

## Медична реабілітація жінок на етапі прегравідарної підготовки, які тривало використовували гормональну контрацепцію

С.С.Луб'яна, Н.О.Удовіка, Я.М.Кремінський, Н.О.Колеко

ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра акушерства, гінекології та перинатології  
Луганськ, Україна

Показано, що у жінок, які тривало використовували гормональну контрацепцію, реєструються однотипові порушення метаболічного гомеостазу та імунного статусу, які обумовлюють розвиток астеничної симптоматики та неспецифічних гепатопатій. Вони полягають у зростанні рівня циркулюючих імунних комплексів і перекисного окислення ліпідів, що вказує на активацію імунітетних реакцій та наявність синдрому «метаболічної інтоксикації». Включення комбінації глутаргіну та вітамінного препарату «Прегнакер-Здоров'я» до курсу медичної реабілітації на етапі прегравідарної підготовки швидко й ефективно покращує функціональний стан печінки, знижує рівень циркулюючих імунних комплексів у крові та активність перекисного окислення ліпідів, а в клінічному плані забезпечує ліквідацію астеничної симптоматики, стійку ремісію гепатобіліарної патології, що позитивно для запліднення і перебігу вагітності.

**Ключові слова:** жінки, прегравідарна підготовка, гормональні контрацептиви, гепатобіліарна система, перекисне окислення ліпідів, циркулюючі імунні комплекси, глутаргін, «Прегнакер-Здоров'я».

### ВСТУП

На сьогодні у світі одним з провідних методів регулювання народжуваності є гормональна контрацепція (ГК) [4]. Однак при тривалому використанні гормональних препаратів, у т.ч. оральних контрацептивів, формується неспецифічна патологія печінки (жировий гепатоз, хронічний неспецифічний реактивний гепатит,

хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит та ін.), виникають розлади метаболічного гомеостазу, порушення з боку серцево-судинної системи, вуглеводного, жирового обміну, шлунково-кишкового тракту та ін. [4]. Хронічна патологія печінки та жовчних шляхів у жінок репродуктивного віку нерідко обумовлює розвиток астеничних синдромів, у патогенезі яких лежать імунітетні стани [3], а також негативно відбивається на стані фетоплацентарного комплексу (ФПК), обумовлюючи перинатальну патологію. Тому на сьогоднішній день актуальним є питання вдосконалення медичної реабілітації жінок, які застосовували ГК, на етапі планування вагітності з метою поліпшення функціонального стану печінки, метаболічного гомеостазу та імунного статусу, а також запобігання небажаного впливу цих зсувів на стан ФПК і перебіг вагітності в цілому. Із цією метою нашу увагу привернули вітчизняні препарати: гепатопротектор з вираженими антиоксидантними, мембраностабілізуючими та детоксуючими властивостями, що чинить м'який імунітеткоригуючий ефект, глутаргін [3, 6] та вітамінний комплекс «Прегнакер-Здоров'я» [9].

Глутаргін являє собою сіль L-аргініну та глютамінової кислоти, яка володіє можливістю зв'язувати аміак і внаслідок цього зменшувати прояви метаболічного токсикозу, покращуючи мікрогемодинаміку [3]. Раніше було показано, що глутаргін позитивно себе зарекомендував при лікуванні хронічної гепатобіліарної патології, гнійно-запальних захворювань та інших хворобах, у патогенезі яких певне значення мають синдроми імунотоксикозу та ендогенної метаболічної інтоксикації [6, 7].

«Прегнакер-Здоров'я» в оптимальному співвідношенні містить комплекс вітамінів та мінеральних речовин (А, В, С, D, Е, фолієва кислота,

кальцій, залізо та ін.), які мають на достатньому рівні надходити до організму жінки, яка планує вагітність [9]. Наші особисті дослідження показали, що ефективність зниження метаболічних зсувів на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи значно більша при поєднанні цих препаратів [5].

Метою дослідження було вивчити вплив комбінації глутаргіну та «Прегнакер-Здоров'я» в якості медичної реабілітації на етапі прегравідарної підготовки на функціональний стан гепатобіліарної системи у жінок, які раніше використовували оральну гормональну контрацепцію.

Робота є фрагментом НДР кафедри на тему «Проблеми вагітності високого ризику: шляхи профілактики перинатальної патології» (№ держреєстрації 0103U002218).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим наглядом перебувало 46 жінок віком від 228 до 37 років, які протягом  $3,9 \pm 0,3$  року використовували оральну ГК («Регулон», «Логіст», «Новінет», «Регівідон», «Марвелон»), а на даний час планували вагітність, з приводу чого і ввійшли до нашої вибірки. Усі вони в будь-якому ступені мали скарги астеничного та диспептичного характеру, а після дообстеження у них була виявлена хронічна патологія гепатобіліарної системи у стадії нестійкої клініко-лабораторної ремісії. Враховуючи тривалість прийому ГК, ми вважали наявність певного зв'язку між цими двома обставинами. У цілому у 10 жінок діагностовано жировий гепатоз (21,7%), у 20 (43,5%) – хронічний некалькульозний холецистит, ще у 10 (21,7%) – дискінезію жовчних шляхів та у 6 (13,1%) – хронічний неспецифічний гепатит. Клінічна картина ураження гепатобіліарної системи була типовою та характеризувалася періодичною тяжкістю у правому підбер'ї, печією, іноді гіркотою і неприємним смаком у роті, у частини пацієнток відмічалися нестійкі випорожнення зі схильністю до закрепів, бувало здуття живота. За даними ультрасонографічного обстеження печінки виявлялися ознаки жирового переродження печінкової тканини; у ряді випадків мало місце збільшення її ехоцильності і збільшення розмірів на 1-2 см. У частини пацієнток відмічалися стовщення стінки жовчного міхура, деформація, збільшення розміру порожнини, наявність перетинок і «замазки» всередині. Із іншої супутньої патології виявлені ожиріння I-II ступеня у 12 (26,1%) випадках, вегетосу-

динна дистонія – у 7 (15,2%), хронічна урогенітальна інфекція – у 16 (34,8%).

В якості реабілітаційних заходів на етапі планування вагітності 23 жінкам (основна група) призначалися глутаргін та вітамінний комплекс «Прегнакер-Здоров'я». Глутаргін спочатку використовували внутрішньовенно крапельно по 20 мл 4% розчину препарату 2 рази протягом трьох днів, а потім по 0,25-0,5 г 3 рази на добу протягом 10 днів під моніторингом клініко-лабораторних показників. Вітамінний препарат «Прегнакер-Здоров'я» призначався по 1 капсулі на добу впродовж 4 тижнів. Інші 23 пацієнтки, очікуючи настання вагітності, не отримували вказаної комбінації препаратів (група порівняння). Групи були рандомізовані за віком та вихідним станом гепатобіліарної системи.

Усім жінкам проводилось загальноприйняте клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. Досліджували рівень у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) засобом преципітації в 2,0%, 3,5% та 6% розчинах поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 д. з визначенням рівня дрібно (<11S), середньо- (11S-19S) і крупномолекулярних (>19S) фракцій [8]. Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом у крові малонового діальдегіду (МДА) [1] та дієнових кон'югатів (ДК) [2] спектрофотометрично. В якості норми взяті дані міжкафедральної лабораторії Луганського державного медичного університету. Статистична обробка даних проводилася за допомогою програми Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що включення комбінації глутаргіну та вітамінного комплексу «Прегнакер-Здоров'я» до курсу медичної реабілітації на етапі прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку, які раніше отримували ГК, сприяє чітко вираженій позитивній динаміці клінічних та біохімічних показників. Це полягає у швидкій ліквідації вихідно наявних скарг астеничного та диспептичного характеру, характерних для метаболічних порушень, пов'язаних з ураженням гепатобіліарної системи, у переважній більшості пацієнток вже на першому тижні лікування. Так, ліквідація загальної слабкості і нездужання у пацієнток основної групи відмічалася на  $5,2 \pm 0,2$  та  $5,4 \pm 0,3$  доби швидше, ніж у групі порівняння ( $P < 0,05$ ), зниженої фізичної та розумової працездатності – на  $6,3 \pm 0,2$  та  $5,8 \pm 0,4$  доби відповідно скоріше ( $P < 0,05$ ). Кількість пацієнток із збереженням

загальної слабкості після курсу медичної реабілітації в основній групі було в 2,0 рази менше ( $P < 0,05$ ), а кількість жінок зі збереженням зниженої працездатності — у 2,2 рази ( $P < 0,05$ ); пацієнок з підвищеною втомою в цій групі не виявлено взагалі (при показнику у групі порівняння 2 особи). На періодичний головний біль продовжували скаржитися одна жінка основної та 4 групи порівняння ( $P > 0,05$ ), при цьому частота виникнення головного болю у пацієнок основної групи була значно меншою; головний біль, як правило, пов'язувався з нервовим перевантаженням, тоді як жінки групи порівняння причини виникнення головного болю не знаходили. У всіх пацієнок основної групи після проведення курсу медичної реабілітації нормалізувався апетит і настрій; скарги на порушення сну в основній групі були в 2,0 рази рідшими ( $P < 0,05$ ). Ліквідація тяжкості у правому підребер'ї та епігастрії в основній групі відбувалася відповідно на  $6,2 \pm 0,5$  та  $6,7 \pm 0,6$  доби скоріше ( $P < 0,05$ ), а кількість пацієнок зі збереженням нестійких випорожнень та несприємного смаку в роті було в 2,8 та 2,9 рази відповідно менше ( $P < 0,05$ ). На час завершення курсу медичної реабілітації з використанням глутаргіну та «Прегнакер-Здоров'я» не виявлено випадків збереження тяжкості та дискомфорту в епігастральній області та правому підребер'ї, а також нудоти, печії та явищ метеоризму. Поряд із цим у пацієнок основної групи відмічено суттєве покращення результатів УЗД печінки та жовчних шляхів (нормалізація ехоцильності паренхіми печінки та її розмірів, зниження випадків «застою» у жовчному міхурі та покращення його кінетики), що відмічалось на  $5,8 \pm 0,2$  доби скоріше ( $P < 0,05$ ), ніж у групі порівняння.

В основній групі після завершення медичної реабілітації мало місце вірогідне зниження (в 1,4 рази) рівня ЦІК у сироватці крові — до  $1,88 \pm 0,09$  г/л ( $P < 0,01$ ) на фоні чіткої тенденції до нормалізації їх різномолекулярного складу. Це проявлялось підвищенням частки крупномолекулярних фракцій (до 47,2 1,9%;  $P < 0,05$ ) і зниженням середньо- (11S-19S) (до  $0,59 \pm 0,03$  г/л при вихідному значенні  $0,99 \pm 0,03$  г/л;  $P < 0,001$ ) і дрібномолекулярних (<11S) (до  $0,4 \pm 0,03$  г/л при вихідному  $0,85 \pm 0,07$  г/л;  $P < 0,001$ ) фракцій ЦІК. Нормалізація цих імунних показників свідчила про ліквідацію змін щодо синдрому імунотоксикозу за рахунок пригнічення підвищеної активності імунотоксичних реакцій. В основній групі відмічалась також швидка нормалізація загального рівня білірубину та його

фракцій, що свідчило про поліпшення процесів кон'югації білірубину в паренхімі печінки; стійке збереження в межах норми активності амінотрансфераз (АлАТ —  $0,55 \pm 0,07$  ммоль/год•л та АсАТ —  $0,42 \pm 0,04$  ммоль/год•л;  $P < 0,001$ ), що вказувало на відсутність цитолізу. Показники тимолової та сулемової проби, які були дещо вихідно підвищеними, під впливом медичної реабілітації з використанням глутаргіну та «Прегнакер-Здоров'я» також нормалізувалися та дорівнювали в середньому  $3,78 \pm 0,4$  од. при вихідному значенні  $5,2 \pm 0,5$  од. для тимолової проби та  $2,2 \pm 0,05$  при показнику на початку реабілітації  $1,79 \pm 0,02$  для сулемової ( $P < 0,01$ ). Це свідчило про відновлення нормального колоїдного стану сироваткових білків та підтверджувалося зростанням вихідно зниженого значення альбуміно-глобулінового коефіцієнта (ддо  $1,3 \pm 0,3$ ;  $P < 0,05$ ). Нами це розцінювалося як поліпшення білково-синтетичної функції печінкової паренхіми.

Поряд із цим у всіх жінок основної групи через два тижні від початку запропонованої медичної реабілітації рівень МДА склав  $5,2 \pm 0,5$  ммоль/л (у групі співставлення —  $6,4 \pm 0,4$  ммоль/л;  $P < 0,05$ ), а вміст ДК —  $9,7 \pm 1,3$  ммоль/л (у групі співставлення —  $11,5 \pm 1,2$  ммоль/л;  $P < 0,05$ ).

Ретроспективний аналіз показав, що у жінок, у яких на час настання вагітності зберігалися вказані порушення лабораторних показників, перебіг вагітності обтяжувався акушерською та загостренням соматичної патології. Отже, включення комбінації глутаргіну та препарату «Прегнакер-Здоров'я» до медичної реабілітації жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи, які раніше застосовували ГК, є патогенетично обґрунтованим і доцільним, бо сприяє швидкій нормалізації біохімічних та метаболічних показників, а також досягненню стійкої ремісії гепатобіліарної патології.

## ВИСНОВКИ

1. У ряду жінок, які тривало використовують гормональну контрацепцію, формуються неспецифічні гепатопатії, на фоні чого виникають порушення метаболічного гомеостазу та імунного статусу, що може негативно впливати на перебіг вагітності.

2. Включення глутаргіну та вітамінного препарату «Прегнакер-Здоров'я» до медичної реабілітації жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи, які раніше тривало застосовували ГК, швидко й ефективно покращує функціональний стан печінки, відновлює

імунологічні показники, а в клінічному плані забезпечує стійку ремісію гепатобіліарної патології, що позитивно для перебігу вагітності в разі її настання.

3. Метою наступної роботи буде вивчення впливу вказаних препаратів на цитокіновий профіль жінок даного профілю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения малонового диальдегида // *Лаборат. дело.* — 1988. — №11. — С. 41-43.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Методика определения диеновых конъюгатов в сыворотке крови // *Лаборат. дело.* — 1983. — №3. — С. 33-36.
3. Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб: 36.робіт наук.-практич.конф. — 2005. — 268 с.
4. Игартер К., Топкоглоу М. Низкодозированные оральные контрацептивы и качество жизни // *Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.* — 2000. — №5. — С. 46-52.
5. Луб'яна С.С., Удовіка Н.О. Эффективность комбинации глутаргина та препарату Прегнакер-Здоров'я в комплексі лікування вагітних з блювотою // *Укр. медальманах.* — 2008. — Т.11, №1. — С. 85-87.
6. Меркулова Ю.В., Чайка Л.О., Гомон О.М. Глутаргін — механізм реалізації антиоксидантних фармакологічних властивостей при гострих і хронічних ураженнях печінки // *Ліки.* — 2004. — №1-2. — С. 12-20.
7. Патент України на винахід №11873 МПК7 E21D23/00 A61K35/14 E21D23/12 A61K31/00 Спосіб лікування ранніх гестозів у вагітних з фоновою хронічною патологією гепатобіліарної системи / С.С.Луб'яна, В.М.Фролов, І.В.Чибісова, Н.О.Удовіка, І.П.Крохмаль. — Опубл. 16.01.2006. — Бюл. №1.
8. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных // *Врачеб. дело.* — 1990. — №6. — С. 116-118.
9. Чекман І.С. Вітаміни, біметали і вагітність // *Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.* — 2000. — №5. — С. 7-12.

**С.С.Лубьяная, Н.А.Удовика, Я.Н.Креминский, Н.О.Колело. Медицинская реабилитация женщин на этапе прегравидарной подготовки, которые длительно принимали гормональную контрацепцию. Луганск, Украина.**

**Ключевые слова:** женщины, прегравидарная подготовка, гормональные контрацептивы, гепа-

тобилиарная система, перекисное окисление липидов, циркулирующие иммунные комплексы, глутаргин, «Прегнакер-Здоровье».

*Показано, что у женщин, которые длительно используют гормональную контрацепцию, регистрируются типичные нарушения метаболического гомеостаза и иммунного статуса, которые обуславливают развитие астенической симптоматики и неспецифических гепатопатий. Это проявляется повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов и перекисного окисления липидов, что указывает на активацию иммунных реакций и наличие синдрома «метаболической интоксикации». Включение комбинации глутаргина и витаминного препарата «Прегнакер-Здоровье» в комплекс медицинской реабилитации на этапе прегравидарной подготовки быстро и эффективно улучшает функциональное состояние печени, снижает уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови и активность перекисного окисления липидов, а в клиническом плане обеспечивает ликвидацию астенической симптоматики, стойкую ремиссию гепатобилиарной патологии, что позитивно для оплодотворения и течения беременности.*

**S.S.Lubyanaya, N.A.Udovika, Ya.N.Kreminsky, N.O.Koleko. Medical rehabilitation of women on pregravidarum stage training, which took a long time hormonal contraception. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** women, pregravidarum training, hormonal contraceptives, hepatobiliary system, lipid peroxidation, circulating immune complexes, glutargin, Pregnacare-Health.

*It is shown that women who use hormonal contraceptives for a long time, typical violations are recorded metabolic homeostasis and immune status, which are responsible for the development of asthenic symptoms and nonspecific hepatopathy. This is manifested by increased levels of circulating immune complexes (CIC) and lipid peroxidation (LPO), which indicates the activation of immunocomplex reactions and the presence of the syndrome «metabolic intoxication». The inclusion of a combination of vitamins and glutargina Pregnaker-health in complex medical rehabilitation stage pregravidarum training quickly and effectively improves liver function, lowers blood CEC activity and lipid peroxidation, and ensure the elimination of clinically asthenic symptoms, hepatobiliary disease stable remission, with a positive for fertilization and pregnancy.*

Надійшла до редакції 20.04.2011 р.