (P>0,05).

Детальное изучение анамнеза и данных объективного исследования больных с острым аппендицитом позволило выявить особенности течения заболевания при беременности. Аппендицит чаще развивался в I и II триместрах беременности: до 12 недель – 32 беременных (41,1%), от 14 до 20 недель – 26 (33%), 22-30 недель – 14 (17,9%), более 32 недель – 6 (7,7%). Полученные данные согласуются с мнением большинства авторов, что аппендицит чаще встречается в первой половине беременности, составляя около 75% [6, 7]. Длительность заболевания до госпитализации в стационар у больных основной группы в большинстве наблюдений составила более 24 часов (n=54; 69,2%), в группе сравнения время с момента начала заболевания до обращения в стационар не превышало 6 часов (100%). Характерные клинические проявления аппендицита такие, как боль в правой подвздошной области, тошнота, рвота, гипертермия, положительные симптомы Щеткина-Блюмберга и Ровзинга, отмечены практически у каждой больной группы сравнения (рис. 1). При беременности типичные аппендикулярные симптомы наблюдались лишь у 33,3 – 53,9% пациенток.

Хирургическое лечение в обеих группах проведено в 1-е сутки пребывания больных в стационаре. Эндоскопическим доступом оперированы 16 беременных (20,5%) и 17 пациенток группы сравнения (37%). В остальных случаях оперативное вмешательство осуществлялось по стандартной методике. При беременности общепринятый хирургический доступ Волковича-Дьяконова модифицировали по принципу: чем больше срок гестации, тем выше разрез. Анализ результатов морфологического исследования показал преобладание деструктивных форм аппендицита при беременности (82,1%): у 45 беременных выявлена флегмона червеобразного отростка, у 4 – флегмонозно-язвенная форма, у 6 – гангренозная и у 9 – гангренозно-перфоративная форма. Катаральная форма аппендицита чаще диагностировалась в группе сравнения (78,3%), а в основной группе – в 14 случаях (17,9%). Высокий процент деструктивных форм аппендицита многие авторы связывают с определенными сложностями диагностики данной патологии при беременности и вариабельностью клинической картины заболевания [1-3, 7, 8].



Рис. 1. Клинические симптомы аппендицита в группах обследуемых женщин

Динамическое исследование концентрации цитокинов у больных с аппендицитом позволило выявить следующие особенности (табл. 1). У беременных с острым аппендицитом отмечено возрастание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6 в 1,5-2 раза в сравнении с данными контрольной группы ( $P < 0,05$ ). Более выраженные изменения выявлены при исследовании ФНО- $\alpha$ , концентрация которого в основной группе увеличивалась более, чем в 2 раза: до  $6,84 \pm 0,13$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). Уровень ИЛ-4 при сочетании беременности с аппендицитом достоверно не отличался от значений при физиологическом течении беременности и соответствовал в основной группе –  $14,41 \pm 0,21$  пг/мл, в контрольной –  $14,61 \pm 0,51$  пг/мл ( $P > 0,05$ ). В то же время вне беременности уровни всех изучаемых цитокинов были достоверно выше изучаемых параметров основной группы ( $P < 0,05$ ), что свидетельствовало о достаточной иммунологической реакции организма при отсутствии беременности в ответ на развитие воспалительного процесса. В динамике, на 2-3 сутки после аппендэктомии в группе сравнения наблюдалось снижение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ( $P < 0,05$ ), а содержание ИЛ-4 увеличилось на 17%. Совершенно иная динамика реакции цитокинов отмечена в основной группе. На 2-3 сутки после операции констатирован дальнейший рост про- и противовоспалительных цитокинов, при этом достоверной разницы показателей до и после хирургического вмешательства не отмечено ( $P > 0,05$ ). По нашему мнению, низкие значения цитокинов у беременных с аппендицитом связаны с состоянием физиологической иммуносупрессии и недостаточностью полимодальной активности мононуклеарно-фагоцитирующей системы клеток. Некоторое повышение эндогенных провоспалительных цитокинов после аппендэктомии можно объяснить потенцирующим негативным влиянием операционной травмы на организм беременной женщины. Сведения литературы последних лет указывают на взаимосвязь высоких концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  с инициацией самопроизвольного аборта и преждевременных родов [9, 10]. Повышение ФНО- $\alpha$  также связывают с нарушениями коагуляционного гомеостаза и процессами микроциркуляции в маточно-плацентарном бассейне, что может привести к гибели плодного яйца и фетоплацентарной недостаточности [10]. В связи с этим, недостаточный иммунный ответ на развитие острого воспаления аппендикса, с одной стороны, следует расценивать как защитную реакцию организма беременной женщины. С другой стороны, установленное возрастание провоспалительных цитокинов при сочетании беременности с аппендицитом является одним из патогенетических механизмов возможных осложнений гестации в послеоперационном периоде.

Таблица 1. Динамика показателей цитокинового профиля в группах обследуемых

Исследуемый показатель пг/мл	Группы обследуемых женщин				Контрольная группа (n = 23)
	Основная группа (n = 78)		Группа сравнения (n = 46)		
	до операции	2-3-и сутки после операции	до операции	2-3-и сутки после операции	
	1	2	3	4	5
ИЛ-1 $\beta$	$14,68 \pm 0,45^*$	$14,26 \pm 0,64$	$16,62 \pm 0,33$	$11,16 \pm 0,52^{**}$	$7,6 \pm 0,41$
ИЛ-2	$128,74 \pm 3,07^*$	$131,42 \pm 3,03$	$165,74 \pm 3,35$	$122,61 \pm 2,43^{**}$	$85,83 \pm 0,27$
ИЛ-4	$14,41 \pm 0,21$	$15,14 \pm 0,27$	$16,11 \pm 0,21$	$19,38 \pm 0,31^{**}$	$14,61 \pm 0,51$
ИЛ-6	$31,17 \pm 0,62^*$	$32,01 \pm 0,21$	$49,07 \pm 0,43$	$30,52 \pm 0,18^{**}$	$18,34 \pm 0,45$
ФНО- $\alpha$	$6,84 \pm 0,13^*$	$6,92 \pm 0,14$	$34,23 \pm 0,21$	$23,56 \pm 0,16^{**}$	$3,12 \pm 0,22$
$\gamma$ -ИНФ	$15,79 \pm 0,42^*$	$16,23 \pm 0,11$	$46,93 \pm 0,31$	$31,41 \pm 0,12^{**}$	$8,31 \pm 1,14$

\* - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны ( $P < 0,05$ ).

\*\* - различия показателей до и после хирургического вмешательства достоверны ( $P < 0,05$ ).

Анализ течения и исходов беременностей после аппендэктомии показал, что угроза прерывания беременности в течение первого месяца после операции имела место во всех случаях. После выполнения аппендэктомии и лечения в хирургическом отделении 29 беременных (37,2%) были переведены для продолжения терапии в гинекологические и акушерские отделения, в связи с сохраняющейся клиникой угрожающего аборта (преждевременных родов). Дальнейшее наблюдение за пациентками основной группы выявило более высокий процент потерь беременности при развитии аппендицита в I триместре (n=32). Частота самопроизвольного выкидыша у беременных этой группы составила 37,5% (n=12), неразвивающейся беременности 28,1% (n=9). Благополучный исход беременности после аппендэктомии в основной группе констатирован лишь у 61,5% женщин (n=48), при этом в 25% случаев (n=12) беременность закончилась преждевременными родами при сроках гестации от 30 до 36 недель.

#### **Заключение**

Изучение баланса цитокинов при развитии аппендицита позволило диагностировать недостаточную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов при сочетании с беременностью, что создает стертость клинических симптомов заболевания и трудности дифференциальной диагностики. Редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов при сочетании острого аппендицита и беременности способствует развитию в большей степени деструктивных форм (до 82%), увеличивая риск осложнений гестации в послеоперационном периоде. Полученные результаты исследования цитокинового профиля диктуют необходимость поиска новых безопасных методов лечения и реабилитации беременных после аппендэктомии.

#### **Литература**

1. Шаймарданов Р.Ш., Гумаров Р.Ф. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 5. – С. 622-625.
2. Беременность и острый аппендицит / А.Н.Стрижаков, А.Ф.Черноусов, М.В.Рыбин и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – №3. – С. 4-16.
3. Особенности диагностики острого аппендицита у беременных / С.В.Добровкашин, А.Г.Измайлов, Д.Е.Волков и др. // Практическая медицина. – 2010. – № 8 (47). – С. 79-80.
4. Влияние метода операции на исходы аппендэктомии у беременных / Ю.Г.Шапкин, И.Е.Рогожина, Д.В.Маршалов и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (2). – С. 452-457.
5. Laparoscopic Appendectomy s an acceptable alternantive for the treatment of perforated appendicitis / R.Eryilmaz, M.Sahin, G.Bas et al. //Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19. – Iss. 1. – P. 40-44.
6. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К.Айламазяна, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М.Сидельниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 943-952
7. MR imaging Evaluation of acute appendicitis in pregnancy / I.Pedrosa, D.Levine, A.D.Eyvazzadeh et al. // Radiology. – 2006. – Vol. 238 (3). – P. 891-899.
8. Machado N.O., Christopher S. Laparoscopic Appendectomy in all Trimesters of Pregnancy // JSLS. – 2009. – Vol. 13. – Iss. 3. – P. 384-390.
9. Влияние прогестагенов и токоферола на содержание цитокинов в крови при невынашивании беременности ранних сроков / И.Д.Сафронов, В.М.Кулешов, О.М.Горбенко и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т.30. – №5. – С. 76-80.
10. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т.1. – №2. – С. 19-26.

ID: 2012-11-7-T-1812

Тезис

Московчук К.М.<sup>1</sup>, Московчук О.Б.<sup>2</sup>, Евстафьева Е.В.<sup>2</sup>, Демченко В.Ф.<sup>3</sup>

### Элементный состав биосред рожениц и новорожденных на городских и пригородных территориях

<sup>1</sup> ЦРКБ Симферопольского района, г. Симферополь, Украина

<sup>2</sup> ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Украина

<sup>3</sup> Институт медицины труда, г. Киев, Украина

Элементный дисбаланс у беременных, в особенности дефицит биоэлементов, может приводить как к нарушениям внутриутробного развития плода, так и к постнатальной патологии. В связи с этим его диагностика и своевременная коррекция являются исключительно важным превентивным мероприятием. Выполнено биомониторинговое обследование 26 здоровых рожениц, от 25 до 32-х лет, проживающих в крымском регионе. Содержание токсичных (Pb, Cd) и эссенциальных (Zn, Cu) элементов определяли в волосах и грудном молоке матерей, а также в пуповинной крови младенцев методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии в лаборатории аналитической химии и мониторинга токсических веществ Института медицины труда (г. Киев). Обследование выполняли, соблюдая этические принципы, получив согласие каждой роженицы. В случае нормального распределения (критерии Колмогорова-Смирнова, Лиллифорс) оценивали средние значения (M) показателей и среднеквадратическое отклонение (SD); в случае распределения, отличающегося от нормального, – медиану (Me) и интерквартильный размах (25%, 75%). Их значения свидетельствовали о том, что содержание Zn в волосах рожениц было дефицитным у 61,5% женщин, в то время как в грудном молоке и пуповинной крови, напротив, наблюдалось сравнительно высокое содержание этого элемента ( $15,82 \pm 5,22$  мкг/мл и  $5,64 \pm 5,22$  мкг/мл соответственно). Значения других исследованных элементов (Pb, Cd и Cu) в данных биосредах соответствовали норме. С помощью непараметрического корреляционного анализа установлена прямая корреляционная связь между содержанием эссенциальных элементов в биосредах матери и пуповинной крови ребенка: для Zn - в пуповинной крови и волосах матери ( $r=0,37$ ;  $p=0,06$ ); для Cu - в грудном молоке и волосах матерей ( $r=0,45$ ;  $p=0,02$ ). Исходя из полученных результатов, можно рекомендовать определение содержания Zn и Cu в волосах и грудном молоке с целью неинвазивного выявления гипозэлементоза этих элементов у новорожденных.

**Ключевые слова:** биоэлементы, биосреды, роженицы, новорожденные

ID: 2012-11-257-A-1854

Краткое сообщение

Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Шатунова Е.П., Арутюнян К.Н., Шахова И.В., Клыкова О.В.

## Особенности течения раннего послеоперационного периода у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий

ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России

### Резюме

В настоящем исследовании произведен анализ течения раннего послеоперационного периода у пациенток с миомой матки, которым проводилась эмболизация маточных артерий. Оценивалась частота встречаемости постэмболизационного синдрома у данной группы пациенток и наиболее характерные его клинические черты.

**Ключевые слова:** миома матки, эмболизация маточных артерий, постэмболизационный синдром, послеоперационный период

Миома матки остается одной из самых распространенных патологий у женщин репродуктивного и климактерического возраста. Несмотря на незначительный риск малигнизации (менее 1%), основным методом лечения миомы матки остается хирургический (Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2001; Савицкий Г.А., 2003). Одним из наиболее перспективных органосохраняющих направлений в лечении миомы матки является эмболизация маточных артерий (Адамян Л.В., 2002; Тихомиров А.Л. и др., 2004; Ravina J.H., 2004).

**Целью** настоящего исследования явилась оценка особенностей течения раннего послеоперационного периода (1-10 сутки) у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий, выявление частоты встречаемости постэмболизационного синдрома и наиболее характерных его симптомов.

### Результаты и методы исследования

Настоящее исследование проводилось на базе гинекологического отделения клиник СамГМУ. Нами были проанализированы истории болезни 84 женщин, которым проводилась эмболизация маточных артерий за период с апреля 2011 по апрель 2012г. Средний возраст исследуемых пациенток составил  $42 \pm 0,79$  года. 65% (55) пациенток до операции беспокоили обильные болезненные менструации, по типу менометроррагий. 23% (19) пациенток отмечали выраженный болевой синдром внизу живота и в пояснице, 12% (10) предъявляли жалобы на нарушения функции соседних органов (учащенное мочеиспускание, или, наоборот задержку мочи). В 83% (70) случаев имело место интерстициальное или интерстициально-субсерозное расположение узлов. У 76% (53) женщин этой группы, миома матки была множественной, у 24% (17) пациенток миома матки носила единичный характер. У 17% (14) исследуемых женщин узлы располагались субмукозно.

Всем пациенткам эмболизация маточных артерий проводилась под местной анестезией. Доступ к маточным артериям осуществлялся посредством пункции правой бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера. В качестве эмболизата использовались микроэмболы 700-1000 Нм PVA (COOK, США). Средняя продолжительность операции составила  $45 \pm 0,9$  мин. Для статистического анализа полученных результатов использовался метод вариационной статистики Фишер-Стьюдента. Нами оценивалось общее состояние пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий, наличие жалоб, а также результаты лабораторных методов исследования, в раннем послеоперационном периоде (1-10 сутки).

Средняя продолжительность госпитализации после эмболизации маточных артерий составила 6,2 койко дня. В послеоперационном периоде все пациентки получали антибактериальную терапию препаратами цефалоспоринового ряда, инфузионную терапию, анальгетики. При этом у всех исследуемых пациенток отмечался небольшой субфебрилитет, скудные мажущие выделения из половых путей. Лишь у 6% (7) пациенток отмечалась гипертермия свыше  $38^{\circ}\text{C}$ . Болевой синдром разной степени интенсивности отмечался у 100% пациенток. В основном он имел небольшую интенсивность и легко купировался анальгетиками и спазмолитиками. Однако у 4% пациенток (3) болевой синдром в первые сутки после операции был настолько выраженным, что для его купирования потребовалось назначение наркотических анальгетиков. Продолжительность болевого синдрома была не велика и составила 3-6 дней. Кроме того, в течение первых суток после операции у 12% пациенток (10) отмечались вегетативные реакции в виде тошноты, у 3 женщин, сопровождаемой рвотой 1-3 раза в сутки. Данная симптоматика легко купировалась назначением метоклопромида и инфузионной терапией.

У 1 пациентки с крупным быстрорастущим интерстициальным миоматозным узлом, диаметром  $11 \times 8,2 \times 11$  см, и исходной хронической постгеморрагической анемией средней степени тяжести, на 6 сутки после эмболизации маточных артерий развилось массивное маточное кровотечение, что привело к субтотальной гистерэктомии без придатков (общая кровопотеря составила 900 мл). Больная была выписана на 8 сутки после гистерэктомии в удовлетворительном состоянии.

При оценке результатов лабораторных анализов в общем анализе крови показатели лейкоцитоза варьировали от  $11,8$  до  $36 \times 10^9$  л, отмечалось также повышение СОЭ в среднем до  $27 \pm 8$  ммч, при оценке результатов биохимического анализа крови значительных изменений выявлено не было.

### Заключение

Таким образом, у 100% пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий, в раннем послеоперационном периоде встречались различные проявления постэмболизационного синдрома. Однако, в целом ранний послеоперационный период, протекал у исследуемой группы благоприятно, серьезные осложнения, потребовавшие экстренного хирургического вмешательства и гемотрансфузии отмечались лишь у 1 из 84 исследуемых пациенток.

### Литература

1. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Новый принцип лечения миомы матки. Москва, 2006.
2. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М: МИА, 2006.

3. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики). М: МИА, 2003.
4. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Краснова И.А., Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий при миоме матки как альтернатива хирургическому лечению // Международный медицинский журнал. 2005. №1. С.74-79.

Сергеева О.Н., Сидорова Л.Д.

**Совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при трубно-перитонеальном бесплодии***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС***Ключевые слова:** трубно-перитонеальное бесплодие

Основными причинами развития трубно-перитонеального бесплодия являются острые и рецидивирующие хронические заболевания органов и брюшины малого таза. Результатом этих процессов является образование перитубарных спаек и окклюзии маточных труб. Степень анатомических изменений в маточных трубах зависит от тяжести воспалительного процесса и диагностируется у 6%-38% пациенток, поражение тазовой брюшины происходит чаще, до 68%.

Воспалительный процесс является полисистемным заболеванием. В патологический процесс вовлекаются иммунная симпатoadrenalовая, эндокринная система, а продукты, образующиеся в очаге воспаления ведут к деструкции ткани, влияют на систему гемостаза (Серов В.Н. 2010г.). Основным триггером запуска и последующего каскада патологических локальных и иммунных реакций являются инфекционные агенты, условно-патогенные бактерии, хламидии, вирусы и др. Они индуцируют ряд локальных цитокиновых реакций, вызывая вторичную иммуноагрессию (Демидов Е.М., 2009).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток, находившихся под наблюдением по поводу трубно-перитонеального бесплодия. Для анализа анализов фактора риска развития трубно-перитонеального бесплодия были получены данные о соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезах в двух альтернативных группах. В первую группу вошли 164 пациентки с установленным диагнозом трубно-перитонеального бесплодия, которое возникло на фоне хронического рецидивирующего процесса. Вторую группу составили 30 пациенток без клинических признаков воспалительного процесса половых органов.

У пациенток обеих групп носительство урогенитальной инфекции с помощью серологических и иммунологических тестов. Проведены общеклинические исследования, изучение микробиоценоза влагалища, проведена оценка и своевременность терапии острого процесса.

При анализе выявлены частые инфекционные заболевания в обеих группах, которые значительно превышают популяционные данные. Гинекологический анамнез также отягощен инфекционными заболеваниями, такими как эктопия шейки матки – 29,7%, хронический сальпингоофорит – 17,3%, кольпит – 84,4%. У всех женщин первой группы обнаружены антихламидийные антитела, из них в высоких титрах (1:64, 1:28, 1:512, 1:1024) у 29 % пациенток, во второй группе высокие титры обнаружены лишь у 3,3% пациенток. В основной группе дисбиотические изменения во влагалище выявлены у каждой второй пациентки, которые свидетельствуют о нарушении защитных механизмов от инфекции.

В основной группе в три раза чаще (первая группа – 9,9%, вторая – 3,3%) развился кандидоз, что, связанно с многократными курсами антибиотикотерапии при рецидивирующем воспалительном процессе за счет супрессорного действия на иммунную систему. Наряду с дисбиотическим процессом в основной группе преобладали герпес и герпес-вирусная инфекция: у 17,2% пациенток, ЦМВ – 15,6%.

Во второй группе во влагалищном биотипе преобладали микоплазмы и уреоплазмы(43,3%), условно-патогенные микроаргонизмы, тогда как в первой группе, где диагностировался хронический рецидивирующий процесс и бесплодие, их количество обнаружено в три раза меньше. Нередко обнаруживалась инвазия трихомонадами в первой группе 18% и 7,8% во второй группе.

При анализе проводимой противовоспалительной терапии в остром периоде установлено, что терапия проводилась запоздало, подбор антибиотиков был неадекватен, иммунокорректоры назначались без данных о состоянии иммунитета.

Таким образом, анализ показал, что пациентки обеих групп имели исходно высокий инфекционный индекс, который способствует снижению инфекционной защиты и появлению бактерий несвойственных данному биотипу, в связи с чем включаются необратимые изменения в соответствующем звене микробиологической системы. Несвоевременное и неадекватное лечение приводит к снижению иммунной защиты и развитию хронического воспалительного процесса. В связи с этим особую актуальность приобретает раннее назначение и адекватный подбор антибактериальной терапии. Наиболее эффективным в лечении острого воспалительного процесса явился фромилд, за счет его способности активировать фагоцитарно-макрофагальную систему. При сочетании с ципрофлоксацином достигался наибольший эффект в лечении супружеских пар.

## Осложнения при проведении токолиза в 22–27 недель беременности

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

**Ключевые слова:** беременность, токолитическая терапия

### Актуальность

Проведение токолитической терапии в условиях угрожающих ранних преждевременных родов требует от практического врача выполнения нескольких обязательных условий. Современная законодательная база, обязывающая врача проводить лечение согласно действующих на территории РФ инструкций, ставит действия профессионала в достаточно узкие рамки. На территории РФ единственно приемлемым токолитиком, получившим лицензию, признан до настоящего времени лишь гинипрал, имеющий достаточно много побочных эффектов на мать и плод [1-4, 17, 21, 22, 25, 26]. Применение других средств, признанных мировыми рекомендациями «золотыми стандартами» [6, 7, 8, 15, 16] в условиях ОМС носит подчас полулегальный характер. Приведенные зарубежными исследователями данные свидетельствуют о максимальном количестве осложнений для матери и плода именно при токолизе гексоприналином [9, 20, 23]. В тоже время средняя доказательная возможность пролонгирования беременности при использовании этого препарата составляет около 48 часов [11, 14]. При назначении нифедипина и индометацина отмечено пролонгирование беременности до 7 суток при значительном снижении побочных эффектов как для матери, так и для плода [10, 12, 13, 16, 18, 19]. Вводимый на территории РФ протокол «Преждевременные роды» предусматривает возможность применения с целью токолиза использование всех трех вышеуказанных препаратов [2]. Магния сульфат не рекомендован исследователями для пролонгирования беременности ввиду отсутствия доказательной базы его эффекта по сравнению с плацебо [12, 24].

Следует отметить, что современные токолитические препараты должны не только надежно пролонгировать беременность, но и обладать способностью восстанавливать нарушенный фетоплацентарный кровоток, осуществлять протекцию состояния плода, а также иметь минимизированный риск развития нежелательных побочных действий и существенно снижать риск преждевременных родов. При выборе препарата необходим персонализированный подход, особенно когда речь идет о «классовых» или индивидуальных преимуществах препаратов по влиянию на механизмы преждевременного прерывания беременности. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе редко описывается фактическое негативное побочное влияние различных групп препаратов. Важно также отметить, что фармакотерапия преждевременных родов должна быть не только эффективной, но и фармакоэкономически выгодной, поскольку рождение недоношенного ребенка является экономически затратным заболеванием.

**Цель исследования:** изучить частоту побочных влияний гинипрала, нифедипина и индометацина (FDA группа C), а также провести сравнительный анализ стоимости курсового применения изучаемых препаратов.

### Материалы и методы

Изучались жалобы беременных при проведении лечения, показатели гемодинамики, ЭКГ, КТГ, УЗИ с доплерометрией. Клинико-лабораторное исследование пациенток проводили согласно существующего стандарта. Критерии включения в исследование: начинающиеся преждевременные роды в 22 - 28 недели, одноплодная беременность, целые околоплодные воды, отсутствие признаков хориоамнионита, стабильное состояние матери и плода, окончание курса лечения. Критерии исключения: многоплодие, рубец на матке, хирургическая коррекция несостоятельности шейки матки, многоводие, маловодие, нарушение кровотока плода по данным доплерометрии II–III степени, маловесный к сроку гестации плод. В качестве метода фармакоэкономического анализа использовался метод соотношения «затраты – эффективность». Соотношение «затраты-эффективность» рассчитывалось по формуле:  $ceR = c/ef$ , где  $ceR$  – коэффициент эффективности затрат;  $c$  – стоимость курсового применения препаратов;  $ef$  – эффективность лечения. Для проведения фармакоэкономического анализа были использованы цены на лекарственные препараты, которые были взяты на 16.05.2012 в аптеках г. Саратова. Статистическая обработка производилась на компьютере Pentium IV по программе «MeD\_Stat».

Исследование проведено у 160 беременных принимавших гинипрал (1 группа), 156 женщин – нифедипин (2 группа), 152 – индометацин. Средний возраст беременных 1 группы составил  $29,2 \pm 2,6$  лет, 2 группы  $27,7 \pm 2,9$  лет, 3 группы  $30,1 \pm 2,1$  года.

### Результаты

1 группа беременных (160 женщин) до применения препарата не имела в анамнезе указаний на проявления тахикардии, изменения цифр АД, нарушения толерантности к глюкозе. При токолизе в первые сутки ни одной женщине не удалось достичь рекомендуемых протоколом «Преждевременные роды» доз (8 таблеток в сутки – 4000 мкг) ввиду появления выраженной тахикардии, тремора. Средняя суточная дозировка гинипрала составила 1510 мкг, курсовая – 4520 мкг. Расчетная стоимость курса гинипрала составила 230 рублей.

Побочные эффекты на протяжении лечения гексоприналином распределились следующим образом (таблица 1). Чаще всего пациентки отмечали появление тремора рук ( $p < 0,001$ ), ощущение сердцебиения ( $p < 0,001$ ) и появление запоров ( $p < 0,05$ ). При объективном исследовании отмечалась медикаментозная тахикардия ( $p < 0,01$ ), гипергликемия ( $p < 0,01$ ). Учитывая короткий курс лечения после отмены препарата вышеуказанные изменения самостоятельно купировались.

Пациентки во второй группе, принимавшие нифедипин, в анамнезе имели указание на периодическое повышение АД до наступления беременности, изменение толерантности к глюкозе, пиелонефрит. Препарат не назначался при низком АД. Во второй группе беременных, принимавших нифедипин (156 беременных) суточная дозировка препарата составила 30 мг, курсовая 90 мг. Расчетная стоимость курса препарата составила 10 рублей.

Побочные эффекты на протяжении лечения нифедипином выявлены следующие (таблица 2). Наиболее часто отмечена умеренная тахикардия ( $p < 0,01$ ), однако жалоб при этом на ощущение сердцебиения или кардиалгию не было. У ряда беременных при динамическом измерении АД отмечено его снижение ( $p < 0,01$ ) до 90/60 мм рт ст без каких-либо субъективных жалоб, что

связано с соблюдением на протяжении всего курса лечение (3 дня) строго постельного режима. После отмены препарата произошло нормализация АД. В целом препарат субъективно переносился беременными лучше, так как вызывал меньше неприятных ощущений.

**Таблица 1. Выявленные побочные эффекты гинипрала**

	Абс.	%
Ощущение сердцебиения	114	71,3
Тремор рук	134	88,7
Повышение частоты пульса 90 - 100 удмин	149	93,1
Повышение частоты пульса более 100 удмин	2	1,3
Нарушение ритма на ЭКГ	2	1,3
Кардиалгия	1	0,6
Повышение АД	17	10,6
Снижение АД	1	0,6
Гликемия более 6,6 мкг на тощак в венозной крови	38	23,8
Ацетонурия	19	11,9
Повышение трансаминаз	2	1,3
Ощущение более частого повышения тонуса матки	2	1,3
Пастозность ног	4	2,6
Запор	62	68,8

**Таблица 2. Выявленные побочные эффекты нифедипина**

	Абс.	%
Ощущение сердцебиения	2	1,3
Тремор рук	0	0
Повышение частоты пульса 90 - 100 удмин	31	19,9
Повышение частоты пульса более 100 удмин	0	0
Нарушение ритма на ЭКГ	0	0
Кардиалгия	0	0
Повышение АД	0	0
Снижение АД	26	16,7
Гликемия более 6,6 мкг на тощак в венозной крови	0	0
Ацетонурия	0	0
Повышение трансаминаз	1	0,6
Ощущение более частого повышения тонуса матки	1	0,6
Пастозность ног	1	0,6
Запор	0	0

**Таблица 3. Выявленные побочные эффекты индометацина**

	Абс.	%
Ощущение сердцебиения	1	0,7
Тремор рук	0	0
Повышение частоты пульса 90 - 100 удмин	3	2,0
Головокружение	18	11,9
Повышение частоты пульса более 100 удмин	0	0
Нарушение ритма на ЭКГ	0	0
Кардиалгия	0	0
Повышение АД	0	0
Снижение АД	9	6,0
Гликемия более 6,6 мкг натощак в венозной крови	0	0
Ацетонурия	0	0
Повышение трансаминаз	0	0
Тошнота	2	1,4
Рвота	0	9
Ощущение более частого повышения тонуса матки	1	0,7
Пастозность ног	0	0
Гематурия	0	0
Запор	0	0
Кровоизлияния	0	0
Диарея	11	7,2

В третьей группе беременных, принимавших свечи с индометацином (152 человека) суточная доза препарата составила 200 – 100 мг, курсовая 300 – 600 мг. Расчетная стоимость курса препарата составила 60 рублей. Препарат преимущественно назначали беременным с тенденцией к гипотонии, тахикардии, аритмии. Критерием исключения составляли состояния высокого риска по генитальному или экстрагенитальному кровотечению.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты на протяжении лечения индометацином выявлены следующие (таблица 3). Отмечены головокружение (в том числе и при горизонтальном положении тела) ( $p < 0,01$ ) и послабление стула ( $p < 0,01$ ).

Однако при проведении лечения, не смотря на то, что во всех случаях беременность была пролонгирована, беременные, принимавшие гинипрал, чувствовали более частое удовлетворение ( $p < 0,01$ ), связывая его с ожидаемым внутривенным капельным введением средства.

#### Выводы

Таким образом, при проведении токолитической терапии установлено, что наибольшая стоимость курса токолитической терапии представлена гинипралом. Этот же препарат имеет наиболее часто встречающиеся побочные эффекты со стороны нервной и сердечно – сосудистой систем. Нифедипин и индометацин, не имеющие в инструкции показание к применению угрожающие преждевременные роды, эффективны не менее чем гексоприналин, курс терапии этими препаратами в 23 и 4 раза соответственно дешевле, чем гинипрала. При применении нифедипина не отмечена выраженная тахикардия. У каждой 6 женщины отмечена бессимптомная гипотония, не причинявшая беременным неудобств, ввиду соблюдения постельного режима на период лечения. При назначении индометацина выявлены головокружение и послабление стула, которые могут быть могут быть значимыми факторами смены препарата токолиза.

В условиях ОМС необходимо следовать рекомендуемым схемам доказательной базы научных данных и основным препаратом токолитического плана считать нифедипин, как препарат удовлетворяющий основным требованиям терапии: стоимость, эффективность, минимальное значимое побочное влияние.

#### Литература

1. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов: в 3 т. – М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003.-Т.1.- 448 с.
2. Клинические акушерские протоколы, ИЗС/Проект «Мать и дитя», М., 2009. 160с
3. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок.- ГЭОТАР- Медиа. 2006.- 449 с.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практических врачей.-М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.-536 с.
5. Aotayanonth, S. Betamimetics for inhibiting preterm labour / S. Aotayanonth [et al.] // Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD004352.
6. Blea, C. W. Effect of nifedipine on fetal and maternal hemodynamics and blood gases in the pregnant ewe / C. W. Blea [et al.] // Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 922–930.
7. Caritis SN. Metaanalysis and labor inhibition therapy. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 95-96.
8. Duley, L. M. M. Tocolytic drugs for women in preterm labour / L. M. M. Duley // RCOG green top clinical guidelines. – L. : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2002.
9. Epstein, M. F. Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy /M.F. Epstein, E. Nicholls, P. G. Stubblefield // Journal of Pediatrics 1979; 94 (3): 449-453.
10. Gaunekar N.N., Crowther C.A. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour // Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (3): CD004071 [DOI:0.1002/14651858.CD004071.pub2].
11. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obset Gynecol 2009; 113: 585-94.
12. Haas DM, Kirkpatrick PR, McIntosh JJ, Caldwell DM. Assessing the quality of the evidence for preterm labor tocolysis trials. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25: 1646 -52.
13. King J.F. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour / J. F. King [et al.] // Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD002255.
14. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, for the Neonatal Survival Steering Team. Four Lees, C. C. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study / C. C. Lees [et al.] // Obstet Gynecol 1999; 94: 403–408.
15. Lyell D.J., Pullen K.M., Mannan J., et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial //Obstet Gynecol 2008; 112: 1221-1226.
16. Loe S.M. , Sanchez - Ramos L., Kaunitz A.M. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta - analysis . //Obstet Gynecol 2005; 106: 173–179.
17. Mandach, U. Zum Abbau von Fenoterol beim Friihgeborenen. Abstract 2591 /U. Mandach, R. Huch, A. Huch // Berichte Gynakologie und Geburtshilfe 1988. – № 125. – P. 705.
18. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 467-473.
19. Papatsonis D.N. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labour / D. N. Papatsonis [et al.] // Am J Ther 2007; 14: 346–350.
20. Ratko Mahjevic. Ritodrine in oral maintaince of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial / Ratko Mahjevic, Ozren Grgic, Oliver Vasilj // Croatian medical journal 2006; 47(1): 25–31.
21. Rath W. Nebenwirkungen der Beta-2-Sympathikomimetika beim Kind / W. Rath // Tokolyse mit Betastimulaloren,Thieme. – Stuttgart, 1983. – P. 105–125.
22. Smith G. Ritodrine in oral maintaince of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial / G. Smith, Ozren Grgic, Oliver Vasilj // Croatian medical journal 2006; 47(1): 25–31.
23. Tan T.C. Tocolytic treatment for the management of preterm labour; a systematic review / T.C. Tan, K. Devendra, L.K. Tan, H.K. Tan // Singapore Med J 2006; 47(5): 361.
24. Wischnik A. Zum Einfluss der Komedikation mit Magnesiumsulfat bei Beiamimetisc her Tokolyse ouf Parameter des Salz-Wasserhaushalts / A. Wischnik [et al.] // Zeitschrift Fur Geburtshilfe und Perinatologie 1990; 194: 40–45.
25. Weidinger H. Betamimetika in Kombination mit Magnesiumsulfat zur Tokolyse / H. Weidinger // Neueste Ergebnisse uber Betamimetika. – Steinkopff Verlag, Darmstadt,1985. – P. 105–110.
26. Xiaomao, Li. Ritodrine in the treatment of preterm labour: a meta-analysis /Li Xiaomao, Yu Zhang, Shi Zhongjie // The Indian journal of medical research 2005; 121 (2): 120-127.

Столярова У.В., Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф.

**Сравнительная характеристика антигестагенов и агонистов гонадотропин-релизинг гормонов при наружном генитальном эндометриозе**

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, антигестаген, агонист гонадотропин-релизинг гормонов

Наружный генитальный эндометриоз одна из наиболее актуальных проблем в гинекологии. Частота наружного генитального эндометриоза составляет до 10-15% в общей популяции, 25-30% - у женщин с бесплодием и 80% - у больных с синдромом хронических тазовых болей (Ищенко А.И., Кудрина Е.А., 2003). Несмотря на многочисленность исследований этиология, патогенез и лечение данного заболевания продолжают оставаться предметом научных дискуссий.

Оптимальным, на сегодняшний день, является комплексное лечение наружного генитального эндометриоза – сочетание хирургической и медикаментозной терапии (Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998). Наиболее широко среди медикаментозных препаратов в составе комплексного лечения наружного генитального эндометриоза используются агонисты гонадотропин-релизинг гормонов (агонисты ГнРГ) (В.П. Баскаков, 1990; Л.В. Адамян, 1990; В.И. Кулаков, 1992).

**Цель исследования:** Сравнить эффективность лечения и качества жизни у больных с наружным генитальным эндометриозом в репродуктивном возрасте при использовании агонистов ГТ-РГ и антигестагенов.

В исследование были включены 120 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст  $32,3 \pm 0,2$  года) с наружным генитальным эндометриозом, находившихся на обследовании и оперативном лечении в гинекологических отделениях МУЗ «Перинатальный центр» с 2010 по 2012 гг.

Все пациентки были разделены на три группы, которые были сопоставимы по возрасту, предъявляемым жалобам, локализации наружного генитального эндометриоза, характеру выполненных оперативных вмешательств.

Показания для оперативного лечения в большинстве случаев были сочетанными: болевой синдром, длительное бесплодие, многочисленные попытки консервативного лечения.

Пациенткам I и II групп первым этапом лечения была произведена органосохраняющая операция лапароскопическим доступом с дальнейшей адъювантной терапией в течение трех месяцев.

Третья группа – группа контроля состояла из 52 пациентки, прооперированные по поводу наружного генитального эндометриоза, без дальнейшей медикаментозной терапии.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование – изучались анамнез заболевания, жалобы пациенток с оценкой гинекологического статуса.

Для оценки выраженности болевого синдрома (до, во время и после лечения) использовалось определение значений болевого индекса (БИ) по классификации Mac Lavery C.M., Shaw R.W. (1995), которая выделяет три степени выраженности болевого индекса (по сумме баллов): легкая - до 3 баллов; средняя степень – 4-6 баллов; тяжелая степень – 7-9 баллов.

Качество жизни пациенток оценивали при помощи общего опросника SF-36 (Health Status Survey).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в процессе обследования всем пациенткам перед назначением хирургического этапа лечения и через 3, 6, 12 месяцев после комбинированной терапии.

Морфологические методы. Всем пациенткам исследуемых групп было проведено гистологическое исследование удаленных эндометриозидных гетеротопий.

Согласно нашим данным наружный генитальный эндометриоз в 2010 г. отмечался у 11,6% женщин, подвергшихся оперативному лечению по поводу гинекологических заболеваний. В период с 2011 по 2012 гг. отмечалась тенденция к возрастанию частоты данной патологии в среднем в 1,5 раза.

Все пациентки на момент поступления предъявляли те или иные жалобы, длительность которых составила в среднем  $3,2 \pm 0,2$  года. Основными жалобами в трех группах пациенток были боли у 62 (51,6%) женщин (диспаруения, хронические тазовые боли). Первичное бесплодие встречалось у 10 женщин (8,3%), вторичное - у 23 женщин (19,1%). Средняя длительность бесплодия составила  $4,3 \pm 0,2$  года. Нарушение менструального цикла отмечалось у 42 (35%) пациенток

Анализ клинической эффективности адъювантной терапии мифепристонем наружного генитального эндометриоза, показал его высокую эффективность по отношению к частоте болевого синдрома (81,5%), восстановлению репродуктивной функции (38,4%), уменьшению числа рецидивов заболевания на начальных стадиях заболевания (I-II ст.), а при распространении процесса клинически более эффективным явился препарат «Люкрин-Депо» В группе пациенток, принимавших мифепристон, первое зачатие было зафиксировано во время второго- третьего менструального цикла после отмены препарата. У пациенток принимавших агонисты ГТ-РГ, беременность наступила не ранее, чем через 5 менструальных циклов после прекращения приема препарата.

Качество жизни у пациенток, получавших комбинированную терапию, через один год после окончания лечения значительно выше, по сравнению с пациентками, перенесших только оперативное вмешательство.

Таким образом, мифепристон по клинической эффективности сравним с Люкрином - Депо в составе комбинированного лечения, на начальных стадиях заболевания (I-II ст.), однако выраженность побочных эффектов антигестагена в 4,5 раза ниже, чем у агонистов ГнРГ, где тяжесть побочных эффектов связана с развитием гипострогенемии. Поэтому при начальных стадиях заболевания с успехом можно применять мифепристон, а при распространении процесса предпочтение следует отдавать Люкрину-депо (клинически более эффективен).

При исследовании качества жизни у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, было выявлено 3 основных специфических параметра шкалы: болевой синдром (БС), эмоциональное состояние (ЭС), бесплодие (Б), которые оценивались во всех трех группах. По шкале БС данные показатели значительно выше при приеме препарата «Люкрин-Депо», однако эмоциональное состояние было выше при приеме Мифепристона. Самооценка качества жизни (СКЖ), физическая

работоспособность (ФР), социальная роль (СР) были примерно одинаковы в группах, где проводилась медикаментозная терапия, а в группе без консервативной терапии были ниже.

**Выводы:**

1. За последние 3 года в клинике МУЗ «Перинатальный центр» с 2010 по 2012 годы частота наружного генитального эндометриоза увеличилась с 11,6% в 2010 г. до 22,6% в 2012 г.

2. На современном этапе особенностью клинических проявлений наружного генитального эндометриоза является: молодой возраст женщин от 30 до 35 лет (87,7%); наличие выраженного болевого синдрома (51,6%), бесплодие у 27,4% пациенток.

3. Клинически обоснованно проведение адъювантной терапии у женщин с наружным генитальным эндометриозом, что на 63,4% повышает эффективность лечения при использовании мифепристона, а при лечении Люкрин-Депо - на 71,2%.

4. Мифепристон по клинической эффективности в качестве адъювантной терапии наружного генитального эндометриоза сходен с препаратом Люкрин-Депо на начальных стадиях заболевания, при распространении процесса предпочтение следует отдавать агонистам ГТ-РГ (клинически более эффективен). Частота и выраженность побочных эффектов значительно ниже при лечении антигестагеном (16,7%), чем агонистами гонадотропин – рилизинг гормонов (73,4%), у этих больных тяжесть побочных эффектов связана с гипоэстрогенным состоянием.

6. У женщин с наружным генитальным эндометриозом при оценке качества жизни выявлены 3 специфических параметра: болевой синдром (26,4 балла), эмоциональное состояние (20,6 баллов). При применении адъювантной терапии улучшается качество жизни, что связано с уменьшением параметров БС (болевого синдром) до 11,7 баллов, ЭС (эмоциональное состояние) до 6,7 баллов.

**Литература**

1. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз. Диагностика и лечение. – М. «ГОЭТАР-М», 2003, С. 18-19
2. Л. В. Адамян, В. И. Кулаков – Эндометриозы. Издательство: Медицина, 2006, С. 112-116
3. Баскаков В.П. – Клиника и лечение эндометриоза, Издательство: Медицина, 1990, С.53-55.

**Трансммиттеры при синдроме менопаузы у женщин и варианты альтернативной терапии***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС***Ключевые слова:** менопауза, трансмиттеры, альтернативная терапия

Мозг реагирует на понижение овариальных гормонов, резерва фолликулов, ингибина –  $\beta$  в менопаузе. Изменения уровней и фракций гормонов, плотности рецепторов меняют feedback связи гонад с гипофизом, пептидными нейронами гипоталамуса, ранее ритмично освобождавшими GnRH из аркуатных зон, при участии 5 генов, трансмиттеров, в их числе, норадреналин (НА), дофамин (ДА), серотонин (5HT) [1-4]. В регуляции участвуют, так же:  $\beta$  - эндорфины, энкефалины, лептин, нейропептид Y, грелин, CRH, ГАМК, гистамин, глутамат. Предложенные экспертами EMAS [5] гормоны для лечения симптомов менопаузы, не эффективны у 20% женщин, что объясняется трансмиттерами.

Приливы – частый предшественник менопаузы, симптом повышения НА и снижения 5HT в тепловой зоне преоптической области, зависит от амплитуды флюктуаций не только эстрадиола, но и тиреоидных гормонов, адреналина, цитокинов, встречается при действии кломифена,  $\alpha$ -адреноблокаторов, тиреоидных, кортикоидных болезнях, эпилепсии, беременности. Нарушение теплоотдачи при удалении гонад [6, 7] появляется примерно у 90%, а при инволюции только у 50% женщин, часто предшествует нейропсихическим расстройствам. Тепловая зона всегда реагирует на изменения функции пептидной из-за опосредованной гормонами связи, под названием «базальная температура», которая ранее тестировала половой цикл и овуляцию. При приливах, вместе с моноаминами меняется «установочная точка» в тепловой зоне, что воспринимается механизмом терморегуляции как повышение температуры и активирует теплоотдачу со сменой кровотока, эпизодами тахикардии, потоотделением. При ночном приливе женщина просыпается от проливного пота, инициированном моноаминами зон, влиявшими ранее на овуляцию, пульс GnRH, цикл. Ни одна из трех теорий приливов (трансмиттерная, каннабиноидная, вегетативная) не объясняет причины их отсутствия у 10-50% женщин. 20% женщин с тяжелыми приливами прибегают к лечению ЗГТ с эффективностью 75%, но 20-30% резистентные к гормонам. Отмена ЗГТ симптом утяжеляет и даже его провоцирует у больных дисгенезией гонад. Схожая с абстиненцией зависимость от ЗГТ послужила основанием для появления каннабиноидной теории их происхождения. При легких формах прием гормонов избегают. Есть данные EMAS [7, 8] об умеренной (40-60%) эффективности купирования приливов жара  $\alpha$  - адренергическими агонистами, антиконвульсантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина,  $\beta$  - аланином. В тепловом ядре, среди ГАМК, ДА,  $\alpha$ -адренергических, различают рецепторы к глицину,  $\beta$  - аланину, таурину, что объясняет 70% эффект клималанина при приливах. Важно, что гипоовариальным приливам [9-13] сопутствуют снижения 5HT, повышения НА и изменения рецепции в преоптической области, а  $\alpha$  - адреноблокаторы стимулируют приливы без изменений уровня гормонов.

Нейропсихические расстройства (НПР) при удалении гонад имеются у 70%, а при инволюции – у 30% женщин, обычно следуют за приливами, сопутствуют им, иногда предшествуют более тяжелой патологии – депрессии. Формируются НПР и депрессии [14, 15] при участии моноаминов зон: преоптических, лимбических, миндалин. Зоны связаны пучками нейронов круга Пайпетца (1937), по которому психические стимулы приходят к преоптическим центрам: сексуальным (GnRH), тепловым и мозаично размещенным вегетативным. Стимулы лимбических отделов и миндалин через преоптические и другие зоны влияют дофамином на систему репродукции, адаптируя ее к средовым воздействиям вплоть до аменорей и психогенных ановуляций. В менопаузе, последовательное снижение всех типов рецепторов: прогестерона, эстрогенов, нейростероидов снижает стимулирующие эффекты гормонов, но не причиняет особого дискомфорта психике, при отсутствии приливов. Приливам сопутствуют изменения преоптических [16-19] моноаминов, а при НПР и депрессиях меняется нейрохимическая среда других зон. Позитивное и негативное влияние миндалин на реализацию стимулов психики в менопаузе зависит от типа моноамина: НА, ДА, 5HT, степени раздражения зон эмоций, мотиваций, удовольствия, неудовольствия, объединенных в системы награды и наказания. Моноамины в миндалинах, лимбической системе и преоптических зонах меняются больше при сочетании экзо и эндогенных воздействий, что доказано на кастрированных животных стрессами. НПР проявляются негативной окраской эмоций, утомляемостью, раздражительностью, плаксивостью, тревожностью и нарушениями трудоспособности, поведенческих реакций, сна, которые объясняют неврозом (МКБ 10, F48.848.8). НПР редки, но в менопаузе длительностью около 5 лет эпизоды выявляются у 78% женщин, сочетаются с приливами, особенно при удалении гонад. Нефармакологические и негормональные способы лечения НПР [18-20], их лабильность указывают на их зависимость от трансмиссии, меняющейся из-за психосоциальных и, возможно, гормональных факторов. НПР в 30-40% осложняются [19, 21] депрессией, а в 5-10% требуют помощи психиатра. Индуцированные гормонами депрессии, как и НПР, обостряются психосоциальными, биологическими факторами, имеют стертые формы с невротическими, вегетативными, соматизированными расстройствами. Их лечат ЗГТ и подбором антидепрессантов, базируясь на 30 летней теории трансмиттеров, ключевой [21] в развитии депрессий с дефицитом 5HT, дисрегуляцией НА системы, нарушением баланса 5HT и НА и взаимодействия с мелатонином, ГАМК и системой кининов. Важно, что самые тяжелые эмоциональные и психические проявления МС возникают на фоне невротических расстройств, на которые наслаивается хирургическая менопауза. Тремя Нобелевскими лауреатами 2000 году [22] было доказано, что психические реакции зависят от «малых систем нейронов», «медленной синаптической передачи» и электрохимических механизмов возбуждения, торможения, генерации, проведения, интеграции нервных импульсов. Ключевая роль в механизмах принадлежит трансмиттерам, в том числе моноаминам, влияющим на базовые характеристики психики и эмоции путем изменения внутренней среды специализированных зон. Причинно-следственные связи отдельных показателей мозга с конкретными психическими процессами условны и относительны, но приливы, НПР и последующие депрессии в менопаузе литература связывает именно с моноаминами, которые модулируются, потенцируются, меняются в самоорганизующемся механизме ЦНС на фоне снижения там рецепторов гормонов.

Таким образом, механизм приливов зависит от амплитуды гормональных модуляций, на которые часто, больше или меньше, реагируют моноамины тепловых нейронов преоптических зон. НПР зависят от изменений трансмиссии моноаминов, ионов, энзимов и рецепции гормонов зон, связанных эмоциональным кругом Пайпетца. Трансмиссия причастна к отсутствию синдрома дезадаптации (МС) у одних, появлению и исчезновению его симптомов у других, иногда резистентных к лечению гормонами

женщин, которым нужен дополнительный подбор нейроактивных препаратов [23] и иных воздействий. Трудности изучения межнейронных связей *in vivo* будут преодолены планируемыми генетическими исследованиями.

#### Литература

1. Сметник В.П. Медицина климактерия. М. 2006. С-847.
2. Разыграев В.А., Керкешко Г.О. и др. Пути циркадианного контроля продукции гонадотропин-рилизинг-гормона // Ж. акуш. и женских болезней. 2011. N 2. С. 88-98.
3. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005;51:8–14.
4. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Показатели модулирующего влияния половых стероидов на ультраструктурные характеристики нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга // Цитология. 2006. Т. 48. № 12. С. 971-979.
5. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study // *Maturitas* 2006. Vol. 55. P. 1–4.
6. Манушарова Р. А. Синдром постовариэктомии // Лечащий врач. 2004. N 05/04. С. 20-28.
7. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Рекомендации выработаны на заседании Экспертной Рабочей группой 16-17 февраля 2004 г. (Люцерн, Швейцария) // *Climacteric*. 2004. Vol. 7. P. 210-216.
8. Freedman R., Norton D., Woodward S., Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1995. Vol. 80. Iss. 8. P. 2354-2358.
9. Freedman R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 181. Iss. 1. P. 66-70.
10. Freedman R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes // *Semin. Reprod. Med.* 2005. Vol. 23. Iss. 2. P. 117-125.
11. Freedman R., Norton D., Woodward S., Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1995. Vol. 80. Iss. 8. P. 2354-2358.
12. Gonzales G., Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels // *Maturitas*. 1993. Vol. 17. Iss. 1. P. 23-29.
13. Richardson T.A., Robinson R.D. Менопауза и депрессия: обзор психологических изменений и нейробиология половых стероидов в менопаузе // *Prim Care Update Ob. Gyns.* 2000. Vol. 7. P. 215-223.
14. Каменецкая Г.Я., Краснов В.Н., Юренева С.В. Психотерапия и ЗГТ при депрессивных нарушениях у пациентов с синдромом постовариэктомии // *Климактерий*. 2001. № 3. С.10.
15. Лапа Г.Б. Тройные ингибиторы моноаминовых транспортеров обратного захвата: первые итоги и перспективы (обзор) // *Ж. Химико-фармацевтический* 2011. N 6. С.3-9.
16. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Половые стероиды и моноамины в системе нейроэндокринной регуляции функции миндалевидного комплекса мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011. № 5. С. 483-491.
17. Федотова Ю.О. Влияние 8-OH-DPAT на депрессивное поведение и обмен моноаминов в гиппокампе овариозэктомизированных крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006. Т. 69. № 1. С. 12-17.
18. Briley M., Stahl S.M., Moret Ch., Grady M.M. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: сравнительный анализ фармакологических свойств, клинической эффективности и переносимости (реферат) часть 1 // *Психические расстройства в общей медицине*. 2007. N 2. С.43-49.
19. Барденштейн Л.М., Торчинов А.М., Умаханова М.М. и др. Клиническая типология депрессивных расстройств у женщин в перименопаузальном периоде // *Аллергология и иммунология*. 2005. Т.6. №2. С. 269–275.
20. Зайдиева Я.З. Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе // *Южно-Российский медицинский журнал*. 2003. №2. С. 64–70.
21. Каменецкая Г.Я., Юренева С.В. Особенности депрессивных нарушений у женщин с индуцированной менопаузой // *Климактерий*. 2003. №2. С. 4-7.
22. Kandel E.R. A new intellectual framework for psychiatry // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 55. P.457–469
23. Carroll D.G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause // *Am Fam Physician* 2006. Vol. 73. Iss. 3. P. 457-64.

ID: 2012-12-257-A-1860

Оригинальная статья

Тебелев Б.Г.

**Шкала прогноза нейропсихических расстройств в менопаузе, профилактика***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС***Резюме**

Спорность причин избирательности нейропсихических расстройств (НПР) и приливов при идентичных изменениях обмена гормонов затрудняет прогноз синдрома менопаузы (МС). В прогнозе и профилактике нуждаются все женщины, особенно при удалении яичников, с лабильной психикой, с противопоказаниями и резистентные к терапии гормонами (ЗГТ). Способы прогноза, учитывающие гормональные, социально-экономические и медико-биологические факторы громоздки и не точны. Ниже изложен обзор изменений в областях мозга причастных к механизму, прогнозу и профилактике МС.

**Ключевые слова:** менопауза, нейропсихические расстройства**Введение**

На выключение гонад в менопаузе реагируют 4000 GnRH нейронов аркуатных, преоптических, лимбических зон, где их функцию регулируют пять генов, feedback механизм гормонов и ряд трансммиттеров, среди которых норадреналин (НА), серотонин (5НТ), дофамин (ДА) [1, 2]. Следом, с высокой вероятностью возможна реакция центра отдачи тепла преоптической области, где повышение НА и снижение 5НТ генерирует у 50-90% женщин 1й симптом синдрома менопаузы (МС) – приливы [3, 4]. Позже и реже (70%) возможна реакция трансммиттеров зон лимбических и миндалин, генерирующих 2й симптом МС – НПР. Он проявляется негативной окраской эмоций, утомляемостью, раздражительностью, плаксивостью, тревожностью, нарушениями трудоспособности, поведенческих реакций, сна 48.8. Зоны объединены нейронами с 28 типами трансммиттеров эмоционального круга Пайпетца, где психика дофамином через пролактин влияет на репродуктивный цикл и получает эндокринную стимуляцию через рецепторы гормонов. Рецепторы в глубокой менопаузе, как и моноамины, снижаются, что устраняет первый и усиливает второй симптом МС. Сохраненная трансмиссия исключает лабильные симптомы МС. Механизм симптомов опосредован  $E_2$ , НА, 5НТ в синапсах зон преоптических и эмоций [5, 6]. 20% женщин с МС резистентные к ЗГТ [7]. Им подбираются медикаменты, среди которых  $\alpha$  - адренергические агонисты (клонидин), антиконвульсанты (габапентин),  $\beta$  – аланин (клималанин), SSRI (пароксетин) эффективность которых, по данным экспертов общества менопаузы EMAS [8, 9, 10], не выше 40-60% и не гарантирована.

**Материал, его классификация**

Три года наблюдались в перименопаузе 125 женщин 47-50 лет поступивших с сохраненной менструальной функцией для хирургического лечения опухолей. Материал отбирался по двум критериям. Первый - сниженный овариальный резерв и определенная готовность пептидных нейронов завершать функцию GnRH. Второй – предшествующее лечение одним из агонистов GnRH, избирательно провоцировавшие приливы при аменорее, что делило женщин, склонных и не склонных к раннему симптому МС. После обследования и психометрии проводилось оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками. Через 1-3 послеоперационных недели, по мере появления приливов – симптома нарушения отдачи тепла, проведена классификация выборки.

В группу контроля (ГК) вошли 15 (12%) женщин без приливов. Результаты их предоперационной психометрии считались оптимальными, НПР не ожидалось. В основную группу (ОГ) вошло 110 (88%) женщин с приливами – признаком изменения преоптических НА и 5НТ, где результаты психометрии считались не оптимальными из-за нарушений моноаминов, искажающих стимулы психики, и за первым ждали появления следующего симптома – НПР. Из состава ОГ выделена группа сравнения (ГС) в количестве 35 человек с онкологическим заболеванием. Их передали на второй этап лечения в онкологическую службу, учли в разработке прогноза, но исключили из профилактики. Они испытывали дефицит гормонов, травму психики диагнозом, цитостатическим лечением, что хронически меняло трансмиссию, повышало тревожность, предрасполагало к приливам, НПР и позволяло уточнить распространенности, латентные периоды симптомов МС. Остальные женщины ОГ для профилактики НПР получали Фемостон1/5 и Триттико, а ГК получала Фемостон1/5.

**Цель:** Прогнозировать и предупреждать нейропсихические расстройства в менопаузе.**Задачи:**

1. Уточнить постоянство реакций преоптических зон при выключении гонад  $\alpha$ -GnRH и при удалении, изучив повторяемость и другие характеристики приливов.
2. Найти в предоперационной психометрии характерные признаки предшествующие НПР, классифицировав результаты по начальному симптому МС - приливам.
3. Определить вероятность второго симптома МС - нейропсихических расстройств, с учетом психометрии, приливов, способов и длительности выключения гонад.
4. Оценить ошибки прогноза нормальной и осложненной менопаузы, профилактику.

**Метод прогноза НПР, тесты, обоснование**

Прогноз учитывает два зависимых от трансммиттеров критерия. Первый – различия психометрических реакций на тест предоперационной тревоги, делящие женщин на устойчивых (резистентных) и неустойчивых (сенситивных) к стрессу. Второй – различия реакции преоптических зон на тест  $\alpha$ -GnRH и удаление, делящие психометрии женщин на группы: с приливами (ОГ) и высокой вероятностью НПР, без приливов (ГК) и низкой вероятностью НПР. Учли распространенность, латентное время приливов, НПР, тренды.

### Обоснование психометрии и пробы $\alpha$ -GnRH для прогноза НПР в постменопаузе

Устойчивость психики к стрессовому тесту, зависит от активирующих и тормозящих трансммиттеров, реагирующих на дозированную нагрузку, в данном случае тревогу при ожидании операции. Нобелевские лауреаты 2000 г: П. Грингард, А. Карлссон, Э. Кандел [11] доказали, что различия простых психических реакций, зависят от «малых систем нейронов», «медленной синоптической передачи» и электрохимических механизмов возбуждения, торможения, генерации, проведения, интеграции нервных импульсов. Ключевая роль принадлежит трансммиттерам, меняющим внутреннюю среду специализированных зон и влияющим на характеристики психики и эмоции. Связи отдельных показателей мозга с психическими процессами условны и относительны, но литература связывает приливы, НПР и депрессии в менопаузе именно с моноаминами, которые модулируются, потенцируются, меняются в самоорганизующемся механизме ЦНС на фоне снижения там рецепторов гормонов. В данной работе «условность и относительность» устранялись тем, что при сохраненных гонадах психометрия проводилась на фоне большей или меньшей реакции трансммиттеров на тревогу. Распознавали трансммиттеры, ориентируясь на будущие приливы - симптом нарушения НА и 5HT в преоптических зонах, искажающих психические стимулы эмоционального круга Пайпетца. Психометрия, в конечном итоге, фиксировала межгрупповые различия биохимической активации обратимых специализированных моноаминов миндалин, гипоталамуса, лимбической системы, которые высвобождаются из пресинаптической мембраны стимулами предоперационной тревоги, сигнализируют рецептору, далее захватываются везикулами обратно, замещая накопленные ионы, или инактивируются, меняя внутреннюю среду мозга и психические реакции при тестировании.

Прогноз учитывал также прежнюю реакцию моноаминов преоптического ядра на лечебное выключение гонад  $\alpha$ -GnRH. Реакция преоптической зоны приливами у части больных на медленное снижение гормонов  $\alpha$ -GnRH выделяла группу риска по НПР. В РФ зарегистрировано 6 агонистов GnRH, используемых для лечения гормонозависимых функциональных и опухолевых доброкачественных гинекологических заболеваний.

### Психометрия, тесты, интерпретация

Психометрия проводилась психологами батареиз из 5 личностных тестов, которая позволяла в цифровом варианте оценить качества личности в условиях предоперационной тревоги. Использовались личностные вопросники Р.Б. Кеттелла (16-PF), Т. Лири (Leary T.), К. Леонгарда, САН и невербальный - «Рисунок несуществующего животного» (РНЖ). Тесты с высокой валидностью оценивали и перепроверяли степень нарушения адаптации личности к стрессу - показатель, отражающий стойкость, равновесие, удовлетворенность потребностей, сопротивляемость, при взаимодействии с окружающей средой. Учитывались факторы, отражающие нарушения управления эмоциональными процессами: тревожность, невротизм, акцентуации, фрустрации и т.д. Интерпретация и суммация результатов тестирования осуществлялась с учетом мнения психологов (Л.Н. Собчик.,1990, 2000) о том, что чем дальше от центра ортогональной системы находится характеристика свойства личности, тем более ограничены ее способности к психической адаптации, т.к. сужается выбор адаптивных средств. В то же время гармоничная, сбалансированная личность имеет большинство качеств в умеренно выраженной степени. Чем ближе к центру находятся оценки показателей, тем разнообразней оказываются наборы личностных качеств и способы адаптации (рис №1).

№1 Различия факторов психометрии групп риска по НПР (ОГ) и контроля (ГК) до операции ( $P < 0,05$ )



Рисунок 1

### Результаты

#### Характеристики приливов на последовательное выключение гонад 2 способами

Для уточнения постоянства реакций моноаминов преоптического ядра изучались повторяемость, латентный период, распространенность приливов при выключении гонад двумя последовательными способами: при терапии гинекологических заболеваний  $\alpha$ GnRH до госпитализации и при оперативном лечении. После первого лечебного выключения гонад  $\alpha$ GnRH, приливы возникли у 52 (42%) женщин через 1-1,5 месяца от начала терапии, остальные 73 (58%) за 4 месяца лечения этот симптом не заметили. Через 7-10 дней после повторного хирургического мгновенного выключения гонад, приливы начинаются у 76% тех же больных. В итоге симптом миновал только 12% прооперированных больных, в отличие от прошлого медикаментозного

выключения гонад, при котором 58% женщин приливы не ощущали. Латентное время реакции преоптических моноаминов колебалось от 7 до 30 дней при хирургическом и 30-45 дней при медикаментозном выключении гонад. Повторяемость симптома при разных темпах, но идентичных по глубине выключения гонад способах превысившая 90%, а так же отсутствие приливов у части женщин указывает на существование, помимо гормональных, других причин приливов. Приведенные цифры указывают на то, что при действии aGnRH, как и при удалении гонад не исчерпавшие ресурс пептидные клетки стимулируются feedback механизмом и моноаминами к продукции GnRH, пытаясь безуспешно восстановить гормональный гомеостаз. Полное, но различающееся темпами выключение гонад у одних и тех же больных по-разному влияет на преоптическую область. При удалении гонад преоптическая область в два раза чаще и в три раза раньше реагирует на мгновенные флюктуации гормонального триггера, что существенно увеличивает распространенность, тяжесть приливов, уменьшает их латентный период. Повторяемость симптома при двух вариантах выключения гонад позволяет думать, что у части женщин есть предрасполагающие к приливам особенности транмиттеров, которые проба aGnRH выявляет, а удаление гонад обостряет.

#### ***Психометрические предшественники нормальной менопаузы и НПР, вероятные причины***

После редукций в ГК осталось 15 (12%) женщин без приливов. Перед операцией им свойственны адекватная самооценка самочувствия, активность, хорошее настроение, сравнительно невысокая энергетика, доброжелательность, активный переход к конкретным действиям для достижения целей и устойчивость к актуальному стрессу. Для них характерны невыраженное стремление к первенству, подвижные социальные установки, проявляющиеся в смешанном и многозначном типе реагирования на фрустрации, и низкий уровень ожидания конфликта. Эти женщины легки в общении за счет высокого уровня социальной адаптации, что объясняется нейрхимической основой, на которой базируется их психическая сфера перед операцией. Пониженный уровень управления эмоциями отмечен только у 26% женщин. Причины стабильности и баланса конкретизировать трудно, есть уверенность, что у большинства женщин ГК при удалении гонад не возникнет изменений, способствующих приливам и НПР в 3 летний период.

В основной группе (ОГ) состояло 110 женщин (88%). Перед операцией сниженное управление эмоциями отмечено у 81(74%) из них. Здесь на фоне энергичности и невротизма доминируют: изменчивое (циклотимия) и/или приподнятое (гипертимия) настроение, которые сочетаются с избыточной демонстративностью (потребностью во внимании), а также комбинируются покорность (компромиссность) с признаками бунтарства (конфликтностью, эгоистичностью, самомнением, избыточным супер-эго и тенденцией к деятельности). Из этих и других, в том числе невербальных, учтенных факторов, следует противоречивый портрет женщин: излишне боязливых и беспокойных, суетливых и тревожных, раздражительных и страдающих от периодов бессонницы, с неустойчивым настроением и немотивированной активностью. У них быстро наступает истощение и усталость, снижаются энергичность, концентрация внимания, мотивация, интерес. Отмечена высокая ситуативная тревожность (интегративная величина части шкал теста Кеттелла), выявленная у 90% женщин ОГ. Психические и вегетативные показатели части таких больных перед операцией учитываются в премедикации и наркозе. У женщин ОГ ряд механизмов психологической защиты активирован больше, чем у ГК. Напряжение этих механизмов, по мнению психологов, в доклинической стадии снижает устойчивость к стрессу, повышает тревожность, в перспективе ведет к астено – невротическому синдрому, психастении, неврозу (F48.848.8), расстройствам психической адаптации, которые DSM IV выделяет в самостоятельные группы тревожных нарушений. Известно, что МС протекает тяжелее на фоне невротических расстройств. Психометрия фиксировала значительное возбуждение активирующих систем в предоперационном периоде, эта группа больше переживает за исход операции в сравнении с ГК. При интерпретации тревожности, лабильности, сниженной психической устойчивости к стрессу женщин ОГ, предположено, что их нейрхимической основой, вероятно, являются избыток активирующего НА и дефицит тормозящего 5НТ в преоптической и других областях за 1-3 недели до приливов.

Резюмируя психометрию женщин ГК перед выключением гонад, можно полагать, что их стабильная психическая адаптация и устойчивость к стрессу зависят от сбалансированной нейрхимической функции транмиттеров, включая НА и 5НТ, которые, не мешают снижению активности пептидных GnRH нейронов, не способствуют симптомам МС даже при хирургической менопаузе.

Резюмируя психическую сферу женщин ОГ с избыточной эмоциональностью, тревожностью, противоречивостью, сенситивных к стрессу можно полагать, что это признаки расстройства адаптации и факторы риска приливов, НПР, возможно, депрессий с их моноаминовым патогенезом. Признаки связаны с нарушениями транмиттеров, вероятно, именно моноаминов НА и 5НТ, и проявляются, скорее всего, только при актуальном и значимом психическом напряжении (рис №1). Изменения транмиссии преоптических зон женщин ОГ способствуют приливам, НПР при любом из вариантов выключения гонад, укорачивают латентные периоды их появления. У женщин ГС, продолжающих тревожиться за здоровье, при долечивании онкологического заболевания, латентный период НПР составил 2 месяца.

#### ***Шкала вероятности НПР. Критерии риска. Ошибки***

Шкала вероятности НПР в перименопаузе на начальном и промежуточном этапе строилась по фактическим данным 125 наблюдений ОГ и ГК, а завершалась через 3 года постменопаузы анкетированием 35 человек ГС. Хирургическое и цитостатическое лечение онкологической патологии у женщин ГС, без ЗГТ способствовало развитию в первый послеоперационный месяц тяжелых приливов у 88%, а НПР в первых 2 месяца после операции у 80% женщин. Ложноположительный прогноз составлен для 4 женщин, ложноотрицательный - для 3 женщин, правильный прогноз составлен для 80% женщин, совокупная ошибка составила 20%. Шкала НПР (рис №2), на трехлетний период, имеет 4 зоны. Повышенная вероятность НПР локализуется в первой и второй зоне, низкая вероятность – в четвертой, ошибки прогноза в третьей зоне. Вероятность НПР зависит от устойчивости к стрессу сенситивной или резистентной психики, распространенности или отсутствия приливов в периоды выключенных гонад. Точка пересечения линий рендов на шкале свидетельствует о снижении математического ожидания приливов через 5-6, а НПР через 7-8 лет, что совпадает с данными других авторов о снижении в постменопаузе моноаминов мозга и симптомов МС. Прогноз вероятности не осложненной НПР менопаузы возможен после оценки устойчивости психики к стрессу и оценки приливов при a-GnRH за 0,5 года до окончательного выключения гонад. Полиномиальные линии, моделируют сочетания психических и гормональных влияний на транмиссию (рис №2).



Рисунок 2

Критерии риска НПР:

1 *Критерий.* Отсутствие приливов при пробе а-GnRH допускает инволюцию без осложнений. Приливы при пробе свидетельствуют об умеренной вероятности 0,42 их повторения, возможности НПР, о чувствительности.

2 *Критерий.* Отсутствие приливов при хирургическом выключении яичников - редкий (12%) критерий, указывающий на малую вероятность НПР при отсутствии травм психики. Наличие приливов указывает ориентировочно на 0,76 вероятность НПР.

3 *Критерий.* Немотивированное повышение эмоциональности, тревожности, противоречивости, невротизма, лабильности (рис №1), с нарушениями сна, быстрой истощаемостью - совокупные признаки чувствительной психики к актуальному стрессу с 0,5 годовой 0,8 вероятностью возникновения НПР после снижения рецепторов гормонов в мозге.

#### Оценка профилактики НПР

15 женщин ГК получали Фемостон 1/5, содержащий 1 мг 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, 4 месяца в непрерывном режиме. Для предупреждения эффекта отмены последние 5 дней суточная доза препарата постепенно снижалась по 20-25%. На этом этапе важно было узнать, возникнут ли приливы после отмены гормонов. Приливы после медленного снижения дозы не возникли. Повторный 4-х месячный идентичный курс непрерывной терапии Фемостоном 1/5 проведен после 6-месячного межкурсового интервала. Приливы и НПР в анкетах, собранных через 2,5-3 года после операции, не отмечены большинством женщин. У 3-х человек (20%) из группы контроля ЗГТ не предотвратила НПР, хотя они там не ожидалась. 75 женщин ОГ с развившимися приливами и чувствительные к стрессу, получали в том же режиме комбинацию Фемостона 1/5 и Тразодона (Триттико) для профилактики НПР. Триттико обладает сродством с некоторыми подтипами серотониновых рецепторов и вступает с ними в антагонистические и, частично, агонистические взаимодействия, вызывает ингибирование обратного захвата серотонина и оказывает некоторое аденолитическое действие. Триттико назначался для устранения приливов и профилактики НПР в минимальной суточной дозе на ночь по 75-150 мг двумя курсами по 4 месяца с 6 месячным межкурсовым интервалом. Комбинированная курсовая профилактика позволила у 82% женщин основной группы избежать ожидаемых НПР в течение 2,5-3 послеоперационных лет. Пониженная устойчивость лабильной психики к стрессу до гормональных нарушений и отсутствие эффекта от комбинированной терапии только у 18% свидетельствует о верном направлении профилактики НПР в ОГ.

#### Выводы

1. Критерием риска НПР, связанным с моноаминами, с вероятностью 0,8 является чувствительная к стрессовому тесту психика, проявляющаяся не мотивированной тревожностью, противоречивостью, истощаемостью, сниженным управлением эмоциями.
2. Вторым предшественником, является симптом приливы, возникающий спустя 7-45 дней от момента выключения гонад, зависящий от преоптических моноаминов и гормонов. Вероятность НПР подчинена приливам при разных способах выключения гонад, начиная с 0,42 (тест а-GnRH) до 0,88 (удаление) и трендам.
3. Профилактика НПР сочетанием Фемостона 1/5 с Триттико (СИОЗС) в группе риска предотвращает ожидаемые расстройства у 82%. Профилактика в группе контроля только гормонами не эффективна у 20%, что подчеркивает роль моноаминов в МС.
4. Отсутствие профилактического эффекта у 20% и 18% женщин обеих групп указывает на необходимость подбора нейроактивных препаратов и ранней профилактики МС, не допускающей резких колебаний гормонов и трансмиссии.

#### Заключение

Различия реакций женщин при психометрии и а-GnRH, зависят от трансмиссии, а отсутствие МС в группе контроля доказывает ее стабильность, не смотря на недостатки косвенной оценки. Эпизоды НПР у женщин ОГ и ГС возможны до выключения гонад из-за лабильной психики, но их вероятность увеличивается до 0,8 при снижении гормонов и активном механизме приливов. НПР, прямо или косвенно связаны с 5НТ, поскольку курсовая терапия малыми дозами СИОЗС и гормонов устраняет уже развившиеся приливы и, одновременно, предупреждает НПР. Оба симптома зависят от предшествующей выключению гонад трансмиссии, а она от обмена ионов, медиаторов, ферментов в синапсах. Снижения модуляций гормонов завершаются МС. Шкала прогноза НПР (рис №2) зависит от психометрического профиля, приливов, способа и длительности выключения гонад. Профилактика должна быть ранней, сочетанной, курсами с подбором препаратов и понижением доз перед межкурсовыми интервалами, не допуская колебаний гормонов и трансмиттеров.

#### Литература

1. Кобозева Л.Н. Прогнозирование возникновения и особенностей течения климактерического синдрома у женщин в перименопаузальном периоде. Автореф. КМН, Барнаул, 2003, С -170.

2. Иловайская И.А. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №3. ч.1. С. 120-127.
3. Farhy L.S. Modeling of oscillations of endocrine networks with feedback // *Methods in Enzymology*. 2004. Vol. 384. P. 54-81.
4. Freedman R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 181. Iss. 1. P. 66-70.
5. Freedman R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes // *Semin Reprod Med.* 2005. Vol. 23. Iss. 2. P. 117-125.
6. Gonzales G., Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels // *Maturitas.* 1993. Vol. 17. Iss. 1. P. 23-29.
7. Richardson T.A., Robinson R.D. Менопауза и депрессия: обзор психологических изменений и нейробиология половых стероидов в менопаузе // *Prim Care Update Ob/Gyns.* 2000. Vol. 7. P. 215-223.
8. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study // *Maturitas.* 2006. Vol. 55. P. 1-4.
9. Манушарова Р. А. Синдром постовариэктомии // *Лечащий врач.* 2004 № 05/04. С. 20-28.
10. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Рекомендации выработаны на заседании Экспертной Рабочей группой 16-17 февраля 2004 г. (Люцерн, Швейцария) // *Climacteric.* 2004. Vol. 7. P. 210-216.
11. Kandel E.R. A new intellectual framework for psychiatry // *Am J Psychiatry.* 1998. Vol. 55. P. 457-469.

## Интегральная оценка системы гемостаза при постменопаузальном метаболическом синдроме

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС

### Резюме

У женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом в 93,8% отмечаются протромбогенные сдвиги, при этом в 66,2% они носят сочетанный характер, затрагивая плазменный гемостаз, антикоагулянтную и фибринолитическую системы.

**Ключевые слова:** постменопаузальный метаболический синдром, гемостаз

### Статья

По современным представлениям висцеральное ожирение и метаболический синдром (МС) характеризуются протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, что значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

Целью исследования явилось выявление особенностей состояния системы гемостаза у женщин в постменопаузе с МС.

В исследование на условиях добровольного информированного согласия было включено 65 женщин, которые составили основную группу (критерии включения: женщины в возрасте от 50 до 65 лет; постменопауза длительностью от 3 до 10 лет; наличие метаболического синдрома по критериям IDF, 2005). В качестве контрольной группы было обследовано 20 женщин, соответствующих по возрасту и длительности постменопаузы, не имеющих абдоминального ожирения и МС. Всем пациентам проводилось антропометрическое обследование (вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ); определение липидного и углеводного статуса. На автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PROO проводилось исследование коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена (по Клауссу); осуществлялось определение активности факторов VII (FVII) и VIII (FVIII) одностадийным коагуляционным методом и активности антитромбина III (АТ III) амидолитическим методом. Определение активного антигена ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) осуществлялось твердофазным иммуноферментным и иммунохромогенным методами; активности антикоагулянтной системы протеина С осуществлялось с помощью протеин С-скрининг теста. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

У женщин основной группы показатель АЧТВ определялся значимо ниже, по сравнению с контрольной группой (29,4 [28,2; 31,9] сек; 31 [29,5; 35,8] сек,  $p = 0,015$ ); уровень фибриногена в плазме крови выше по сравнению с контрольной группой (3,82 [3,31; 4,49] г/л vs 2,4 [2,3; 3,39] г/л,  $p < 0,0002$ ); активность FVII составила 120,0 [111,0; 131,0] %, что оказалось значимо выше данного показателя в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ); активность ИАП-1 выше по сравнению с контрольной группой женщин (19,4 [10,4; 32,9] Ед/мл vs 2,4 [1,3; 7,7] Ед/мл,  $p < 0,0002$ ); нормализованное отношение при исследовании активности системы протеина С составило 0,81 [0,71; 0,95], что значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p = 0,0251$ ); активность антикоагулянта АТ III выше сравнению с контролем (99,6 [87,9; 107,7] % vs 87,9 [78; 91,1] %,  $p < 0,0001$ ).

В ходе исследования были установлены средние, отрицательные корреляции активности системы протеина С с ИМТ ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,025$ ), АЧТВ с ОТ ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,012$ ), свидетельствующие о снижении активности противосвертывающей системы при увеличении массы тела. Более того, выявленные нами протромбогенные нарушения гемостаза уже при проведении таких скрининговых тестов, как определение АЧТВ и концентрации фибриногена в плазме крови, отражают глубину поражения системы гемостаза при МС в постменопаузе и свидетельствуют о значительном повышении прокоагулянтной активности плазмы.

Резюмируя вышесказанное, нами при интегральной оценке свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с МС в постменопаузе обнаружено, что те или иные протромбогенные сдвиги гемостаза были выявлены у абсолютного большинства пациенток (93,8%), а в 66,2% случаев они носили сочетанный характер, то есть затрагивали сразу несколько звеньев – плазменный гемостаз, антикоагулянтную и фибринолитическую системы.

### Литература

1. Беляков Н.А. Медицинский академический журнал, 2007, № 1. С.45 – 59.
2. Крючкова И.В. Российский кардиологический журнал, 2009, №2. С. 38-42.

Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н.

**Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин**

ГБОУ ВПО Тамбовский ГУ им. Г.Р. Державина

**Ключевые слова:** факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Многие годы заболевания сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в развитых странах остаются главной причиной смерти людей среднего и пожилого возраста [1-3]. В России смертность от заболеваний ССС составляет 52% у мужчин и 63% у женщин [4] и увеличивается с возрастом у пациентов обоих полов, однако, если соотношение этого показателя у мужчин и женщин в возрасте 35-44 года составляет 5/1, то в возрасте старше 75 лет - только 1,5/1 [6]. В среднем заболевания ССС у женщин развиваются на 7-10 лет позже, чем у мужчин; каждая 50-летняя женщина имеет 46% риск развития ИБС и 36% риск смерти от неё [7]. Одна из 4-х женщин в возрасте 60 лет и старше предположительно умрет от ИБС [6]. У женщин отмечен худший, по сравнению с мужчинами, прогноз заболеваний ССС [8]: больше женщин умирает от первого инфаркта миокарда, а также в течение первого года жизни после инфаркта [9]. Несмотря на это в течение многих лет женщины исключались из исследований сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятно, это было обусловлено большей распространенностью некоронарогенных болей в сердце, а также сложностями, связанными с меньшей чувствительностью и специфичностью традиционно применяемых методов диагностики ССС у пациенток женского пола [10]. Точку зрения о меньшей распространенности и более благоприятном течении ИБС у женщин, по сравнению с мужчинами, подтвердили данные Фрамингамского исследования [11]. Такие результаты могут быть объяснены низкой частотой использования коронарографии у женщин и, как следствие, включения в группу ИБС пациенток с некоронарогенным происхождением болей. В то же время, при повторном анализе данных Фрамингамского исследования прогноз у женщин, перенесших инфаркт миокарда, был хуже, чем у мужчин [10].

В последние годы все большее внимание уделяется зависимым от пола различиям заболеваний ССС. Показано, что только у 50% случаев ИБС у женщин связана с предшествующим наличием «классических» факторов риска. Вместе с тем, значительное число женщин имеет атеросклеротические изменения сосудов в отсутствие клинических проявлений ИБС [6]. Результаты Фрамингамского исследования показали, что у 2/3 женщин, внезапно умерших от ИБС, клинические симптомы заболевания отсутствовали [12].

Актуальным вопросом остается прогнозирование и предупреждение ССЗ у женщин, возникающих на фоне предрасполагающих факторов, таких как: климакс, ранний эстрогенодефицит, гестационная гипертензия, патологическая прибавка массы тела.

Как показали результаты многих исследований, большинство факторов риска заболеваний ССС одинаковы у мужчин и женщин, однако у последних имеется уникальный фактор риска - гипозэстрогения [7,13,14]. Степень влияния дефицита эстрогенов на риск возникновения и развития заболеваний ССС окончательно не определена и активно изучается в настоящее время [15]. Трудности в изучении этого вопроса связаны с различиями в темпах угасания функции яичников и возрасте наступления естественной менопаузы. В то же время доказана взаимосвязь преждевременной и хирургической менопаузы с повышением заболеваемости и смертности от заболеваний ССС [16]. Установлено, что преждевременная менопауза, наступившая в возрасте до 35 лет, увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда в 2-3 раза, а тотальная овариэктомия в том же возрасте - в 7 раз [17].

Гормональная недостаточность ассоциируется с менее эффективной работой левого желудочка (ЛЖ). У здоровых женщин в постменопаузе при Эхо- КГ, левый желудочек имеет относительно большую толщину, чем у женщин того же возраста в пременопаузе [12]. С гипозэстрогенией также связаны начальные изменения функций ЛЖ, выявляемые при Эхо-Допплер-кардиографии: обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи продолжительности периода постменопаузы со скоростью и ускорением аортального тока крови, что отражает относительно менее эффективную деятельность ЛЖ [12]. Кроме того, установлено, что продолжительность периода постменопаузы прямо пропорциональна артериальному индексу пульсации, что может свидетельствовать о влиянии степени снижения уровня эстрогенов на общее периферическое сопротивление [17].

Как результат улучшения уровня жизни и роста ее продолжительности, большинство представительниц «слабого пола» примерно треть своей жизни будут проводить в менопаузе. Менопауза обусловлена инволюционными перестройками высших отделов ЦНС, в результате чего возникает недостаточность функции половых желез, что оказывают многостороннее влияние на функции различных органов и систем. Эстрогены, действуя на специфические рецепторы в сосудистой стенке, оказывают вазодилатирующий эффект за счет возможной блокады кальциевых каналов и воздействия на эндотелиальные вазоактивные факторы; обладают антипролиферативным влиянием на гладкомышечные клетки сосудов и подавляют миграцию этих клеток. Прогестерон также оказывает вазодилатирующее действие и снижает реабсорбцию натрия в почечных канальцах вследствие антиальдостеронового эффекта. Следовательно, снижение уровня эстрогенов и прогестерона способствует развитию тенденции к вазоконстрикции и задержке жидкости в организме. Ведущее значение в развитии атеросклероза, в постклимактерическом периоде принадлежит нарушению метаболизма липопротеинов. Замедляется катобализм ЛПНП, ускоряется распад ЛПВП, увеличивается уровень общего холестерина. Последствием уменьшения концентрации половых гормонов становятся ухудшение роста эндотелия, ускоряется апоптоз и пролиферация мышечных клеток в ответ на повреждение сосудов. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия является одним из важных факторов риска развития атеросклероза и тромбоза, в том числе и в артериях, питающих головной мозг. Так же уменьшается синтез молекул азота, появляется резистентность к инсулину. Отмечается снижение фибринолитической активности. Женщины с менструациями имеют более низкий показатель гематокрита (37-39%) по сравнению с женщинами после менопаузы (42-45%): т.е. вязкость крови увеличивается после наступления менопаузы. Нарушается чувствительность сосудистой стенки к гистамину и серотонину, повышению синтеза катехоламинов.

Наступление менопаузы является фактором риска повышения частоты ССЗ независимо от возраста. Для женщин в постменопаузе характерны не только большая частота АГ, но и более быстрое прогрессирование заболевания, чем у женщин в пременопаузе. У женщин в постменопаузе наблюдается раннее поражение органов – мишеней, в том числе, миокарда. С увеличением возраста отмечается рост частоты случаев таких тесно связанных с АГ состояний, как сахарный диабет, ожирение [18]

При ранней менопаузе на фоне эстрогендефицита (РЭД) глубокие негативные биохимические и метаболические изменения развиваются на 10-15 лет раньше, чем при физиологической менопаузе, в половине случаев лица с РЭД имеют наследственно обусловленную причину эстрогендефицита. К внешним факторам развития РЭД можно отнести высокий уровень стресса. В связи с чем уже в 35-40 лет у таких женщин выявляется развитие раннего атеросклероза, повышение периферической резистентности сосудов, формирование метаболического синдрома. Исследования показали, что среди женщин молодого возраста с РЭД часто регистрируются такие факторы ССР, как АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение, повышение протромбинового индекса. Большинство женщин с ранним эстрогендефицитом имеют три и более факторов ССЗ, и чем раньше наступает менопауза, тем выше риск: до 40 лет в 1,53 раза, от 40-45 в 1,42 раза. Следует отметить, что риск развития инсульта повышается в 2,03 по сравнению с женщинами в поздней менопаузе.

Одномоментное выключение функции яичников, при их удалении в молодом возрасте, сопряжена с четырехкратным увеличением риска развития ССЗ и высоким уровнем летальности от кардиологической патологии [19]. Тотальная овариэктомия (ТО) вызывает одномоментное выключение функции яичников. Происходящие после этого изменения значительно отличаются от постепенного снижения концентрации половых стероидов в процессе возрастной инволюции [8]. Развивающиеся ранние и отсроченные климактерические расстройства имеют более тяжелое течение по сравнению с таковыми при естественной менопаузе [8,15]. Особенности состояния ССС у женщин репродуктивного возраста, перенесших ТО, изучены мало. Вместе с тем, в последние годы отмечается увеличение количества таких женщин при одновременном омоложении контингента оперированных больных [15]. Таким образом, стратификация сердечно-сосудистого риска у молодых женщин должна проводиться с учетом раннего развития эстрогендефицита [19]. По данным исследований снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови у женщин с АГ в позднем фертильном периоде может являться одним из факторов, отягощающих процесс ремоделирования левых отделов сердца, у таких ремоделирования миокарда левого желудочка по эксцентрическому варианту, имеет место диастолическая дисфункция левого желудочка с нарушением как жесткости миокарда, так и его активного расслабления [20].

Место преэклампсии и клинического симптомокомплекса в виде АГ среди ФР ССЗ определяет неизменную актуальность и внимание к данной проблеме. До последнего десятилетия господствовало представление о том, что преэклампсия не вызывает значительных отрицательных последствий. Взгляд кардинально поменялся после появления сообщений о двукратном возрастании риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, с фатальным исходом, в отдаленные сроки жизненного цикла у ранее перенесших преэклампсию (особенно при первых родах) женщин. Развитие преэклампсии у молодых женщин рассматривается в качестве предиктивного стрессорного теста по отношению к будущему ССР. При одновременном сочетании в акушерском анамнезе 3 факторов ССР (преэклампсия, преждевременные роды и низкая для гестационного возраста масса тела младенца) отмечается семикратное увеличение фатальных исходов в последующем. В целом к числу факторов последующего ССР следует отнести малую массу тела женщины при рождении, число родов, метаболические нарушения, преждевременные роды и рождение детей с низкой для гестационного возраста массой тела, т.е. те же факторы, которые имеют значение для развития преэклампсии. Формирование материнского ССР также может быть связано с внутриматочным программированием, развивающимся в критически чувствительные периоды раннего развития плода под влияние повреждающего воздействия на особенности адаптации сосудистой системы плода к гестационному процессу. Высокая частота развития ССЗ у матери отмечается при диспропорциональном развитии и малой массе тела плода при рождении, вне зависимости от срока родов, что позволило связать последующий ССР с синдромом задержки развития плода. Определенное значение имеет конституциональная предрасположенность родителей к развитию сосудистых осложнений у их дочерей, как при беременности, так и в отдаленные после нее сроки. Под влиянием результатов исследований начали накапливаться данные о содержании патофизиологических маркеров ССР у перенесших преэклампсию женщин. Наибольшее внимание отводится маркерам свободнорадикального окисления и дисфункции эндотелия, среди них отмечено снижение вазодилаторного ответа на АХ. Свидетельством сохраняющейся после осложненных преэклампсией родов дисфункции эндотелия послужило также обнаружение активированных аутоАТ к рецептору для ангиотензина II. Отмечается склонности к более раннему развитию ишемических поражений мозга у женщин молодого возраста после перенесенной преэклампсии. Вероятность развития ишемического мозгового инсульта у перенесших преэклампсию в родах женщин на 60% превышает развития инсульта у лиц не перенесших ее. Преэклампсия служит также ФР раннего развития атеросклероза, доказательством чему служит обнаружение большей толщины комплекса интимомедиа коронарных сосудов сердца и бедренной артерии, чем у женщин после нормально перенесенной беременности [21].

Одним из важнейших факторов риска развития ССЗ является ожирение. В репродуктивном возрасте оно отмечается у 35-50% женщин, в менопаузе достигает 75%. Известно, что наличие ожирения повышает риск патологического течения беременности, родов, послеродового периода, увеличивает частоту рождения детей с различными нарушениями, что ведет к повышению перинатальной заболеваемости и смертности. Следует отметить, что показатели прироста массы тела у женщин в период беременности неуклонно растут, так если до 1940х годов ПМТ за беременность составлял 8-10 кг, в 1980е годы – 13-15 кг, то в 1990е годы достигал 15-18кг. На сегодняшний день ПМТ 12 кг считается нормальным значением. Таким образом, прибавка массы тела более 12 кг, является достоверным фактором риска развития в отдаленные сроки после беременности избыточной массы тела или ожирения у женщин. Важнейшая роль в развитии дислипидемий принадлежит аполипопротеинам. Большой интерес представляет использование отношения АПОВ и АПОА1 как маркера кардиоваскулярного риска, обладающего достаточно высокой прогностической ценностью, превышающей таковую при изолированном применении каждого из этих параметров. Как известно повышенный уровень АПОВ и пониженный уровень АПОА1 связаны с повышенным риском ССЗ, особенно у пациентов с пониженными или нормальными значениями ЛПНП. Прибавка массы тела беременной больше 16 кг, свидетельствует о формировании высокой степени ССР. Таким образом, что женщины с избыточной прибавкой массы тела во время беременности имеют повышенный риск не только ожирения, но и нарушений липидного обмена, а ассоциация ожирения и дислипидемии повышает риск ССЗ [22].

Основываясь на вышеизложенном, целесообразно формирование групп женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, с последующим диспансерным наблюдением и лечением доклинических проявлений заболеваний.

**Литература**

1. American Heart Association. American Heart Association 2002 Heart and stroke Statistical Update. - Dallas, TX: American Heart Association, 2001. - P. 1-38.
2. Heart and Stroke Facts Statistics, 1996. Dallas: American Heart Association, 1996.
3. World Health Statistics Annual 1982-1994. Geneva: World Health Organization, 1982-1994 WHO. World Health Statistics Annual - 1992.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно - сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. - 2000. - Т. 40, № 4. - С. 4-8.
5. Pansini F, Bonaccorsi G, Calisesi M, Campobasso C, Franze GP, Gilli G, Lo-corotondo G, Mollica G. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk//Maturitas. - 1993. - Vol. 17(3). - P. 181-190.
6. Genazzani A.R. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерия Сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия Экспертный Совет Международного Общества по менопаузе, 13-16 октября 2000 г., Королевское общество по медицине, Лондон, Великобритания // Maturitas. - 2001. - Vol.38. - P.263-271.
7. Holdright D.R. Risk factors for cardiovascular disease in women // J. Hum. Hypertens.- 1998.-Vol.12-P.667-673.
8. Edmunds E., Lip G.Y.H. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective // Q. J. Med. - 2000. - V.93. - 135-145.
9. Greenland P., Reicher Reiss H., Goodhour U. et al. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction - comparison with 4,315 // Circulation - 1991. - Vol. 83.-P.484-491.
10. Swahn E. The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective // Eur. Heart J. - 1998. - December.Vol.19. - P. 1758-1765.
11. Lerner DJ., Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26-year follow-up of the Framingham population// Am Heart J. -1986. - Vol.111.-P.383-90.
12. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Терапевтический архив. - 1999. - №10. - с. 61-65.
13. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J. Menopause and risk of coronary heart disease in women // N. Engl. J. Med. - 1987. - Vol.316. - P. 1105-1110.
14. Dallongeville J., Marecaux N., Izorez D. Multiple coronary heart disease risk factors are associate with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women // Atherosclerosis. - 1995. - Vol.118. - P.123-133.
15. Кулаков В.И., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Постовариэктомический синдром. Клиническая лекция // М., 2003. - 16с.
16. Bush T.L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women // Ann. N Y Acad. Sci. - 1990. - Vol.592. - P.263-271.
17. Gangar KF, Vyas S, Whitehead MI Pulsatility index in the internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause // Lancet.- 1991.-Vol.338.-P.839-842.
18. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания // Учебное пособие для врачей. – 2005. С. 1-19.
19. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом // Российский кардиологический журнал. -2010. - №4. - С. 24-28.
20. Хабибулина М.М, Николаенко О.В., Гришина И.Ф. Ремоделирование левых камер сердца у женщины с артериальной гипертензией в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови // Российский кардиологический журнал. – 2010. - №3. – С. 19-25.
21. Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляев, А.М. Холин Преэклампсия в акушерском анамнезе - фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска // Терапевтический архив. – 2009. - №10. С. 5-9.
22. О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, О.В. Драенков Прибавка массы тела во время беременности и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium Medicum. Женское здоровье. - 2009. - № 10. – С. 5-9.

Рогожина И.Е., Нейфельд И.В.

## Органосохраняющие операции в динамике показателей качества жизни в отдаленном периоде у женщин с миомой матки

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС

### Резюме

Рентгеноэндovasкулярная окклюзия является адекватным объемом оперативного вмешательства у больных миомой матки с геморрагическим синдромом, в отдаленном периоде, после которой наблюдается повышение качества жизни женщин. Качество жизни женщин после абдоминальной гистерэктомии характеризуется достоверно большим количеством сексуальных дисфункций, угнетением психического состояния, ослаблением ролевых функций, по сравнению с качеством жизни женщин после РЭО.

**Ключевые слова:** эмболизация маточных артерий, миома, качество жизни

### Введение

Как известно, при сравнении двух способов хирургических вмешательств большое значение имеет оценка показателей качества жизни и выраженности симптомов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах [1,3,5,7]. Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [1,2,4,5]. Термин «качество жизни» относится к «оценкам, данным пациентом», последние наряду с определением традиционных клинических показателей, позволяют получить важную дополнительную информацию не только о пациентке, но и более полно оценить результаты оперативного вмешательства.

**Цель исследования:** проведение сравнительной оценки параметров качества жизни у пациенток с миомой матки и геморрагическим синдромом в случаях органосохраняющих и радикальных операций.

### Материал и методы

Материалом исследования послужили данные обследования, лечения и динамического наблюдения за 261 пациентками, госпитализированными в МУЗ «1 Городская клиническая больница» г. Саратова с 2006 по 2009 годы включительно. Основную группу составили 98 женщин с миомой матки, которым с целью купирования геморрагического синдрома была выполнена рентгеноэндovasкулярная окклюзия маточных сосудов. Группу сравнения составили 103 женщины с миомой матки и клиникой маточного кровотечения, которым выполнена абдоминальная супрацервикальная гистерэктомия (АГ). Критерием включения в исследование являлось наличие миомы матки, требующей хирургического лечения, величиной до 15-16 недель беременности, с любым размером и количеством фиброматозных узлов за исключением субсерозных узлов на тонком основании. Контрольная группа (n=60) была представлена практически здоровыми женщинами, без выраженной генитальной и экстрагенитальной патологии.

Оценка качества жизни у пациенток проводилась при помощи вопросника «Качество жизни женщин», разработанного научным Центром Акушерства Гинекологии и Перинатологии РАМН. Вопросник включает в себя общие вопросы (10) и 35 вопросов, сгруппированных по разделам - физическая активность - 6 вопросов, психическое состояние - 8 вопросов, социальное функционирование - 4 вопроса, ролевое функционирование - 6 вопросов, сексуальное функционирование - 5 вопросов, общая самооценка состояния здоровья - 6 вопросов, общая самооценка качества жизни. Оценка проводилась по 5-ти балльной системе. При этом больные отвечали на вопросник, исходя из следующих градаций: 1. - незначительное, иногда; 2. - незначительное, всегда; 3. - средней степени; 4. - повышенное; 5 - сильное.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием следующих программных пакетов: «Excel MS Office Professional» и «Statistica 6.0». Сравнение переменных осуществлялось при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона, сравнение групп – U-критерия Уитни-Манна. Для анализа качественных признаков применялся двусторонний вариант точного критерия Фишера (P). Корреляционные связи оценивали на основе коэффициентов ранговых корреляций Спирмена (R).

### Результаты и обсуждение

Согласно вопроснику физическую активность оценивали по следующим шкалам: 1 шкала - степень усталости, вялости, сонливости; 2 шкала - недостаток энергии, состояние жизненного тонуса; 3 шкала - снижение физической силы; 4 шкала - снижение выносливости; 5 шкала - неспособность выполнять значительные физические нагрузки; 6 шкала - проведение большей части суток на постельном режиме.

Исходные показатели всех шкал рассматриваемого параметра у женщин и основной группы (n=98) и группы сравнения (n=103) свидетельствовали о снижении физической активности, значительно не отличались в пределах 3,7 – 4,2 балла (p>0,05), что по нашему мнению обусловлено тяжестью геморрагического синдрома. Доказательством чего служит обнаружение сильной корреляционной связи (r>0,7) у пациенток обеих групп до оперативного лечения между показателями: «уровень гемоглобина – 5 шкала», «нарушения менструальной функции по типу гиперполименореи, мено- и метроррагии – шкала 1».

Так, до операции на усталость, вялость, сонливость жаловались 86,2% пациенток основной группы и 87,1% группы сравнения, балльная оценка при этом составила в среднем 4,3±0,9 (p>0,05). Статистически значимые различия отмечались по данной шкале уже через 2-3 месяца: 46,8% больных группы сравнения ощущали усталость и сонливость (при этом балльная оценка составила 3,3±0,6), у женщин основной группы данные жалобы были отмечены лишь у 29,3%, при этом степень интенсивности данных ощущений была снижена до 2,1±0,3 балла. При дальнейшем наблюдении установлено, что частота возникновения данных симптомов снижается у женщин обеих рассматриваемых групп.

Наименьшая балльная оценка (в среднем 1,2±0,4 баллов, т.е. «незначительное, иногда») по данной шкале отмечена у пациенток рассматриваемых групп уже через 6 месяцев, однако при этом отмечается статистически значимое различие по частоте встречаемости данного симптома, а именно: у 15, 4% женщин основной группы и у 28,7% группы сравнения.

Статистически значимых различий нами в частоте встречаемости и в степени интенсивности параметра «недостаток энергии, снижение жизненного тонуса» у пациенток основной группы и группы сравнения не выявлено ни в сроки до операции, ни в рассматриваемые сроки послеоперационного периода ( $p>0,05$ ).

До операции снижение физической силы и выносливости в ходе нашего исследования было отмечено у всех пациенток, что обусловлено на наш взгляд постгеморрагической анемией на фоне мено и метрорагий, среднее значение данного показателя составило  $3,9\pm 0,6$  баллов ( $p>0,05$ ). Статистически достоверной разницы в динамике данного параметра через 2-3 месяца нами не выявлено. Однако в последующие сроки отмечено достоверное различие в динамике анализируемого параметра: так у женщин основной группы снижение физической силы и выносливости через 6 месяцев было отмечено у 22% респонденток (среднее значение интенсивности показателя -  $2,4\pm 0,5$ , т.е. «незначительное, всегда»), через 12 месяцев – у 14% (среднее значение интенсивности показателя  $1,4\pm 0,7$ , т.е. «незначительное, иногда»), через 18 месяцев – у 4% (среднее значение интенсивности показателя  $1,1\pm 0,4$ ).

У пациенток группы сравнения снижение физической силы и выносливости через 6 месяцев было отмечено у 38% респонденток (среднее значение интенсивности показателя –  $3,1\pm 0,3$ , т.е. «средней степени»), через 12 месяцев – у 24% (среднее значение интенсивности показателя  $2,6\pm 0,6$ , т.е. «незначительное, всегда»), через 18 месяцев – у 15% (среднее значение интенсивности показателя  $1,8\pm 0,4$ , т.е. «незначительное, иногда»).

Неспособность выполнять значительные физические нагрузки до операции встречалась практически с одинаковой частотой ( $47,7\pm 4,3\%$ ) у больных исследуемых групп и находилась в пределах  $3,1\pm 0,4$  баллов ( $p>0,05$ ). Обращают на себя внимание различия в оценке данного показателя в последующие сроки. Через 2-3 месяца у пациенток основной группы отмечалось снижение данного параметра до  $2,6\pm 0,4$  баллов, с дальнейшей стабилизацией данного показателя на уровне  $1,7\pm 0,4$  (различий в значениях данного параметра через 6 и 12 месяцев не найдено). Обращает на себя внимание, что у пациенток группы сравнения через 2-3 месяца после операции отмечено повышение этого уровня до  $3,8\pm 0,6$  баллов, далее отмечалось снижение рассматриваемого показателя до  $2,5\pm 0,6$  через 6 месяцев и до  $1,8\pm 0,8$  через 12 месяцев наблюдения.

Один из критериев тяжести патологии – это проведение большей части суток пациенткой на постельном режиме. Статистически значимые различия в данном параметре отмечены только в раннем послеоперационном периоде (детально описаны ранее). Статистически значимых различий в частоте встречаемости и в степени интенсивности данного параметра у пациенток основной группы и группы сравнения через 3, 6, 12 месяцев нами не выявлено ( $p>0,05$ ).

Анализ особенностей психического состояния у пациенток рассматриваемых групп производили по следующим шкалам: 1 шкала - ощущение подавленности, депрессивного состояния; 2 шкала - ослабление памяти; 3 шкала - ощущение тревожности или нервозности; 4 шкала - ощущение неудовлетворенности своей личной жизнью; 5 шкала - желание приобрести новый наряд, изменить прическу, макияж и т.д.; 6 шкала - интерес к предстоящим событиям дня; 7 шкала – чувство рассеянности, невозможность концентрации внимания; 8 шкала - ощущение эмоциональной нестабильности.

Ощущение подавленности, унылого, депрессивного состояния до операции наблюдалось нами в обеих группах больных достаточно часто ( $63,1\pm 3,3\%$ ), причем, интенсивность этих нарушений оценивалась в среднем в пределах  $4,3\pm 0,6$  баллов, т.е. «повышенное» ( $p>0,05$ ). Через 2-3 месяца у пациенток основной группы отмечалось снижение данного параметра до  $2,4\pm 0,7$  баллов, с дальнейшей стабилизацией данного показателя на уровне  $1,7\pm 0,4$  (различий в значениях данного параметра через 6 и 12 месяцев не найдено).

Обращает на себя внимание, что у пациенток группы сравнения через 3 месяца после операции отмечается стабилизация данного параметра на уровне «повышенное» ( $4,2\pm 0,6$  баллов), с дальнейшим снижением данного показателя до уровня  $2,8\pm 0,4$  (различий в значениях данного параметра через 6 и 12 месяцев не найдено).

На наш взгляд описанная выше динамика параметра «ощущение подавленности, унылого, депрессивного состояния» у женщин группы сравнения и стабилизация его через 6 и 12 месяцев после операции на уровне «незначительное, всегда» связано с осознанием женщиной потери репродуктивной функции.

Согласно результатам нашего исследования выраженных различий, связанных с ослаблением памяти, до и после операции между пациентками наблюдаемых групп не выявлено.

Ощущение тревожности (нервозности) до операции беспокоили большую половину больных ( $72,6\%$ ), причем, балльная оценка была высокой и колебалась в пределах  $4,9\pm 0,2$ , т.е. приближалась к сильной степени тяжести, при этом статистически значимых различий в анализируемых нами группах не обнаружено ( $p>0,05$ ). Данный факт на наш взгляд обусловлен предоперационными волнениями пациенток с миомой матки в сочетании с геморрагическим синдромом. Психическое состояние больных до операции, как далее показано в нашей работе, характеризуется напряжением психики по ряду показателей, которое можно обозначить как предоперационный психоэмоциональный стресс. Снижение уровня тревожности у пациенток основной группы происходило постепенно, так уже через 3 месяца после операции значение достигло  $2,8\pm 0,4$  балла, далее снижение прогрессировало и через 1 год наблюдения не превышало  $1,2\pm 0,3$  балла, при этом «тревожность» наблюдалось только у 1/5 больных. У женщин группы сравнения динамика снижения уровня тревожности была менее выраженной: через 3 месяца после операции значение составило  $3,5\pm 0,6$  балла, далее снижение прогрессировало и через 1 год наблюдения достигло  $2,2\pm 0,5$  балла, при этом «тревожность» наблюдалось у 1/3 больных.

Обращает на себя внимание выявленная высокая степень корреляции ( $r=0,71$ ) между параметром «эмоциональная лабильность» и «ощущение тревожности», а, следовательно, и сходная динамика изменений интенсивности «эмоциональной лабильности» в послеоперационном периоде у женщин основной группы и группы сравнения.

Статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) в динамике интенсивности параметров «ощущение неудовлетворенности своей личной жизнью», «чувство рассеянности, невозможность концентрации внимания» согласно результатам нашего исследования до и после операции между пациентками наблюдаемых групп не выявлено.

В результате исследования установлена высокая степень корреляции ( $r=0,71$ ) между параметрами «желание приобрести новый наряд, изменить прическу, макияж и т.д.» и «интерес к предстоящим событиям дня», а, следовательно, и сходная динамика изменений интенсивности «эмоциональной лабильности» в послеоперационном периоде у женщин основной группы и группы сравнения.

Под социальной активностью понималась оценка межличностных и социальных связей. При этом нами выявлена взаимосвязь (между всеми указанными параметрами установлена высокая степень корреляции  $r > 0,7$ ,  $p > 0,05$ ) между параметрами «изменение взаимоотношений с родственниками», «ограничение встреч с друзьями», «нетерпимость по отношению к другим людям», «желание побыть в одиночестве» в обеих группах наблюдения. Динамика изменений интенсивности рассматриваемых параметров в рассматриваемых группах была сходной, хотя степень выраженности их была различной.

Категория качества жизни, касающаяся ролевого функционирования (в семье и на работе), включала в себя анализ следующих шкал: 1 шкала - проблемы в трудовой деятельности; 2 шкала - ограничение рабочего дня; 3 шкала - быстрая утомляемость после ведения повседневного домашнего хозяйства; 4 шкала - изменение отношений между супругами (половым партнером); 5 шкала - изменения в отношениях с детьми; 6 шкала - изменения в увлечениях, любимых занятиях. Согласно результатам нашей работы динамика изменений интенсивности вышеуказанных параметров в рассматриваемых группах была также сходной, хотя степень выраженности их была различной.

Сексуальность является врожденной потребностью и функцией человеческого организма, обусловлена интегрированным взаимодействием биологических, психических и социокультурных факторов. После операции на органах половой системы особую значимость приобретает оценка качества сексуальной жизни пациенток [2,4].

Оценка сексуальной функции у пациенток рассматриваемых групп производилась нами по следующим шкалам: шкала 1 – изменения в сексуальной жизни; шкала 2 - чувство дискомфорта во время полового акта; шкала 3 - уклонение от половых отношений; шкала 4 - чувство сексуальной неудовлетворенности; шкала 5 - частота сексуальных контактов.

На изменения сексуального желания до операции указывало в среднем 27% женщин основной группы и группы сравнения, балльная оценка при этом составила  $3,3 \pm 0,4$  ( $p > 0,05$ ). Через 3 месяца после операции изменение сексуального желания отмечалось в среднем у 68% женщин рассматриваемых групп. Причем, изменения были разнонаправленные. Если у женщин в группе после РЭО желание увеличивалось и пациентки указывали на интерес к сексуальным ощущениям, то в группе сравнения (АГ) желание уменьшалось и пациентки указывали на страх боли и травмы влагалища. При наблюдении через 6 месяцев в рассматриваемых группах установлен возврат балльной оценки к исходным значениям, а через год у женщин основной группы отмечено дальнейшее повышение интенсивности в отличие от пациенток группы сравнения.

Балльная оценка чувства дискомфорта во время полового акта до лечения в группах достоверно не отличалась. До операции дискомфорт ощущали практически все респондентки (98,5% больных), при этом среди причин дискомфорта женщины отмечали меноррагии, боль. Пациентки группы сравнения (в 72,7% случаев) через 3 месяца отмечали дискомфорт, что можно объяснить болью после операции и изменением формы и объема влагалища; в дальнейшем, согласно представленной диаграмме, отмечалось снижение и частоты и интенсивности анализируемого параметра. У женщин основной группы снижение параметра «дискомфорт при половом акте» было более значимое и по частоте встречаемости и по степени выраженности.

Сходная динамика изменений выявлена нами и при анализе параметра «уклонение от половых сношений». Согласно результатам нашей работы, последствия гистерэктомии, даже при наблюдении более 1 года, способствовали уклонению от половых сношений у 18% женщин группы сравнения и лишь у 2% женщин основной группы.

До операции нами не выявлено статистически значимых в параметре «чувство сексуальной неудовлетворенности» у женщин рассматриваемых групп ( $p > 0,05$ ), данное чувство до операции испытывали в среднем 25% больных и оно трактовалось как «средней степени» ( $3,4 \pm 0,6$  балла). Через 3 месяца после операции оно усиливалось у женщин группы сравнения, т.е. где выполнена абдоминальная супрацервикальная гистерэктомия; при дальнейшем наблюдении отмечалось снижение интенсивности данного параметра, составив через 1 год  $2,4 \pm 0,6$  баллов, т.е. «незначительное, всегда».

При проведении самооценки состояния здоровья анализировались: шкала 1 – проблема со сном; шкала 2 – изменения функции мочеиспускания; шкала 3 – боли в нижней части живота; шкала 4 – боли в нижней части спины; шкала 5 – проблемы со стулом; шкала 6 – жалобы со стороны других систем.

Самооценка пациенткой качества жизни производилась по критериям: «хорошее», «удовлетворительное», «плохое». Качество жизни - интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. [2,4,5,6,9].

Статистически значимых различий при анализе параметра «проблемы со сном» до оперативного вмешательства у пациенток рассматриваемых групп не отмечалось: в среднем они беспокоили 65,6% больных и средняя оценка составила  $2,6 \pm 0,5$ , что соответствовало «незначительному, всегда». После операции во всех группах наблюдается снижение балльной оценки, однако оно было более значимым и быстрым у женщин основной группы, в которой выявлена наименьшая балльная оценка ( $1,2 \pm 0,2$ ) через год наблюдения.

В ходе исследования нами также не выявлено статистически значимых различий при анализе параметра «изменение функции мочеиспускания» до оперативного вмешательства у пациенток рассматриваемых групп: в среднем они встречались у 13,2% больных и средняя оценка составила  $2,6 \pm 0,5$ , что соответствовало «незначительному всегда». Через 3 мес после абдоминальной супрацервикальной гистерэктомии выявлено, что в 8,7% случаев сохраняются жалобы на расстройства мочеиспускания, которое оценивалось как незначительное всегда ( $2,3 \pm 0,7$  балла), при этом тенденции к улучшению у этой части женщин за время наблюдения не отмечалось. В основной группе имело место снижение балльной оценки до уровня «незначительное, иногда» ( $1,5 \pm 0,2$  балла) уже через 3 месяца наблюдения, через год на расстройства мочеиспускания указывали лишь 2,3% пациенток.

Боли в нижней части живота являются одним из важнейших симптомов гинекологической патологии. До операции интенсивность болей оценивалась в  $4,5 \pm 1,1$  балла, причем статистически значимых различий у пациенток обеих групп нами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Через 3 месяца после операции интенсивность болей внизу живота уменьшилась в группе сравнения до значений «незначительные всегда» ( $2,1 \pm 0,7$  балла), что можно объяснить остаточной болезненностью передней брюшной стенки после лапаротомии. Лишь через 12 месяцев наблюдения данный симптом оценивался женщинами группы сравнения как «незначительные иногда» ( $1,7 \pm 0,7$  балла). В основной группе через 3 месяца после операции и при дальнейшем наблюдении балльная оценка болевых ощущений составила  $1,2 \pm 0,2$  балла, т.е. «незначительное иногда».

Статистически значимых различий при анализе параметров «боль в нижней части спины» и «проблемы со стулом» до оперативного вмешательства у пациенток рассматриваемых групп не отмечалось: в среднем на данные жалобы указывали 57,4% и

13,2% больных, средняя оценка составила  $2,6 \pm 0,5$  и  $2,4 \pm 0,6$  баллов соответственно. После операции во всех группах наблюдается снижение балльной оценки, однако оно было более значимым и быстрым у женщин основной группы.

Обращает на себя внимание обобщающая оценка качества жизни пациентов исследуемых групп. Статистически значимых различий по данному параметру при опросе пациенток до операции не выявлено: 61% респонденток оценили качество жизни как «удовлетворительное», а 37% - как «плохое». Уже через 6 месяцев после операции наблюдалось улучшение оценки качества жизни во всех группах. Следует отметить, что через год наблюдения «хорошая» оценка была дана в 50% случаев, из которых 35% были из основной группы.

#### **Заключение**

Рентгеноэндovasкулярная окклюзия является адекватным объемом оперативного вмешательства у больных миомой матки с геморрагическим синдромом, в отдаленном периоде, после которой наблюдается повышение качества жизни женщин. Качество жизни женщин после абдоминальной гистерэктомии характеризуется достоверно большим количеством сексуальных дисфункций, угнетением психического состояния, ослаблением ролевых функций, по сравнению с качеством жизни женщин после РЭО.

#### **Литература**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / Пер. с англ. А.Б.Тополева – М.: Практика, 1999. – 459с.
2. Доброхотова Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции): Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2002. - 47с.
3. Долецкая Д.В., Ботвин М.А., Побединский Н.М. Оценка качества жизни у больных с миомой матки после различных видов хирургического лечения // Акушерство и гинекология. - 2006. - № 1. – С. 10-13.
4. Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Рухлянда Н.Н. Перспективы использования оценки качества жизни гинекологических больных // Журн. акушерства и женских болезней. - 1999. - Т.48; № 1. – С. 59-62.
5. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская СИ. Гистерэктомия и здоровье женщины. - М.: Медицина, 1999. - 312с.
6. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская СИ. Здоровье и качество жизни женщин после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 2. - С. 31-35.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. и др. Концепция исследования качества жизни в медицине. - СПб.: ЭЛБИ, 1999. - С. 4-140.
8. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. - М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2002. - 320с.
9. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Кушлинский Н.Е. Качество жизни больных с миомой матки и внутренним эндометриозом после хирургического лечения // Анналы хирургии. - 1998. - № 4. – С. 56-60.

## Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС

### Резюме

В данном исследовании изучались особенности факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний у женщин с различной длительностью менопаузы в зависимости от степени ожирения. Приведенные лабораторные данные свидетельствуют о том, что основные показатели липидного спектра, гемостаза, биохимических данных у обследуемых имеют достоверные отличия между собой в зависимости от длительности состояния гипопострогении.

**Ключевые слова:** менопауза, ожирение, дислипидемия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время занимают ведущее место среди причин смертности, заболеваемости и инвалидизации практически во всем мире [1].

Наиболее распространенными и имеющими большое социальное значение среди этой группы заболеваний являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). При этом течение этих заболеваний среди мужской и женской популяции человечества отличаются и имеют свои характерные отличия [2]. В настоящее время в России отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от ИБС и АГ у женщин [1]. По мере исчезновения защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у женщин в климактерическом периоде, а также в связи с возрастными изменениями прогрессивно возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний, и к 65-70 годам она соответствует таковой у мужчин [3]. Характерный для женщин после наступления менопаузы дефицит гормонов яичников сопровождается метаболическими и физиологическими изменениями, которые приводят к более высокой распространенности артериальной гипертензии и метаболического синдрома, по сравнению с предменопаузальным периодом [4]. Менопауза сопровождается изменениями массы тела и распределения жировой ткани в организме. Хорошо известно, что у женщин в постменопаузе происходит увеличение массы тела, начиная с первых лет после наступления менопаузы, к тому же, у них происходит перераспределение жировой ткани от женского типа (гиноидного, по типу "груши") к мужскому типу (андроидному, по типу "яблока") [5,6]. В ряде работ показано, что увеличение индекса массы тела и высокая пропорция висцеральной жировой ткани в значительной степени связаны с развитием артериальной гипертензии и целого ряда других метаболических факторов риска ССЗ. Зависимость между ожирением и артериальной гипертензией была документально подтверждена во Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study), которое показало, что по мере увеличения относительной массы тела значительно увеличивается распространенность гипертензии в различных возрастных группах у лиц обоего пола [7].

Обращает на себя внимание тот факт, что наступление менопаузы нередко характеризуется обострением имеющихся и возникновением новых заболеваний. При этом часто отмечается маскировка клинических проявлений и взаимоотягощение, изменение течения, как эндокринного заболевания, так и климактерического синдрома и поздних осложнений менопаузы, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы [8].

Учитывая вышесказанное, представляется интересным выявление не только значимых независимых факторов повышения артериального давления у женщин в постменопаузу, но и установление особенностей сочетания их с другими факторами риска развития ССЗ.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний у женщин с различной длительностью менопаузы в зависимости от стадии ожирения.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 80 женщин, проходивших ежегодный профилактический осмотр на базе Клиники ЛМС г. Саратова. Проводился сбор анамнеза, клиническое субъективное и объективное обследование: всем больным по стандартным методикам проводилось измерение артериального давления (систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД)) по методу Короткова; антропометрическое исследование с определением индекса массы тела (ИМТ); оценивался тип ожирения по индексу «талия/бедро» (ОТ/ОБ); лабораторное обследование (биохимический анализ крови, гемостазиограмма). Верификация диагноза АГ проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008 г.). АГ диагностировалась при выявлении уровня систолического АД равного и более 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД более  $\geq 90$  мм рт.ст. во время 3 визитов с интервалом в 1 неделю (ВОЗ, 1999). Из исследования исключались пациентки, имеющие признаки застойной сердечной недостаточности, пороки сердца, а также страдающие вторичными формами АГ.

Параметры гемостаза определялись в цитратной плазме на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact (Diagnostica Stago, Франция). Оценивалась концентрация фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО).

Биохимический анализ крови натошак в венозной крови на автоматическом анализаторе Konelab Prime 60i (Thermo Scientific, Финляндия).

При биохимическом исследовании крови проводилось определение уровня глюкозы, С реактивного белка (СРБ), холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Использовались стандартные реактивы фирмы «Thermo Fishen Scientific» (Финляндия).

В зависимости от ИМТ и длительности менопаузы, пациенты были подразделены на 3 группы: первую группу составили 30 пациенток с длительностью менопаузы  $4,5 \pm 0,03$  года, ИМТ  $27,2 \pm 0,05$ ; возраст обследованных женщин составил  $53,6 \pm 1,5$  года. Во вторую группу были включены 20 женщин в возрасте  $54,4 \pm 1,5$  года, с длительностью менопаузы  $5,7 \pm 1,2$  года, ИМТ -  $30,9 \pm 0,08$ .

Третья группа состояла из 10 пациенток в возрасте  $59 \pm 1,5$  лет, длительностью менопаузы 10 лет, ИМТ - 36. Контрольную группу составили женщины ( $n=20$ ) с нормальным ИМТ, длительностью менопаузы  $5,4 \pm 1,5$  года; средний возраст которых составил  $52,5 \pm 1,5$  года.

Процедура статистической обработки полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007.

### Результаты и обсуждение

Изучая, данные объективного и лабораторного обследования, было выяснено, что в первой группе женщин – длительность менопаузы составила  $4,5 \pm 0,03$  года, ИМТ  $27,2 \pm 0,05$ . Средний возраст  $53,6 \pm 1,5$  года, глюкоза крови  $5,5 \pm 0,05$  ммоль/л, СРБ  $1,4 \pm 0,08$  мг/л. Были определены триглицериды  $1,3 \pm 0,05$  ммоль/л, ЛПОНП  $0,8 \pm 0,03$  ммоль/л, ЛПНП  $3,30 \pm 0,03$  ммоль/л, ЛПВП  $1,5 \pm 0,02$  ммоль/л, холестерин  $5,4 \pm 0,05$  ммоль/л. При изучении гемостатического звена были определены следующие показатели: ПТИ  $94,5 \pm 0,05$ ; МНО 1,0; фибриноген  $3,0 \pm 0,02$  мг/дл.

Во второй группе пациенток ИМТ составил  $30,90 \pm 0,08$ . Значения ЛПОНП и ЛПНП были равны  $0,71 \pm 0,03$  ммоль/л и  $3,7 \pm 0,03$  ммоль/л соответственно; холестерин  $6,0 \pm 0,05$  ммоль/л, триглицериды  $1,3 \pm 0,05$  ммоль/л. Содержание ЛПВП равнялось  $1,5 \pm 0,02$  ммоль/л. Уровень глюкозы крови и СРБ были в среднем равны  $6,26 \pm 0,02$  ммоль/л и  $3,6 \pm 0,05$  мг/л соответственно. ПТИ  $99,1 \pm 0,05$ , фибриноген  $3,0 \pm 0,02$  мг/дл, МНО 1,0.

Третью группу составили женщины с ИМТ  $36 \pm 0,05$ , средний возраст  $59 \pm 1,5$  лет, СРБ до  $4,9 \pm 0,02$  мг/л, уровень глюкозы крови  $6,9 \pm 0,05$  ммоль/л. В крови определялись фракции ЛПОНП  $0,57 \pm 0,05$  ммоль/л и ЛПНП  $3,7 \pm 0,02$  ммоль/л, ЛПВП  $1,10 \pm 0,02$  ммоль/л, холестерин  $6,6 \pm 0,05$  ммоль/л, триглицериды  $1,24 \pm 0,05$  ммоль/л. Коагулограмма была представлена следующими показателями: ПТИ  $101,4 \pm 0,05$ , фибриноген  $3,5 \pm 0,02$  мг/дл, МНО 0,99.

Показатели липидного и биохимического профиля крови, а также данные гемостазиограммы у обследованных женщин представлены в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1. Анализ биохимических показателей крови в зависимости от веса тела пациенток рассматриваемых групп**

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=20)	3 группа (n=10)	контрольная группа (n=20)
Холестерин (ммоль/л)	$5,4 \pm 0,05$	$6,0 \pm 0,05$	$6,4 \pm 0,05$	$4,9 \pm 0,05$
		$p_{1-2} < 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
ЛПВП (ммоль/л)	$1,5 \pm 0,02$	$1,5 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,02$	$2,1 \pm 0,02$
		$p_{1-2} < 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
ЛПНП (ммоль/л)	$3,30 \pm 0,03$	$3,7 \pm 0,03$	$3,96 \pm 0,03$	$2,7 \pm 0,03$
		$p_{1-2} > 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
ЛПОНП (ммоль/л)	$0,8 \pm 0,03$	$0,7 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,03$
		$p_{1-2} > 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
Триглицериды (ммоль/л)	$1,3 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,05$
		$p_{1-2} > 0,05$ ; $p_{2-3} > 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
СРБ (мг/л)	$1,4 \pm 0,08$	$3,6 \pm 0,02$	$4,9 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,02$
		$p_{1-2} < 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
Глюкоза (ммоль/л)	$5,59 \pm 0,05$	$6,26 \pm 0,05$	$6,94 \pm 0,05$	$5,43 \pm 0,05$
		$p_{1-2} > 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		

**Таблица 2. Анализ показателей гемостаза у пациенток рассматриваемых групп в зависимости от веса тела**

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=20)	3 группа (n=10)	контрольная группа (n=20)
ПТИ	$94,5 \pm 0,05$	$99,1 \pm 0,05$	$101,4 \pm 0,05$	$92,9 \pm 0,05$
		$p_{1-2} > 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
МНО	1,0	1,0	0,99	1,0
		$p_{1-2} > 0,05$ ; $p_{2-3} > 0,05$ ; $p_{3-1} > 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		
Фибриноген (мг/дл)	$3,0 \pm 0,02$	$3,0 \pm 0,02$	$3,5 \pm 0,02$	$2,8 \pm 0,02$
		$p_{1-2} > 0,05$ ; $p_{2-3} > 0,05$ ; $p_{3-1} < 0,05$ ; $p_{1-3} > 0,05$ ; $p_{2-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$		

В ходе проведенного исследования нами установлено, что распространенность гиперхолестеринемии, гипергликемии, систолической артериальной гипертонии у пациенток второй и третьей групп была достоверно выше, по сравнению с первой группой женщин ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ), а также по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ ( $p_{к-1} < 0,05$ ;  $p_{к-2} < 0,05$ ;  $p_{к-3} < 0,05$ ).

При этом обращает на себя внимание то, что при сравнении распространенности гиперхолестеринемии, гипергликемии и систолического артериального давления у пациенток второй группы и женщин с избыточной массой тела достоверных отличий не найдено ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

У пациенток с ожирением распространенность диастолической артериальной гипертонии, увеличенного ОТ была достоверно выше, по сравнению с группой женщин с избыточным весом ( $p_{3-1} < 0,05$ ;  $p_{2-1} < 0,05$ ) и пациентками с нормальным ИМТ ( $p_{3-к} < 0,001$ ;  $p_{2-к} < 0,05$ ). При этом распространенность увеличенного ОТ в третьей группе была достоверно выше по сравнению с женщинами во второй группе ( $p_{3-2} < 0,001$ ).

Установлено, что средний уровень ОХС у обследуемых второй группы ( $6,0 \pm 0,05$  ммоль/л) и третьей группы ( $6,4 \pm 0,05$  ммоль/л) был достоверно выше ( $p_{3-1} < 0,05$ ;  $p_{2-1} < 0,05$ ) по сравнению с обследуемыми 1-й группы ( $5,4 \pm 0,05$  ммоль/л). При сравнении средних значений ОХС во 2-й и 3-й группах достоверных различий не найдено ( $p_{3-2} > 0,05$ ).

Средние значения уровня глюкозы у обследуемых второй группы ( $6,26 \pm 0,05$  ммоль/л) и третьей группы ( $6,94 \pm 0,05$  ммоль/л) были достоверно выше ( $p_{3-1} < 0,05$ ;  $p_{2-1} < 0,05$ ) по сравнению с обследуемыми первой группы ( $5,59 \pm 0,05$  ммоль/л). При сравнении средних значений глюкозы крови во второй и третьей группах достоверных различий не найдено ( $p_{2-3} > 0,05$ ).

Средний уровень САД у женщин с избыточной массой тела ( $118,02 \pm 4,51$  мм рт.ст.) и ожирением (во второй группе –  $129,72 \pm 6,21$  мм.рт.ст., в третьей группе –  $139,63 \pm 5,64$  мм рт.ст.), по сравнению с группой женщин с нормальной массой тела ( $115,25 \pm 3,87$  мм рт.ст.), достоверно выше ( $p_{3-к} < 0,001$ ;  $p_{2-к} < 0,001$ ;  $p_{1-к} < 0,001$ ). При этом средние значения ОТ в группе с ожирением достоверно выше, по сравнению с группой с избыточной массой тела ( $p_{3-1} < 0,001$ ;  $p_{2-1} < 0,001$ ).

Средний уровень ДАД у обследуемых с избыточной массой тела ( $83,34 \pm 4,11$  мм рт.ст.) и ожирением (во второй группе –  $89,33 \pm 5,76$  мм.рт.ст., в третьей группе –  $94,63 \pm 6,09$  мм рт.ст.) по сравнению с группой обследуемых с ИМТ в норме ( $80,17 \pm 5,08$  мм.рт.ст.) был достоверно выше ( $p_{3-к} < 0,001$ ;  $p_{2-к} < 0,001$ ;  $p_{1-к} < 0,001$ ). При этом, средний уровень ДАД в группе с ожирением достоверно выше, по сравнению с группой с избыточной массой тела ( $p_{3-1} < 0,001$ ;  $p_{2-1} < 0,001$ ).

При корреляционном анализе выявлена связь средней силы между ИМТ и уровнем ОХС ( $r=0,56$ ), ИМТ и уровнем САД ( $r=0,45$ ), ИМТ и уровнем ДАД ( $r=0,46$ ), слабой силы между ИМТ и уровнем глюкозы ( $r=0,38$ ) ( $p < 0,05$ ), а также сильная связь между ИМТ и ОТ ( $r=0,78$ ) ( $p < 0,05$ ).

#### Выводы

Наличие избыточной массы тела и ожирения достоверно способствует увеличению распространенности ГХС, гипергликемии, САГ и ДАГ. У женщин с избыточной массой тела и ожирением, по сравнению с обследуемыми с нормальной массой тела, регистрировались достоверно более высокие средние значения уровня ОХС, глюкозы, САД и ДАД, ОТ.

Более того, приведенные лабораторные данные свидетельствуют о том, что основные показатели липидного спектра, гемостаза, биохимических данных у обследуемых имеют достоверные отличия между собой в зависимости от длительности состояния гипоестрогении.

Таким образом, на основании динамики ИМТ и изменений лабораторных данных в различные периоды менопаузы можно говорить о возможном взаимном влиянии этих показателей на риск развития сердечно – сосудистых заболеваний.

Закономерности, выявленные в ходе данного исследования, позволяют в дальнейшем пересмотреть систему мероприятий, направленных на профилактику сердечно - сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе.

#### Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно - сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. - 2000. - Т. 40, № 4. - С. 4-8.
2. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М., Юренева С.В., Коновалова В.Н., Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Марченко Л.А., Мельниченко Г.А., Азизян К.М., Ткачева О.Н. Практические рекомендации. Ведение женщин в пери - и постменопаузе. Москва, «Литера», 2010.- 20-22с.
3. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Терапевтический архив. - 1999. - №10. - с. 61-65.
4. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6): 2404-2411.
5. Tchernof A, Poehiman ET, Despres JP. Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy // Diabetes Metab. 2000. 26(1): 12-20.
6. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B et al. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. Climacteric 1999; 2(1): 37-44.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162(16): 1867-1872.
8. Маличенко С.Б., Овчинникова С.Г. Постменопаузальный метаболический синдром: новые возможности терапии // Фарматека. - 2004. - № 11. - С. 4-8.

ID: 2012-12-257-A-1879

Оригинальная статья

Сергеева О.Н., Сидорова Л.Д.

## Особенности лечения персистирующей смешанной хламидийно-герпетической инфекции при трубно-перитонеальном бесплодии

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС*

### Резюме

Предложенный в работе алгоритм лечения персистирующей сочетанной хламидийной и герпетической инфекции обладает преобладающей эффективностью относительно группы пациенток, получавших стандартную терапию. У 16 (20%) пациенток I группы беременность наступила после проведенной противовоспалительной и иммуностропной терапии и лишь у 9 (41,25%) II группы. Частота наступления беременности составила 23,5%, что превышает частоту наступления беременности во II группе со стандартным лечением.

**Ключевые слова:** бесплодие, хламидии, герпес, беременность

Исследования биоценоза урогенитального тракта пациенток, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием, выявило, что при хроническом воспалительном процессе гениталий преобладающими возбудителями являлись хламидии и генитальный герпес.

Проблема терапии смешанных бактериально-герпетических инфекций окончательно не решена до настоящего времени и по мнению большинства исследователей трудности в её решении связаны с неадекватным или патологическим иммунным ответом за счёт длительного пребывания антигена в тканях. Важным условием успешной терапии хронической смешанной инфекции является выявление иммунологических нарушений, иммунокоррекция и подбор антибиотиков.

Неоднократные циклы активации инфекции разрушают целостность трубного эпителия, вызывают склеротические и рубцовые изменения в трубах с нарушением их функциональной активности. Наряду с этим при рецидивирующей хронической хламидийной инфекции органов малого таза формируются осумкованные очаги в тканях, а в клетках эпителия маточных труб сохраняются метаболически инертные хламидии, в связи с чем воздействие иммунокомпетентных клеток и лекарственных препаратов затрудняется [1-6, 8, 9, 23].

Сохранить репродуктивную функцию пациенток, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), позволяет адекватная антибиотикотерапия. По данным российских и зарубежных исследователей с каждым новым эпизодом обострения воспалительного процесса возрастает частота трубного бесплодия. В связи с этим основной задачей профилактики трубного бесплодия должна быть адекватная антибиотикотерапия при первом эпизоде ВЗОМТ. Основной целью антибактериальной терапии является эрадикация возбудителя. При неадекватной терапии и отсутствии эрадикации возбудителя из очага инфекции развивается персистенция возбудителя, рецидив воспалительного процесса и переход в хроническое течение заболевания с последующим нарушением функции маточных труб.

Сочетание хламидийной и герпетической инфекции отягощает течение воспалительного заболевания женских половых органов из-за способности хламидийной и герпетической инфекции рецидивировать, влиять на регионарные факторы защиты и вызывать снижение функции иммунной системы организма в целом.

Ведущая роль при герпетической инфекции принадлежит инфицированию сенсорных ганглиев люмбосакрального отдела вегетативной нервной системы и пожизненная персистенция в них. ГИ является пусковым механизмом для запуска аутоиммунных процессов. Считается, что рост вирусных заболеваний за последние 20 лет является индикатором иммунного статуса населения [3, 10, 14, 15, 16].

Терапия вирусных заболеваний представляет собой сложную проблему из-за частого развития резистентности вируса к лекарственным средствам и способности вирусов влиять на эффективность иммунного ответа, а при «смешанных инфекциях» наблюдается взаимная активация инфекционных агентов. Причины персистенции *Ch. trachomatis* и неэффективности лечения герпетической инфекции обусловлены назначением неадекватных схем лечения и неправильным подбором антибактериальных препаратов в остром периоде заболевания; сочетание хламидийной инфекции с герпетической и бактериальным вагинозом; лечение без достаточной коррекции имеющихся иммунологических изменений.

Тактика лечения больных урогенитальным хламидиозом в сочетании с герпетической инфекцией определяется комплексом факторов: клинической формой заболевания (острая, хроническая, хроническая рецидивирующая); антибиотикотерапией, применённой при остром периоде заболевания; характером иммунологических изменений; сочетанием герпетической инфекции с хламидиями или другой условно-патогенной инфекцией любой локализации.

### Материалы, методы и их обсуждение

Мы провели лечение по предложенному нами алгоритму и наиболее эффективной этиотропной терапией хронической персистирующей смешанной хламидийной и герпетической инфекцией у 80 пациенток (I группа) и провели сравнительный анализ лечения у 62 пациенток (II группа) рекомендуемыми стандартами терапии хламидийной и герпетической инфекции, в группу контроля вошли 20 фертильных женщин.

Программа обследования пациенток со смешанной хламидийной и ГИ включала сбор жалоб и анамнеза, общеклинические исследования и исследование иммунного статуса (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 и др.), показателей фагоцитоза: фагоцитарное число, индекс завершенности фагоцитоза, НСТ-тест, определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), уровня некоторых цитокинов (IL-4, ФНО- $\alpha$ , ИНФ). Особое внимание обращали на степень и коррекцию иммунологических расстройств до назначения антибактериальной терапии.

Оценивая клинические данные и иммунограмму, устанавливалась степень иммунных расстройств (СИР) по формуле Земскова М.А. для каждой пациентки.

В случае положительных значений оценивали степень активации (стимуляции) иммунной системы (СИС), при отрицательных значениях – степень иммунной недостаточности (расстройств) (СИР). Если полученные значения лежали в интервале от 1 до 33%, пациенток относили к первой степени иммунных расстройств, при которой не требуется применение иммуностимулирующих препаратов.

Первая степень иммунных расстройств установлена у 20 (68,4%) пациенток I группы и у 9 (31,6%) II группы. В этих случаях пациенткам назначали адаптогены, антиоксиданты и ферменты: элеутерококк по 15-20 капель 2 раза в день, токоферол ацетат 200 мг, аскорбиновую кислоту, вобэнзим, витамины группы В. Применение системной ферментотерапии использовали, учитывая её противовоспалительный, фибринолитический (профилактика фиброза в тканях), иммуномодулирующий и противотромботический эффекты. Особенно ценным свойством ферментов является их способность оказывать влияние на иммунопатологические процессы, расщеплять патогенные иммунные комплексы в крови и тканях, оказывать регулирующее влияние на компоненты комплемента и адгезивные молекулы (ICAM-1, LFA и др.), способность стимулировать различные иммунные клетки, которые продуцируют цитокины, регулируют их уровень, увеличивают фагоцитарную активность клеток. Благодаря вышеописанным свойствам системные полиферменты (вобэнзим и др.) широко используются в лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Наряду с этим мы принимали во внимание способность ферментных препаратов повышать локальную концентрацию антибиотиков в тканях и улучшать их переносимость. [7, 11, 17, 18] Препарат назначался в дозе по 5 таблеток три раза в день. Использовали физиотерапевтические методы: электрофорез с димексидом через аспирин в разведении 1:9 и биостимулятор алоэ – 10 процедур; микроклизмы с новокаином, димексидом (1:9) и настоем ромашки по 20 мл; фонофорез и другие физиотерапевтические методы, улучшающие кровоток: озокерит, грязи (в условиях санаторно-курортного лечения).

Вторая степень иммунных расстройств установлена в I группе у 19 (65,5%), во II у 10 (34,5%). При второй степени иммунных расстройств (полученные по формуле Земскова А.М.) значения лежали в интервале от 34 до 66%, мы назначали адаптогены, антиоксиданты, витамины, ферменты, озонотерапию, которая позволяет стимулировать отягощённое рецидивирующим течением заболевания иммунореактивность, элиминировать внутриклеточно расположенные бактерии и вирусы. Озонированный физиологический раствор в объёме 200-400 мл вводили через день, внутривенно со скоростью 3-7 мл/мин. Озонотерапию проводили по 3 сеанса через день. При высоких титрах ЦИК или антиспермальных антител применяли плазмоферез.

Третья степень иммунных расстройств диагностирована в 14 случаях (48,2%) в I группе и в 15 (51,8%) во II. При третьей степени иммунных расстройств при полученных значениях в интервале 67-100% и выше возникала необходимость более длительного восстановления иммунологических расстройств, коррекции индукторами интерферона с рекомендациями иммунолога.

В этих целях применялся иммуномодулятор суперлимф, который действует путём физиологической регуляции патологических процессов. Он представляет собой комплекс цитокинов (ИЛ-1,2,6, ФНО- $\alpha$  и др.). Подобный состав позволяет приблизить действие препарата к физиологическому. Механизм действия препарата связан с активацией клеток фагоцитарного звена, фибробластов, усилением межклеточного взаимодействия. Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку активных форм кислорода, азота, продукцию клетками собственных цитокинов. Назначался иммуномодулятор в виде ректальных свечей на ночь на протяжении 5-10 дней.

I этап лечения. Антибактериальная терапия.

Терапию смешанной хронической хламидийно-герпетической инфекции начинали с препаратов, воздействующих на хламидии. В этих целях использовали макролидные антибиотики. Все макролидные антибиотики делятся на три группы в зависимости от химической структуры, которая содержит 14, 15 или 16-членное лактонное кольцо. Наиболее эффективными препаратами считаются макролиды-азалиды, содержащие в своей химической структуре 15-членное лактонное кольцо. К ним относятся сумамед и зитролид. Преимущество от применения макролидов-азалидов в том, что они имеют широкий спектр антимикробной активности, обладают способностью глубокого проникновения в ткани, хорошей биологической переносимостью, оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие, проникая в бактериальные клетки, где длительно сохраняются. Их концентрация в тканях в 200 раз выше, чем в плазме крови, особенно ценным является то, что макролиды-азалиды вызывают отчётливый противовоспалительный эффект, положительно влияют на фагоцитоз, то есть оказывают иммуномодулирующее действие, не влияют на кишечную флору. Описанные преимущества выгодно отличают макролиды-азалиды от других макролидов, таких как эритромицин, рулид, клацид, ровамицин, вильпрафен и др. [13, 2, 3, 4, 12, 19]

В процессе лечения и для подготовки к хирургическому этапу лечения учитывали то, что пациентки неоднократно использовали различные антибактериальные препараты, мы применяли схемы лечения, рекомендуемые при хронических процессах Новиковым Б.Н., Аковбяном В.А., 2005, разработанные ГУНИИЭМ им. Н.Ф. Гамали РАМН. Согласно их рекомендациям при смешанных инфекциях дозы препаратов увеличивали в два раза, а длительность лечения до 8 дней. Мы применяли азалиды – зитролид (сумамед) 1,5 г в первый день лечения и в последующие дни по 0,5 г, курсовая доза составляла 5,0 г, в менструальные дни.

II этап лечения. Проведение противовирусной терапии.

При описанной хламидийной и герпетической инфекции клинические проявления были бессимптомными, герпетическая инфекция при этом диагностировалась только лабораторным путём. Составляющие терапии включали в себя: а) нормализацию иммунного ответа, то есть восстановление полноценной иммунной защиты организма; б) подавление репликации вирусов.

Традиционные противовирусные химиопрепараты (ацикловир, ванцикловир и др.) обладают многими отрицательными свойствами, такими как, снижение чувствительности к применяемым препаратам, развитие резистентности вируса к ним, необходимость использования сложных схем комбинированной терапии из трёх-четырёх препаратов, выработка вирусами механизмов, влияющих на эффективность иммунного ответа хозяина. В связи с этим лечение наиболее эффективно при назначении антивирусных препаратов, которые сочетают этиотропный и иммуномодулирующий эффекты [20, 21, 22]. К этим препаратам относятся: панавир и амиксин, которые действуют непосредственно на вирусы и являются индукторами интерферона.

Роль интерферона в системе иммунологической защиты организма велика. Функции интерферона в иммунологической защите разнообразны, но наиболее активно ИНФ действует в отношении вирусов. Осуществление антивирусной защиты происходит путём выработки антивирусных белков в клетках хозяина. ИНФ участвует в антимикробной, противоопухолевой защите, обладает

антипролиферативными, иммуномодулирующими свойствами. Терапевтический эффект индукторов интерферонов достигается путём образования эндогенного интерферона. Наряду с этиотропным действием индукторы интерферона обладают иммуномодулирующими свойствами и эффективны в отношении широкого круга заболеваний, таких как герпес, ОРВИ, вирусные гепатиты, энцефалиты, хламидиоз и др. Иммунорегуляторные процессы опосредуются через  $\gamma$ -ИНФ, а противовирусная защита через  $\alpha$  и  $\beta$ -ИНФ. Панавир и амиксин обладают свойствами  $\alpha$  и  $\beta$ -ИНФ. Считается, что причины хронизации вирусной инфекции (ВПГ2, ЦМВ) связаны с замедленным включением системы интерферона в процесс противовирусной защиты, в связи с этим распространение вируса недостаточно сдерживается и происходит быстрое обсеменение. Поэтому раннее применение ИНФ при рецидиве воспалительного процесса является наиболее эффективным. При рецидивирующих вирусных инфекциях процесс интерфероногенеза подавляется, способность лимфоцитов и лейкоцитов продуцировать  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ -интерфероны снижается и развивается интерферондефицитное состояние. [14, 10, 7, 11]

Мы применяли курсовое лечение амиксином или панавиром (препаратами, которые являются индукторами интерферона наряду с прямым противогерпетическим действием). Применяли панавир 0,004% раствор по 5 мл с интервалом в 48 часов 5 инъекций или амиксин, который назначался по 0,125 г 2 дня, затем по 0,125 г через день, курсовая доза 1,125 г. Параллельно проводили местное лечение эпигеном 5-6 орошений в день 7 дней после традиционной санации влагалища или гелем, содержащим панавир, местное лечение мазями: ацикловир 5%, виролекс 3% и др. Наряду с этим при изменении содержания иммуноглобулинов вводили иммуноглобулин человеческого нормальный (по 3 мл в/м N5) в сочетании с адаптогенами и витаминами группы В (В1, В2, В6, С). Эфферентные методы лечения применяли при длительном течении хронического процесса. Наиболее часто в этих целях использовали плазмоферез, 3 сеанса через 1-2 дня. При этом мы рассчитывали на механизмы воздействия эфферентных методов лечения при воспалительных процессах, такие как детоксикация (элиминация токсических субстанций, деблокирование систем детоксикации, биотрансформацию токсических субстанций), рео- и иммунокоррекция, при которых происходит элиминация антигенов, ЦИК, изменение направленности иммунного ответа, повышение чувствительности к медикаментозным веществам.

### III этап лечения.

Основываясь на результатах проведённых нами исследований, свидетельствующих о снижении стероидопродуцирующей и проявлении функциональных нарушений центральных нейроэндокринных структур, с целью восстановления нейроэндокринных взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, назначались витамины по схеме: пиридоксин по 5 мг в день, фолиевая кислота по 200 мг в день и токоферол ацетат по 200 мг в день с аскорбиновой кислотой 0,3х3 раза в день в лютеиновую фазу цикла. Коррекция дефицита содержания гормонов производилась только в случае нарушения стероидопродуцирующей функции яичников при снижении эстрадиола в сыворотке крови до 98 рд/мл или развитии ановуляции (по данным УЗИ и базальной температуры) на 2-3 менструальных цикла. В случае выявления нарушений назначалась циклическая гормональная терапия в стимулирующих дозах – дюфастон по 10 мг во второй фазе менструального цикла или фемостон на 2-3 менструальных цикла.

Все пациентки были разделены на 3 группы. Первая группа, которую составили 80 пациенток с персистирующей хламидийной и герпетической инфекцией, получала лечение по предложенной нами схеме, описанной выше, с обязательной глубокой оценкой показателей иммунной системы и степени иммунных расстройств.

Вторая группа состояла из 62 пациенток, которые получали терапию одним из макролидных антибиотиков (рулид, кларитромицин, эритромицин) и ацикловиротерапию по 400 мг на приём 2 раза в день 2 недели на фоне применения индукторов интерферона (циклоферон 12% 2 мл внутримышечно 5 инъекций 1 раз в 3 дня). Этиотропное противовирусное лечение применялось только при манифестационных формах герпетической инфекции.

Третья группа состояла из 20 фертильных здоровых женщин.

Учитывая, что дисбиотические процессы выявлены у всех, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием в изучаемой группе, лечение дисбиотических нарушений и бактериального вагиноза применяли согласно стандартам, рекомендуемым при данном виде патологии. Для этих целей применили двухэтапный вариант, который направлен на подавление избыточного роста микроорганизмов, а затем на восстановление лактобацилл во влагалище. Для этих целей использовали свечи «Далацин» или клиндамицин, макмирор, трихопол, метронидазол (вагинально или внутрь) в течение 3-х дней менструального цикла. На втором этапе лечение проводили зубитиками: линекс, бифидумбактерин в стандартных дозировках, эпиген-интим в виде спрея для наружного и интравагинального применения. Эпиген-интим применяли 4-7 раз в день 14 дней после назначения зубитиков.

При оценке полученных результатов установлено, что через месяц после окончания лечения в основной группе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием обнаружено достоверное снижение частоты встречаемости хламидийной инфекции (15-18,75%) в 5 раз и герпетической (18-22,5%) в 3 раза. Во второй группе после лечения высеваемость хламидий уменьшилась незначительно: 42 (67,7%) до лечения и 39 (63%) после лечения, вирус простого герпеса 41 (66,1%). Состояние биоценоза влагалища после проведённой терапии оценивалось клинически и с помощью бактериоскопических методов. По данным бактериоскопии мазков, окрашенных по Грамму, нормоценоз влагалища в I группе восстановился у 42 (52,5%) пациенток, исчезли и клинические признаки дисбиоза влагалища. Анаэробный бактериальный вагиноз после проведённого лечения был выявлен у 8 (10%) пациенток, кандидоз у 1 (1,25%). Антихламидийные антитела у исследуемых пациенток продолжали определяться, но в значительно низких титрах (1:32).

Во второй группе нормоценоз восстановился у 29 (46,7%), дисбиоз влагалища восстановился у 19 (30,6%), анаэробный бактериальный вагиноз у 6 (9,6%), кандидоз у 5 (8,1%). Таким образом, предлагаемый нами алгоритм лечения и применяемые препараты достигают достоверно значительной большей элиминации бактерий и вирусов.

Следующий этап лечения в нашем исследовании предусматривал мероприятия, направленные на восстановление фертильности и индукцию беременности. Пациенткам было выполнено эндоскопическое хирургическое вмешательство с целью коррекции непроходимости маточных труб. Учитывая данные, что присутствие антихламидийного IgG к БТШ-60 (белок теплового шока) в сыворотке крови является маркёром окклюзии маточных труб, мы предварительно изучили его содержание у 60

пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием при смешанной хламидийной и герпетической инфекции. У 18 (30%) пациенток обнаружен положительный тест на присутствие антихламидийного IgG к БТШ-60, а у 42 (70%) тест дал отрицательный результат. Для подтверждения значимости данного теста мы провели определение степени распространённости спаечного процесса и проходимости маточных труб при эндоскопических операциях при положительном и отрицательном тесте. Всего обследовано 60 пациенток с хламидийной и герпетической инфекцией, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 18 (30%) пациенток с положительными результатами присутствия видоспецифических иммуноглобулинов класса G к БТШ-60 – белку теплового шока Chlamidia trachomatis, подтверждающих наличие персистентной инфекции и окклюзии маточных труб. Во вторую группу вошли 42 (70%) пациентки с хронической хламидийной и герпетической инфекцией, с отрицательными результатами на присутствие БТШ-60.

Степень распространение спаечного процесса оценивали согласно классификации J.F. Hulka и соавт., 1978. Первая степень спаечного процесса (спайки минимальные, трубы проходимы, видна большая часть яичника) в первой группе не выявлена, у пациенток второй группы 24 (57,0%); вторая (когда 50% яичника свободны, окклюзия маточных труб с сохранением складок) у 7 (34,0%) в первой группе и у 8 (19,1%) во второй группе. Третья степень (перивариальные спайки занимают более 50% яичника, окклюзия маточных труб с разрушением складок) в первой группе отмечалась у 6 (32,8%) пациенток, во второй группе у 7 (16,9%). Четвёртая степень (поверхность яичника не видна, имеются одно- или двухсторонние гидросальпингсы) наблюдалась у 4 (21,9%) пациенток первой группы и у 3 (7,0%) второй. Объём эндоскопических операций при трубно-перитонеальном бесплодии зависел от степени и выраженности спаечного процесса, проходимости маточных труб. В случае перитубарных спаек производили: сальпинголизис, сальпингоовариолизис, сальпингометролизис, при тотальной непроходимости маточных труб или при наличии гидросальпингсов выполняли сальпингоэктомию.

Предварительная коррекция иммунных нарушений с применением вышеописанных схем и последовательность терапии смешанных инфекций, мы получили следующие результаты. Микробиологический контроль, проведённый через месяц после окончания лечения, показал, что в первой группе пациенток установлено достоверное снижение частоты высеваемости хламидий со 100% до 18,7%; во второй группе пациенток снижение было незначительным (67,7% до лечения, 63,0% после), что потребовало проведения дополнительного курса терапии.

Выявлена эффективность применения препаратов, сочетающих в себе этиотропный и иммуномодулирующий эффекты (панавир, амиксин). После проведённой терапии высеваемость генитального герпеса в первой группе значительно снизилась с 58 (72,5%) до лечения и до 18 (22,5%) после лечения), цифры высеваемости генитального герпеса стали соответствовать его содержанию в группе контроля 5 (25%). Произошло снижение и высеваемости цитомегаловируса (до лечения 32 (40%), после лечения 9 (30%)), но снижение не достигло соответствия в контрольной группе. У пациенток второй группы произошло незначительное снижение высеваемости вируса простого герпеса (до лечения 42 (70,9%), после 66,1%), цитомегаловируса (до лечения у 26 (41,9%), после лечения у 22 (30,6%) пациенток), и его уровень был достоверно выше, чем в группе контроля. Содержание микоплазм и уреаплазм и в первой, и во второй группах снизилось, но оставалось выше, чем в группе контроля.

Состояние биоценоза влагалища так же оценивалось через 1 месяц после окончания терапии с помощью бактериоскопических методов оценки. По данным микроскопии мазков, окрашенных по Грамму, соответственно критериям оценки по Spiegel нормоценоз влагалища восстановлен у 52,5% пациенток первой группы и у 46,43% второй группы. Анаэробный бактериальный вагиноз диагностировался достоверно реже (у пациенток первой группы – 8 (10%), второй – 7 (9,6%). Выделение кандидоза также значительно снизилось (у пациенток первой группы – 1 (1,25%), второй – 5 (8,0%), однако их частота не достигла частоты нормального состояния микрофлоры половых путей здоровых женщин.

**Таблица 1. Частота выявления урогенитальной инфекции, инициированной хламидийной и герпетической инфекцией, у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием до и после лечения**

Микрофлора	I группа (n=80)				II группа (n=62, стандартное лечение)				Контроль (n=20)	
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения		Абс	%
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Хламидии	80	100	15	18,75 (p<0,05)	42	67,7	39	63,0 (p<0,05)	1	5
Вирус простого герпеса	58	72,5	18	22,5 (p<0,05)	44	70,9	41	66,1 (p<0,05)	5	25
Цитомегаловирус	32	40	24	30,0 (p<0,05)	26	41,9	19	30,0 (p<0,05)	4	20
Уреаплазмы	28	35	16	20 (p<0,05)	22	35,5	18	29,0 (p<0,05)	2	10
Микоплазмы	22	27,5	13	16,3 (p<0,05)	17	27,4	15	24,1 (p>0,05)	2	10

p – рассчитано по отношению к группе до проведения лечения.

### Заключение

Анализируя результаты, следует отметить, что нормализация иммунного статуса в зависимости от имеющихся нарушений, их предварительная коррекция и дальнейшее проведение этиотропной противохламидийной терапии макролидами-азалидами (зитролид, сумамед) по схеме, предложенной ГУНИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, и поэтапное лечение герпетической инфекции и бактериального вагиноза показали значительную эффективность в сравнении с применяемой стандартной схемой. Однако добиться снижения уровня инфицированности половых путей хламидиями и герпетической инфекцией до частоты распространённости этих инфекций среди популяций здоровых женщин не удалось.

Подобное положение можно объяснить тем, что процесс, связанный с воспалением маточных труб, при длительном рецидивирующем течении заболевания носит иммунный характер. Это подтверждается наличием IgG к БТШ-60 в периферической крови и отсутствием содержания IgA в перитонеальной жидкости, в среде, непосредственно контактирующей с инфицированными трубами, секретом брюшной полости. Отсутствие IgA в перитонеальной жидкости на фоне верифицированной ДНК в верхнем отделе гениталий подтверждает проявление персистирующей формы хламидийной инфекции и иммунологический компонент течения воспалительного процесса.

Эффективность применённых методов диагностики и терапии воспалительных процессов, инициированных смешанными инфекциями, хламидийной и герпетической, доказывается частотой наступления беременности.

Стимуляция овуляции проводилась клостильбегидом и менопаузальным гонадотропином в зависимости от показаний по общепринятым схемам. Коррекция гиперпролактинемии проведена у 23 (29%) пациенток I группы и у 3 (4,8%) II с применением парлодела или бромкриптина до нормализации пролактина в крови. Методы вспомогательной репродукции применяли у 9 (11,2%) пациенток первой группы и у 6 (9,6%) пациенток второй группы. На ЭКО направлены 6 (7,5%) пациенток первой группы. Во второй группе на ЭКО никто не направлялся.

Анализируя результаты проведённой терапии по предложенному нами алгоритму лечения персистирующей сочетанной хламидийной и герпетической инфекции следует отметить её преобладающую эффективность относительно группы пациенток, получавших стандартную терапию. У 16 (20%) пациенток I группы беременность наступила после проведённой противовоспалительной и иммуностропной терапии и лишь у 9 (41,25%) II группы. Частота наступления беременности составила 23,5%, что превышает частоту наступления беременности во II группе со стандартным лечением.

#### Литература

1. Айламазян Э.К., Савичева А.М., Башмакова М.А. Этиология и патогенез важнейших инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии // *Мать и дитя: Материалы 2-го Российского форума, Москва, 2000.* - с.448-449.
2. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В.-Актуальные вопросы антибиотикотерапии при урогенитальном хламидиозе // *Гинекология.* – 2002. - №5 - С.57.
3. Баткаев Э.А. Современные подходы к лечению герпеса // *Клиническая дерматология и венерология.* - 2005. - С.10.
4. Баткаев Э.А. Этиотропная терапия урогенитального хламидиоза // *Клиническая дерматология и венерология.* - 2003. - №3. – С. 13-19.
5. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Корнеева И.Е.//Проблемы репродукции.-1999: 5(9): 43-4.
6. Глазкова Л.К. Генитальная хламидийная инфекция: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, клиника и терапия. Руководство для врачей. Екатеринбург. Изд-во Урал. мед. ин-та, - 2004.
7. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путём. – М., 2003.
8. Клинышкова Т.В. Трубно-перитонеальное бесплодие на фоне восходящей хламидийной инфекции. // *российский вестник акушера-гинеколога.* – Том 7. - №2 – 2007, с.35.
9. Козлова В.И., Пухнер А.Ф.-Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий, Санкт-Петербург, 2000. С.36-40.
10. Кулаков В.Н., Федорова Т.А., Абубакирова А.М. и др. Урогенитальная инфекция и её роль в развитии бесплодия // *Акушерство и гинекология.* - 2002. - №8. - С. 19.
11. Носик Н.Н., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н.-Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении // *Гинекология. М, 2007.-с.10.*
12. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю.-Современные подходы к фармакотерапии рецидивирующей герпетической инфекции // *Экспер. и клин. фармакология.* 2005.- Т. 68. - №6. С. 67-71.
13. Самсыгина Г.А. Макролиды и фагоцитоз // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1999. - №2. - С. 32.
14. Серов В.Н., Паукова В.Е.-Воспаление: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. 640 с.
15. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетрушвили Н.К. // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – Т. 11. - №16 - С.27-30.
16. Серов В.Н., Тихомиров А.Л.-Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие. – М.-2002. – с.35
17. Сидорова И.С., Алешин В.А., Афанасьев С.С., Рубальский О.В., Афанасьев М.С.//Эффективность комплексной терапии урогенитального хламидиоза с применением иммунокорректирующих препаратов // *Акушерство и гинекология.-2002.-№4.-с.3-5.*
18. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И.-Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов//*Методические рекомендации. М.-2005.-С.27.*
19. Bryskier A., Agouridan S., Gasc J. Classification of macrolide antibiotic In Bryskier A.J., Butzler J-P., Neu H.C.-Chemistry Pharmacology and clinic. Uses, Paris: Arnette-Blackuel. 93;5-63.
20. Erickson K.L., Hubbard N.E. // *J. Nutz.-2000.-№130 (Suppl), p.403-420.*
21. Fatahzadeh M., Schwartz R.A.-Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol. 57. Iss. 5. P. 737-763.
22. Geretti A.M.-Genital herpes // *Sex Transm Infect.* 2006. Vol. 82 (Suppl IV): iv31-iv34.
23. Lanjouv E., Ossewaarde J.M., Sary A., Boag T. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int J CTD Aids.* – 2010. – Vol. 21. P. 729-37.

## Влияние терапии метформином на восстановление менструальной функции у девушек-подростков с инсулинорезистентностью

ГБОУ ВПО Владивостокский ГМУ Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, курс эндокринологии кафедры факультетской терапии

### Резюме

В исследовании представлены данные о динамике клинических, гормональных, метаболических, эхонографических показателей у 72 девушек-подростков с нарушениями менструальной функции в сочетании с инсулинорезистентностью через 6-ть месяцев терапии метформином, направленной на коррекцию метаболических и репродуктивных нарушений, профилактику бесплодия и ранних репродуктивных потерь. На фоне лечения отмечено улучшение характера менструального цикла у 55,6% пациенток с ожирением и у 42% девушек с нормальной массой тела. Однако значимого влияния на проявления синдрома гиперандрогении не достигнуто. В работе обосновано применение метформина не только с целью коррекции метаболических нарушений, но и с целью терапии нарушений репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, гиперандрогения

### Введение

Наличие гиперинсулинемии у больных, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПЯ) в исследовании Burghen и соавторов [1980] подтвердило присутствие инсулинорезистентности (ИР) у данной категории пациенток [2,3]. Особый интерес с точки зрения индукции формирования СПЯ вызывает период пубертата, сопровождающийся, как известно, физиологической ИР на уровне периферических тканей, отсутствием ИР на уровне печени и сохранением нормальных показателей обмена аминокислот [3].

Распространенность таких заболеваний как ожирение, нарушения углеводного обмена, дисменорея в подростковом возрасте неуклонно возрастает. Исследования, посвященные изучению репродуктивных и метаболических нарушений в аспекте влияния инсулинорезистентности у подростков немногочисленны. В данной возрастной группе окончательно не определены клинические показания к назначению метформина, терапевтические дозы и длительность терапии.

Очевидно, что своевременное выявление и медикаментозная коррекция патологического снижения чувствительности к инсулину в подростковом возрасте позволит провести раннюю профилактику грозных репродуктивных и метаболических нарушений.

Поиск новых подходов к терапии нарушений менструальной функции у девушек – подростков позволяющих не только воздействовать на отдельные клинические проявления, но и способствовать устранению причин, приводящих к этим нарушениям, представляется принципиально важным.

**Цель работы:** Провести оценку динамики изменений клинических, гормонально – метаболических и эхонографических показателей у пациенток с нарушениями менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью под влиянием препарата из группы бигуанидов (метформина).

### Материалы и методы

В исследование включено 72 девушки-подростка, обратившиеся в Краевой центр диабета и эндокринных заболеваний с жалобами на нарушения менструального цикла. Средний возраст пациенток составил  $15,8 \pm 0,2$  г. Половое развитие соответствовало стадиям III – V по Tanner и распределялось следующим образом: Tanner III – 4 (5,6%); Tanner IV 9 – (12,5%); Tanner V – 59 (81,9%). У большинства 42 (58,7%) пациенток нарушения менструального цикла сохранялись с момента менархе, у 9 (12,2%) нарушения менструальной функции дебютировали через 6 месяцев, а у 21 (29,1%) через 12 месяцев от менархе. На этапе отбора пациенток критериями исключения являлись такие эндокринные причины нарушений менструального цикла как гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, гиперпролактинемический, первичный и вторичный гипогонадизм.

В структуре менструальной дисфункции преобладали олигоменорея 41 (57,3%), вторичная аменорея 10 (13,9%), альгоменорея 17 (23,6%). У части подростков 4 (5,6%) в анамнезе регистрировались ювенильные маточные кровотечения. Ожирение I – III степени выявлялось у 35 (48,6%) девушек, индекс массы тела (ИМТ) этих пациенток в среднем составил  $30,5 \pm 0,5$ . Показатель ИМТ для девушек с нормальной массой тела соответствовал  $20,4 \pm 0,4$ . Гирсутизм легкой и средней степени тяжести выявлялся в 26 (36,1%) случаях.

Обследование включало изучение анамнестических данных. Выявлялись клинические симптомы инсулинорезистентности, гиперандрогении. Всем девушкам определяли индекс массы тела (ИМТ = масса тела/рост<sup>2</sup> в метрах), степень ожирения (согласно рекомендациям С.В. Brook), тяжесть гирсутизма (по шкале Ферримэна – Голлвея). Процент содержания жира в организме исследовали с помощью аппарата Omron BF 306. Объем висцеральной жировой ткани (ВЖТ) оценивался с помощью метода Sjostrom [1997] (ВЖТ л. =  $0,731 \times$  сагиттальный диаметр туловища (в см.) – 11,5).

Лабораторно всем девушкам проводился пероральный глюкозотолерантный тест. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови определялся до и через 2 часа после нагрузки глюкозой реактивом DSL-10-1600 согласно протоколу исследования, утвержденному фирмой Diagnostic System Laboratoris на аппарате Униплан фирмы PICON (Россия).

Резистентность к инсулину выявляли методом оценки «минимальной модели» гомеостаза HOMA-R (Homeostasis Model Assessment) [инсулин плазмы натощак (мкЕД/мл)  $\times$  глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5]; а также с помощью индексов Caro [глюкоза плазмы натощак/инсулин плазмы натощак] (норма > 0,33) и FGIR [Fasting Glucose/Insulin Ratio] (норма >6).

Лабораторные исследования осуществлялись при помощи иммуноферментного анализа на аппаратах Cobas Care и Clum Well (США). Всем девушкам до и через 6 месяцев лечения проводилось УЗИ органов малого таза на аппарате «Алока – 3500» (Япония) с датчиком 3,5 МГц.

Статистическая обработка данных производилась методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ), относительной величины (P), ошибки средних арифметических и относительных величин (m). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t), показателя вероятности различий (p). Статистическую значимость различий показателей (M) оценивали положительно при  $p < 0,05$ . Проверка признаков на нормальное распределение осуществлялась по критерию Шапиро – Уилка.

Исследование одобрено независимым междисциплинарным этическим комитетом при ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава; протокол № 3 от 20 ноября 2006 г.

В зависимости от индекса массы тела пациентки с инсулинорезистентностью были распределены на группы для проведения 6-ти месячного курса лечения по одной из схем фармакотерапии:

1. Группа пациенток с нарушениями менструального цикла, ожирением, инсулинорезистентностью, получающая диетотерапию в сочетании с метформином 850 мг, 2 раза в сутки, в течение 6 месяцев, 18 человек (основная);
2. Группа пациенток с нарушениями менструального цикла, ожирением, инсулинорезистентностью, получающая только диетотерапию, 17 человек (контрольная);
3. Группа девушек с нормальной массой тела, нарушениями менструального цикла, инсулинорезистентностью, получающих лечение метформином 850 мг, 2 раза в сутки, в течение 6 месяцев, 19 человек (основная);
4. Группа пациенток с нормальной массой тела, нарушениями менструального цикла, инсулинорезистентностью, получающих в течение 6 месяцев циклическую витаминотерапию (аскорбиновая кислота 1 г в сутки с 1 по 15 день менструального цикла; витамин А 10000 ЕД и витамин Е 0,2 г в сутки с 16 – 31 день менструального цикла, а так же дидрогестерон 10 мг 1 таблетка, 2 раза в сутки во вторую фазу менструального цикла (с 15 – 25 день) в течение первых трех месяцев лечения, 18 человек (контрольная).

Обследованные группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии полового развития. Клинические, гормонально – метаболические и эхографические показатели не имели достоверных различий до начала терапии в обследуемых группах.

Оценка эффективности терапии проводилась через 6 месяцев. Критериями эффективности являлись: восстановление регулярного менструального цикла, динамика массы тела, процентного содержания жира в организме, объема висцеральной жировой ткани, клинических симптомов гиперандрогении. Оценивались такие лабораторные показатели, как характер секреции иммунореактивного инсулина, по результатам стандартного теста толерантности к глюкозе, индексы инсулинорезистентности НОМА-R, FGIR, Caro. Проводилось изучение динамики эхографических изменений (среднего объема яичников, яичниково - маточного индекса, состояния фолликулярного аппарата, стромы, капсулы яичников).

Контроль функции печени (ALT; AST) и почек (мочевина, креатинин), клинического анализа крови осуществлялся 1 раз в месяц. Содержание данных показателей в сыворотке крови за весь период лечения (6 месяцев) оставалось в пределах нормативных значений.

### Результаты

Анализ полученных результатов лечения выявил значимые различия, особенно в группах больных с избыточной массой тела. Обследование закончили все девушки-подростки, побочных эффектов на фоне приема метформина у пациенток с ожирением не отмечено.

Снижение массы тела в основной группе девушек составило  $6,6 \pm 0,4$  кг и сопровождалось уменьшением индекса массы тела (от  $30,2 \pm 0,7$  до  $24,9 \pm 0,7$ ;  $p < 0,001$ ); содержания процента жировой ткани в организме (от  $38,2 \pm 0,9$  % до  $32,8 \pm 0,8$  %;  $p < 0,001$ ); окружности талии (от  $92,4 \pm 1,9$  см. до  $85,6 \pm 1,8$  см.;  $p < 0,02$ ). Объем висцеральной жировой ткани уменьшился, но различие статистически не достоверно. В два раза увеличилось количество девушек с легкой степенью ожирения, нормализация массы тела достигнута у 3 пациенток.

Анализ показателей инсулинемии до и после лечения метформином обнаружил достоверное снижение как базального, так и стимулированного уровней инсулина, в основной группе обследованных. Динамика индексов инсулинорезистентности соответствовала характеру инсулинемии (табл.1).

В группе контроля через 6 месяцев лечения масса тела в среднем снизилась на  $2,3 \pm 0,5$  кг, индекс массы тела составил  $28,3 \pm 0,8$  (исходно  $29,9 \pm 0,8$ ). Существенной динамики изменений распределения ожирения по степени тяжести не выявлено. Случаев нормализации массы тела в этой группе не отмечено. Процент содержания жира в организме, объем висцеральной жировой ткани уменьшились, но данные различия статистически не достоверны. Характер секреции инсулина на фоне диетотерапии значимо не изменился.

На фоне снижения массы тела у половины (55,6%) девушек основной группы восстановился регулярный менструальный цикл. У остальных 27,8% девушек отмечено улучшение. Существенной динамики характера нарушений менструального цикла не выявлено у 3 пациенток получавших метформин.

**Таблица 1. Динамика метаболических показателей у девушек с нарушениями менструальной функции и ожирением через 6 месяцев терапии метформином**

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев после лечения	
Базальный уровень ИРИ, мкЕД/мл	$31,8 \pm 2,5$	$19,2 \pm 1,6$	$p < 0,001$
ИРИ после нагрузки глюкозой, мкЕД/мл	$72,5 \pm 5,9$	$54,5 \pm 4,7$	$p < 0,05$
НОМА-г	$6,7 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,7$	$p < 0,001$
FGIR	$3,9 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,6$	$p < 0,05$
Caro	$0,18 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,04$	$p < 0,01$

Таблица 2. Динамика эхографических показателей в группах девушек с нарушениями менструальной функции и ожирением до и через 6 месяцев лечения

Показатель	Группы обследованных пациенток			
	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 17)	
	До лечения	Через 6 месяцев терапии	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Яичниково-маточный индекс	3,8 ± 0,4	2,2 ± 0,3*	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,5
Средний объем яичников	10,2 ± 1,1	5,9 ± 0,9*	10,4 ± 1,2	9,2 ± 1,2

Примечание (различия между основной и контрольной группами после лечения): \* – различие статистически достоверно (p < 0,05).

Таблица 3. Динамика метаболических показателей у девушек с нарушениями менструальной функции и нормальной массой тела через 6 месяцев терапии метформинном

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев	
Базальный уровень ИРИ, мкЕД/мл	22,1 ± 2,8	14,8 ± 1,5	p<0,05
ИРИ после нагрузки глюкозой, мкЕД/мл	61,2 ± 4,7	44,5 ± 4,2	p<0,02
НОМА-г	5,3 ± 0,7	3,1 ± 0,4	p<0,02
FGIR	4,1 ± 0,3	6,2 ± 0,5	p<0,01
Саго	0,21 ± 0,02	0,34 ± 0,02	p<0,01

Таблица 4. Динамика эхографических показателей в группах девушек с нарушениями менструальной функции и нормальной массой тела до и через 6 месяцев лечения

Показатель	Группы обследованных пациенток			
	Девушки, получающие метформин (n = 19)		Девушки, получающие стандартную терапию (n = 18)	
	До лечения	Через 6 месяцев терапии	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Яичниково-маточный индекс	4,3 ± 0,4	3,1 ± 0,3*	3,9 ± 0,5	3,8 ± 0,2
Средний объем яичников	11,9 ± 1,1	6,8 ± 0,9*	10,8 ± 1,0	10,2 ± 1,2

Примечание: \* – различие статистически достоверно (p < 0,05).

Изменение состояния репродуктивной системы в основной группе обследованных заключалось в уменьшении среднего объема яичников и яичниково-маточного индекса по сравнению с результатами эхографического исследования до начала лечения. Подобной динамики у пациенток, получающих стандартную терапию, не отмечено, восстановление нарушений менструального цикла на фоне редукции массы тела достигнуто только у двух девушек группы контроля (табл.2).

В группе пациенток с нормальной массой тела через 6 месяцев лечения метформинном так же выявлена положительная динамика, которая заключалась в достоверном снижении базального и стимулированного уровней инсулинемии, показателей индекса НОМА-R и повышении индексов Саго и FGIR (табл.3). В группе девушек, получавших циклическую витаминотерапию в сочетании с дидрогестероном, уровень инсулина существенно не изменился.

Побочные эффекты на фоне приема метформина отмечались у двух пациенток с нормальной массой тела, которых беспокоила тошнота в утренние часы в течение первой недели приема препарата, купировавшаяся самостоятельно и не потребовавшая прекращения лечения.

При исследовании показателей антропометрии статистически значимого изменения индекса массы тела в основной группе девушек нами не выявлено (исходно 20,4 ± 0,5; после лечения 19,9 ± 0,8), в то же время отмечалось достоверное уменьшение содержания процента жира в организме (от 33,1 ± 0,8% до 29,9 ± 0,8%; p<0,02). Объем висцеральной жировой ткани в данной группе существенно не изменился (исходно 2,1± 0,3л; после лечения 2,0 ± 0,4л).

Проведение через 6 месяцев терапии контрольного эхографического исследования выявило уменьшение среднего объема яичников, яичниково-маточного индекса в группе пациенток получавших лечение метформинном. Уменьшилось до 5 (26,3%) количество девушек, у которых отмечалось наличие в одном эхо – срезе более 8 мелких (до 9 мм) фолликулов, но более грубые изменения (утолщение стромы яичников, утолщение капсулы яичников) на фоне лечения остались без изменений. В группе пациенток, получавших стандартную терапию, контрольное ультразвуковое исследование существенной положительной динамики среднего объема яичников и яичниково-маточного индекса не выявило (табл.4).

На фоне лечения метформинном у 42% девушек основной группы восстановился регулярный менструальный цикл. Однако у 58% обследованных менструальная дисфункция сохранялась. Существенная динамика симптомов гиперандрогении на фоне лечения в основной группе девушек так же отсутствовала.

В группе контроля на фоне приема дидрогестерона во вторую фазу менструального цикла у всех девушек менструации приходили своевременно после отмены препарата, однако через три месяца лечения самостоятельный регулярный менструальный цикл восстановился только у трех пациенток. При контрольном обследовании достоверных различий антропометрических показателей в этой группе выявлено не было.

#### Обсуждение

Учитывая значимую роль инсулинорезистентности в формировании метаболического синдрома и синдрома поликистозных яичников, можно сказать, что комплексное консервативное лечение данных состояний должно включать терапию, направленную на восстановление чувствительности к эндогенному инсулину. Более того, в ряде исследований показано ухудшение чувствительности к инсулину, показателей липидограммы, прогрессирование ожирения у пациенток с нарушениями менструального цикла на фоне лечения различными препаратами половых стероидов [4].

Согласно полученным нами данным, в группе девушек-подростков с ожирением на фоне лечения метформинотом отмечено значительное снижение массы тела, которое сопровождалось достоверным уменьшением содержания процента жировой ткани в организме, окружности талии. Через 6 месяцев терапии нормализация менструальной функции наблюдалась у половины девушек-подростков данной группы. У трети пациенток прослеживалось улучшение, о чем свидетельствовало уменьшение частоты и длительности задержек менструаций. Ультразвуковое исследование выявило нормализацию объема яичников и яичниково-маточного индекса. Улучшение клинических показателей сопровождалось достоверным снижением базальной и стимулированной инсулинемии, соответствующим изменением индексов инсулинорезистентности, что свидетельствовало об улучшении чувствительности к инсулину на фоне лечения бигуанидами.

Проведение антропометрического исследования до начала терапии у пациенток с ожирением выявило увеличение объема висцеральной жировой ткани, а так же окружности талии, соответствующее абдоминальному типу ожирения. Менструальная дисфункция в данном случае, возможно, обусловлена компенсаторной гиперинсулинемией на фоне висцерального ожирения. Эти пациентки входят в группу риска по раннему развитию сахарного диабета 2 типа и формированию репродуктивных нарушений, в частности СПЯ. Эффективность использования метформина при этом объясняется патогенетическим действием препарата [2,3].

Динамика клинических, гормонально-метаболических и эхографических показателей в основной группе девушек с нормальной массой тела несколько отличалась от пациенток с ожирением. Достоверное снижение показателей инсулинемии на фоне приема метформина в данной группе также свидетельствует о восстановлении чувствительности к эндогенному инсулину на фоне приема бигуанидов. Восстановление менструальной функции наблюдалось у 42% обследованных девушек-подростков основной группы. Однако у 58% пациенток значимого улучшения менструального цикла не достигнуто. Ведущими симптомами до начала лечения в данной группе обследованных являлись проявления синдрома гиперандрогении. Положительной динамики гиперандрогенных проявлений, эхографических показателей через 6 месяцев лечения нами не достигнуто.

Отсутствие значимой положительной динамики гиперандрогенных нарушений у пациенток с нормальной массой тела через 6 месяцев лечения возможно объясняется с одной стороны необходимостью более длительной терапии метформинотом. В то же время, можно предположить, что в патогенезе гиперандрогении у данной категории пациенток лежат нарушения стероидогенеза, способствующие сохранению гиперандрогенных проявлений на фоне лечения бигуанидами. Тем не менее, учитывая наличие непосредственного стимулирующего влияния гиперинсулинемии на стероидогенез, секрецию гонадотропинов, образование и рост фолликула, синтез глобулина связывающего половые стероиды, серьезного риска формирования метаболического синдрома, данные пациентки, несомненно, нуждаются в наиболее раннем выявлении и коррекции инсулинорезистентности [1]. Вместе с тем, понимание различных патогенетических механизмов репродуктивных нарушений объясняет необходимость гетерогенного подхода к терапии менструальной дисфункции, что позволит существенно снизить риск развития серьезных метаболических и репродуктивных нарушений, а так же значимо улучшить репродуктивный прогноз.

#### Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что редукция массы тела у пациенток с ожирением является необходимым условием эффективной терапии репродуктивных нарушений. Назначение метформина в данном случае способствует профилактике формирования, как метаболического синдрома, так и формирования СПЯ.
2. Использование метформина в группе пациенток с нормальной массой тела и инсулинорезистентностью приводит к восстановлению менструальной функции у 42% обследованных, однако при этом симптомы гиперандрогении сохраняются.
3. Проведение терапии направленной на коррекцию инсулинорезистентности у пациенток с менструальной дисфункцией позволит значительно улучшить их репродуктивный прогноз.

#### Литература

1. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О. и др. Влияние инсулина на функцию яичников // Проблемы репродукции. – 2005. – №4. – С. 27-34.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. – М: МИА, 2007. – 361 с.
3. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н. Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. – М: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 416 с.
4. Mastorakos G., Koliopoulos C., Deligeoroglou E. et al. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome // J. Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 85. – Iss. 2. – P. 420-427.

ID: 2012-12-257-A-1883

Краткое сообщение

Лапочкина Н.П., Узденова С.А., Роговская С.И., Джалалова П.М., Кутинова Е.Г., Гашимова С.Н.

## Скрининг по выявлению фоновых и предраковых заболеваний женских половых органов

ГБОУ ВПО Ивановская ГМА Минздрава России

### Резюме

В сентябре стартовала благотворительная социальная программа «Женское здоровье», осуществляемая международным благотворительным фондом «Здоровье женщины» при сотрудничестве с общероссийскими медицинскими ассоциациями РАГИН (Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии), РАМ, РАНИР и поддержке ВОЗ. С сентября по декабрь группой врачей выполнен осмотр женщин с целью раннего выявления фоновых и предраковых заболеваний шейки матки и молочной железы в Мурманской области, Иванове и области – всего 462 женщины в возрасте от 3 лет до 78 лет. Скрининговое обследование включало: осмотр гинеколога с взятием мазков на флору, цитологическое обследование, определение рН влагалища, выполнение расширенной кольпоскопии (с уксусной и йодной пробами), осмотр и пальпация молочных желез.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания, женские половые органы

В сентябре стартовала благотворительная социальная программа «Женское здоровье», осуществляемая международным благотворительным фондом «Здоровье женщины» при сотрудничестве с общероссийскими медицинскими ассоциациями РАГИН (Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии), РАМ, РАНИР и поддержке ВОЗ. С сентября по декабрь группой врачей выполнен осмотр женщин с целью раннего выявления фоновых и предраковых заболеваний шейки матки и молочной железы в Мурманской области (Ловозеро, Ревда, Умба, Варзуга - 462 женщины), в Иванове и области (Савино, Верхний Ландих, Пестяки) – всего 300 женщин.

**Целью** проведения скрининга явилась оценка состояния здоровья женщин и ранняя диагностика фоновых и предраковых заболеваний женских половых органов.

### Материалы и методы

Всего осмотрены 762 женщины. Скрининговое обследование включало: осмотр гинеколога с взятием мазков на флору, цитологическое обследование, определение рН влагалища, выполнение расширенной кольпоскопии (с уксусной и йодной пробами), осмотр и пальпация молочных желез.

**В результате** осмотра женщин выявлено следующее. Для осмотра обратились женщины в возрасте от 3 лет до 78 лет, средний возраст составил  $44,62 \pm 0,69$  года. Среди обратившихся на осмотр, не осматривались врачом акушером-гинекологом от года до 17 лет 31% женщин Мурманской области и 9,67% - Иванова и области.

Треть женщин 31,78% Мурманской области курят против 4,5% женщин города Иванова и области ( $P < 0,05$ ).

У обследованных женщин выявлены нарушения менструальной функции (Мурманская область - 20,5%, Иванова и область - 4,5%,  $P < 0,05$ ), миома матки (19,9% и 13% соответственно,  $P < 0,05$ ), мастопатия (14,95% и 26,6% соотв.,  $P < 0,05$ ), пролапс мышц тазового дна (3,74%; 5,9%,  $P > 0,05$ ), лихен вульвы (0,6%; 6,2%,  $P < 0,05$ ), кандиломатоз вульвы (0,3%; 0,7%).

У большинства осмотренных женщин имели место были одни-два рода (76%, 78%), выполняли медицинские аборт (70%, 75% соотв.) Три и более искусственных абортов выполняли треть обследованных женщин.

Половина женщин пользуются контрацепцией, из них треть используют оральные контрацептивы, реже - внутриматочные контрацептивы (ВМК) (11%, 2% соотв.). Длительное использование ВМК от 8 до 25 лет так же имело место у незначительного числа женщин (5%, 2% соотв.).

По результатам выполненной кольпоскопии у осмотренных женщин выявлены следующие изменения шейки матки: рубцовая деформация (7,48%; 2%,  $P < 0,05$ ), лейкоплакия (1,5%; 0%), полип цервикального канала (0,3%; 1%), HSIL (3,74%; 1,7%), эндо-/экзоцервикоз (3,74%; 2%), кольпит (5,3%; 2%). В анамнезе ряда женщин имело место хирургическое лечение фоновых заболеваний шейки (36,45%; 24,6%,  $P < 0,05$ ).

Преимущественно использовалась диатермокоагуляция (94%; 91,5%), реже криодеструкция (2,6%; 8,5%,  $P < 0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, проведенное скрининговое обследование женщин Мурманской и Ивановской областей позволило выявить женщин, длительно не осматриваемых врачом акушером-гинекологом (до 25 лет), длительное ношение ВМК (до 22 лет), фоновые заболевания шейки матки, интраэпителиальные неоплазии слабой и умеренной степени выраженности, доброкачественные заболевания шейки матки и молочной железы.

Скрининговая программа, направленная на раннее выявление фоновых и предраковых заболеваний молочной железы и шейки матки, дает возможность снизить онкологическую заболеваемость и смертность от рака шейки матки и молочной железы.