

ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ СЛУЖБЫ ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

ВВЕДЕНИЕ

Служба планирования семьи обеспечивает отдельным индивидам и супружеским парам возможность предупреждения нежелательной беременности, рождения желанных детей, регуляции перерывов между беременностями, выбора периода времени рождения ребенка в зависимости от возраста родителей и других факторов, контроля количества детей в семье. Наряду с консультированием по применению методов эффективной контрацепции важной составляющей службы планирования семьи является прекоцепционная и интеркоцепционная подготовка [1].

Согласно определению Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), прекоцепционная подготовка (preconception care) – это совокупность мероприятий, направленных на выявление и модификацию биомедицинских, поведенческих и социальных рисков в отношении женского здоровья и исходов беременности путем профилактики и/или ограничения/устранения этих факторов [2]. Несмотря на значительные успехи в развитии системы планирования семьи, даже в развитых странах около 50% беременностей являются незапланированными. Учитывая этот, а также другие факторы, которые будут рассмотрены ниже, CDC и ряд профессиональных сообществ рекомендуют рассматривать прекоцепционную подготовку (ПКП) как неотъемлемую часть предоставления услуг по охране здоровья для всех женщин детородного возраста [2, 3]. Понятие интеркоцепционной подготовки включает аналогичную совокупность мер в период между беременностями.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Несмотря на существование многих факторов потенциального влияния на репродуктивное здоровье пар, на сегодня доказана эффективность лишь 14 вмешательств ПКП: саплементация (дополнительный прием) фолиевой кислоты, вакцинация против краснухи, вакцинация против гепатита В для женщин группы риска, адекватный менеджмент сахарного диабета и гипотиреоза, скрининг на ВИЧ/СПИД и его лечение, скрининг на инфекции, передающиеся половым путем, и их лечение, менеджмент фенилкетонурии у матери, коррекция антикоагулянтной терапии, коррекция терапии эпилепсии, лечение акне изотретино-

ном, прекращение курения и употребления алкоголя, устранение ожирения [4–6]. В таблице 1 приведены главные направления ПКП для женщин основной популяции, представленные в Рекомендациях CDC по прекоцепционному консультированию и подготовке, опубликованных в 2013 году в журнале *American Family Physician* [6]. Для контингентов с некоторыми хроническими заболеваниями (сахарный диабет, тромбофилии, эпилепсия, сердечно-сосудистая патология, заболевания щитовидной железы и др.) разработаны специфические рекомендации по ПКП [7–9].

Очевидно, что возможности ПКП не исчерпываются вышеупомянутыми вмешательствами (список целей ПКП в Рекомендациях CDC по прекоцепционной подготовке от 2007 г. был несколько обширней [35]), но для подтверждения каждого из перспективных направлений исследованиями адекватного качества необходимо время.

Каждое мероприятие ПКП должно быть четко обоснованным, так как чрезмерное количество обследований и вмешательств усложняет их выполнение, увеличивает стоимость, а иногда даже приводит к необоснованно долгому откладыванию беременности и стрессированию пары. Таким образом, определение понятия ПКП и его наполнения находится в процессе формирования.

Целесообразность ПКП обусловлена тем, что прекоцепционное окно – это наиболее ранний чувствительный период человеческого развития. Так, эффективность ПКП в отношении предупреждения аномалий развития плода объясняется тем, что самым ранним критическим периодом органогенеза являются 17–56 дни гестации [36]. Этот период не охвачен пренатальным наблюдением, которое начинается после 8–10 недели.

Однако, как свидетельствуют последние открытия молекулярной и эволюционной генетики, воздействия, которым подвергается организм матери до зачатия, а также воздействия на организм беременной женщины сопровождаются гораздо более масштабными, хотя и менее заметными на первый взгляд последствиями, нежели формирование аномалий развития или перинатальных осложнений.

В течение многих лет гены считались единственными носителями наследственной информации в поколениях живых организмов. Сегодня эта концепция радикальным образом пересмотрена. Биологи находят все больше



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Контакты:

Тутченко Татьяна Николаевна
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,
отделение эндокринной
гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 272 10 72
e-mail: t.tutchenko@femina-health.org

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Направление	Рекомендации
Влияние факторов окружающей среды	Выяснить наличие контакта с токсическими веществами, работы на производстве с токсическими химикатами (лаборатории, химчистка, печать и др.), а также использование в быту потенциально опасных соединений: тяжелых металлов, растворителей, пестицидов [10].
Отягощенность генетического анамнеза	Определить данные семейного анамнеза, свидетельствующие о риске аномалий развития или генетических заболеваний. При обнаружении факторов риска направить пару на консультацию генетика, рекомендовать тестирование на носительство генетической патологии для определения ее риска при следующей беременности [11].
Прием медикаментов	Выяснить, принимает ли женщина потенциально тератогенные медикаменты. Рекомендовать женщинам с хроническими заболеваниями более безопасный вариант терапии, по возможности использовать минимальное количество препаратов в наиболее низких дозах, достаточных для поддержания терапевтического эффекта [12].
Психиатрические заболевания	Определить наличие депрессии или тревожных расстройств. Консультировать пациентку на предмет рисков для беременности депрессии, лечение которой не осуществляется. Выявить насилие в семье, рекомендовать обращение в соответствующие организации [13].
Психосоциальные факторы	Определить, находится ли пациентка в безопасной социальной среде [14].
Злоупотребление алкоголем и психотропными веществами	Рекомендовать женщинам с выявленной алкогольной зависимостью обращение в соответствующие организации. Рекомендовать отказаться от курения, предоставить информацию о влиянии курения на исходы беременности. Ознакомить с поведенческими приемами уменьшения потребления алкоголя, табака, использования психотропных средств [15].
Скрининг инфекционных заболеваний и контроль вакцинации	См. табл. 2.
Саплементация витаминов и микроэлементов	Саплементация фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/день [16, 17]. Предоставить данные о пользе приема фолиевой кислоты (информация от семейного врача или гинеколога повышает вероятность ее приема в 5 раз [18]). Женщины, принимающие антагонисты фолиевой кислоты, и женщины с анамнезом рождения детей с дефектом нервной трубки и другими аномалиями развития (расщелина верхнего неба, пороки сердца, суставов или мочеполовой системы, гидроцефалия) должны получать 4–5 мг фолиевой кислоты в день, начиная за 3 месяца до зачатия и до 12 недель беременности [19, 20]. Аналогично такая повышенная доза показана женщинам с некоторыми сопутствующими заболеваниями: эпилепсией, сахарным диабетом, ожирением (индекс массы тела более 35 кг/м ²), семейным анамнезом дефектов развития нервной трубки [19].
Нормализация массы тела	Консультирование по снижению массы тела при ожирении и безопасной эффективной контрацепции на период лечения [21, 22].
Сахарный диабет	Достижение контроля гликемии при сахарном диабете. Преконцепционный уровень гликозилированного гемоглобина должен практически соответствовать норме, рекомендованный целевой уровень – 7% и ниже [23, 24]. Преконцепционное консультирование включает: информирование женщин о влиянии сахарного диабета на исходы беременности и влиянии беременности на течение диабета, оптимизацию гликемического контроля, скрининг на наличие сосудистых осложнений сахарного диабета, пересмотр медикаментозной терапии, эффективное планирование семьи [23, 25].

ТАБЛИЦА 2. СКРИНИНГ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОНТРОЛЬ ВАКЦИНАЦИИ В РАМКАХ ПКП

Скрининг/вакцинация при инфекционном заболевании	Рекомендации
Скрининг	
Хламидиоз [26]	Обследование всех женщин младше 25 лет и женщин с факторами риска, лечение инфицированных пациенток.
Гонорея [27]	Обследование женщин группы высокого риска, лечение инфицированных пациенток.
Вирус простого герпеса	Консультирование по рискам вертикальной трансмиссии.
ВИЧ [28]	Скрининг всех женщин. Консультирование по рискам вертикальной трансмиссии (лечение уменьшает риск).
Сифилис [29]	Обследование женщин группы высокого риска, лечение инфицированных пациенток.
Туберкулез	Обследование женщин группы высокого риска, лечение пациенток с латентной и активными формами до беременности.
Вакцинация	
Гепатит В [30]	Вакцинация всех женщин группы высокого риска до беременности. Консультирование носителей по вопросам профилактики вертикальной трансмиссии.
Грипп [31]	Вакцинация всех женщин, которые планируют беременность в эпидемиологически неблагоприятный период, и женщин, имеющих риск грипп-ассоциированных осложнений.
Корь, паротит, краснуха [32]	Обследование на наличие приобретенного иммунитета, вакцинация всех неиммунных женщин до беременности, рекомендовать контрацепцию в течение трех месяцев после вакцинации.
Столбняк, дифтерия, коклюш [33]	Вакцинация от столбняка способствует предупреждению неонатального столбняка. Вакцинация от столбняка, дифтерии и коклюша в период беременности (оптимальный срок с 27 по 36 неделю) для уменьшения риска неонатального коклюша.
Ветряная оспа [34]	Обследование на наличие приобретенного иммунитета, вакцинация всех неиммунных женщин до беременности, рекомендовать контрацепцию в течение месяца после вакцинации.

признаков, которые приобретаются организмами в течение жизни, никак не влияют на генотип, но при этом передаются потомству. Этот феномен известен как **эпигенетическая наследственность**. Эпигенетикой называют раздел молекулярной биологии, изучающий наследование функций гена, не связанное с первичной структурой ДНК. В случае эпигенетического наследования не происходит изменения последовательности ДНК, но другие генетические факторы регулируют активность генов – изменения в фенотипе без изменений в генотипе [37–39].

С каждым годом все больше данных свидетельствуют в пользу того, что эпигенетические механизмы вносят существенный вклад в патогенез и рост распространенности таких мультифакториальных заболеваний, как синдром поликистозных яичников, эндометриоз, сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистая патология, депрессия, аутизм и др. [39]. В роли эпигенетических факторов могут выступать различные процессы, приводящие к гипометилрованию ДНК, модификациям гистонов и дисрегуляции матричной РНК. Это могут быть пищевые привычки, приводящие к недостатку или избытку витаминов и микроэлементов, влияние поллютантов окружающей среды, изменения уровней белковых и стероидных гормонов и вызванные этим метаболические нарушения. Наиболее частыми причинами последних являются эндокринопатии и стресс [39].

Таким образом, **условия жизни будущей матери в период преконцепционного окна оказывают большое потенциальное влияние не только на беременность, но и на постнатальное развитие последующих поколений**. В долгосрочной перспективе ПКП является одним из важных направлений профилактики так называемых «болезней цивилизации» у наших потомков.

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

Каждый из пунктов таблицы 1 представляет собой обширную тему. В данной публикации мы хотим обратить внимание коллег на такую составляющую ПКП, как психосоциальные факторы, реализующиеся в организме женщины в качестве стресс-реакции, оказывающей значительное влияние на ее репродуктивное здоровье и перинатальные исходы.

Согласно систематическому обзору К. Накамура (2008), термин «стресс-индуцированное невынашивание беременности» является научно обоснованным при уровне доказательности II b [40]. Заслуживает внимания недавно опубликованное первое проспективное когортное исследование, которое продемонстрировало связь между биомаркером стресса и продолжительностью времени ненаступления беременности и проследившее эту взаимосвязь с бесплодием как клиническим состоянием. У 401 участницы оценивали уровни α -амилазы и кортизола в слюне и время до наступления беременности, если таковая имела место. После коррекции полученных данных в зависимости от возраста, расы, материального благосостояния, употребления алкоголя и кофе, а также курения в течение периода времени, когда женщины пытались забеременеть, показатели были разделены на три группы. У женщин с самым высоким уровнем α -амилазы в слюне отмечено снижение способности к

зачатию на 29% (т. е. наблюдался более длительный период наступления беременности) по сравнению с участницами с самым низким показателем (отношение шансов зачатия составило 0,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–1,00). Обнаруженное снижение способности к зачатию сопровождалось двукратным повышением риска бесплодия среди этих женщин (относительный риск (ОР) 2,07; 95% ДИ 1,04–4,11) [41].

Медико-биологическая роль стресс-реакции в организме женщины может иметь следующие последствия:

❖ **Эпигенетические последствия преконцепционного и пренатального стресса → предрасположенность к социально значимым заболеваниям.**

Как продемонстрировал ряд исследований, у экспериментальных животных и людей, внутриутробно подвергавшихся влиянию повышенных уровней глюкокортикоидов, повышена частота сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, психических расстройств вследствие измененной экспрессии рецепторов кортизола в различных тканях (рис. 1) [42–45].

❖ **Психосоциальные последствия – неадаптивные пути борьбы со стрессом (алиментарное ожирение, курение, алкоголь, наркомания).**

❖ **Развитие у матери стресс-индуцированной патологии, которая может отягчать течение беременности [46–48].**

В 2013 году были опубликованы результаты мета-анализа 13 исследований, куда вошли 668 005 беременных. Эти данные показали, что психосоциальный стресс был связан с повышенным риском гестационной гипертензии (ОР 1,26, ДИ 1,00–1,59; $p = 0,047$) и преэклампсии (ОР 1,49; 95% ДИ 1,27–1,74; $p < 0,001$). Рабочий стресс (ОР 1,50; 95% ДИ 1,15–1,97; $p = 0,003$), а также тревожность и депрессия (ОР 1,88; 95% ДИ 1,08–3,25; $p = 0,02$) тоже продемонстрировали позитивную связь с риском преэклампсии [48].

❖ **Непосредственный антирепродуктивный эффект, клинически проявляющийся снижением фертильности и невынашиванием беременности.**

Если три первых пункта, будучи довольно глобальными, больше касаются сферы социальной политики, организации здравоохранения и профилактической медицины, то последний является непосредственным предметом практики акушера-гинеколога, в связи с чем и будет далее рассмотрен более подробно.

Исследования последних лет показали, что антирепродуктивные эффекты стресса реализуются различными путями, из которых наиболее изучено угнетающее действие стресс-реализующей системы на систему гипоталамус-гипофиз-яичники [49, 50].

Неспецифическая стресс-реализующая система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, которые обеспечивают его связь со всем организмом. Центральное звено находится в головном мозге – в гипоталамусе и ядрах ствола мозга – и объединяет несколько групп нейронов: нейроны паравентрикулярного гипоталамуса, продуцирующие кортикотропный рилизинг-гормон (КРГ), КРГ-нейроны в ядрах ствола мозга, нейроны, вырабатывающие вазопрессин и окситоцин, нейроны, продуцирующие норадреналин [49, 50].



РИСУНОК 1. ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКИХ СТРЕССОВЫХ ГОРМОНОВ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА

К звеньям стресс-системы классически относятся:

- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС),
- симпатoadренальная система (САС),
- парасимпатическая нервная система [49, 50].

В первую очередь в ответ на воздействие стрессора активируется САС. Являясь быстрореагирующей, САС обеспечивает кратковременные эффекты, затем, по мере своей активации, подключает ГГНС, которая их потенцирует и дополняет. В обеспечении и поддержании эффектов САС и ГГНС участвуют и другие гормоны – соматотропный гормон (СТГ), тиреоидные гормоны трийодтиронин и тетрайодтиронин, паратгормон, вазопрессин, ренин-ангиотензиновая система. САС осуществляет эрготропную перестройку функций организма, что требует соответствующего энергетического обеспечения.

Под действием сначала САС, а затем глюкокортикоидов, СТГ и тиреоидных гормонов происходят следующие изменения метаболических процессов:

- активация гликогенолиза, а затем глюконеогенеза, что обеспечивает гипергликемию;
- активация липолиза и увеличение количества свободных жирных кислот;
- снижение биосинтеза белка и увеличение распада белка, что приводит к увеличению пула аминокислот;
- увеличение концентрации в крови кальция за счет остеолитиза;
- задержка в организме жидкости и натрия [49, 50].

ГГНС, которая обеспечивает развитие стресс-реакции, может существенно угнетать функцию женской репродуктивной системы на самых разных уровнях (рис. 2):

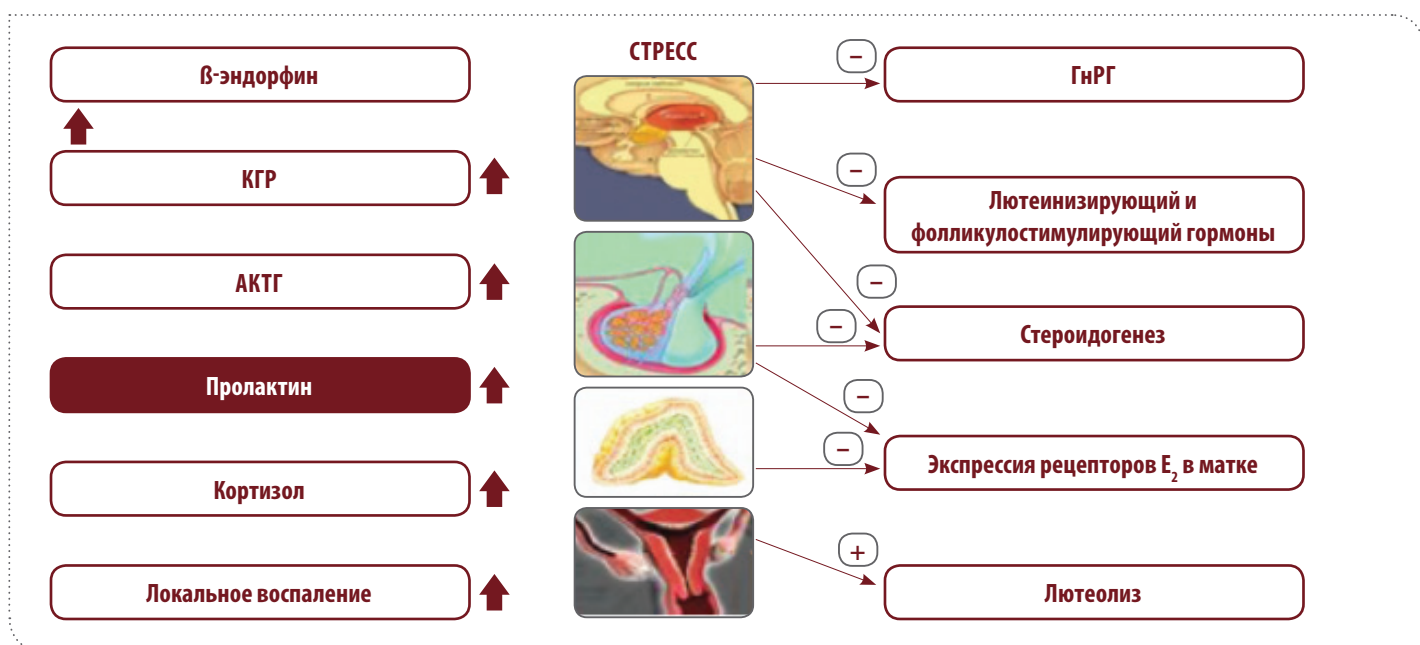


РИСУНОК 2. МНОГОУРОВНЕВАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ АНТИРЕПРОДУКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ СТРЕССА

АКТГ – адренкортикотропный гормон, ГнРГ – гонадотропные релизинг-гормоны, E₂ – эстрадиол

• Ингибирующее влияние стресс-реализующих факторов на центральные звенья регуляции яичникового стероидогенеза.

Нейроны гипоталамуса, секретирующие КРГ, иннервируют расположенный здесь же, в гипоталамусе, центр регуляции половой системы, прямо подавляя его активность или действуя опосредованно, через проопиомеланокортиновые нейроны [51]. Ингибирующее действие КРГ и глюкокортикоидов на гипоталамус также реализуется через гонадотропин-ингибирующий гормон [51]. Основным антирепродуктивным эффектом стресса на этом уровне является снижение частоты импульсной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) под действием повышенных уровней КРГ, глюкокортикоидов и пролактина [51, 52].

• Непосредственное влияние глюкокортикоидов и пролактина на яичниковый стероидогенез, фолликулогенез и дозревание ооцита, лютеогенез/лютеолиз.

В большинстве тканей яичника (эпителии, клетках желтого бугорка, гранулезных и тека-клетках) присутствуют рецепторы глюкокортикоидов и 11-гидроксидегидрогеназная активность. Исследования на культурах клеток показали ингибирующее воздействие кортизола и пролактина на ЛГ-стимулированные процессы в яичнике, экспрессию ЛГ-рецепторов, индуцированную фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) ароматазную активность цитохрома P₄₅₀.

Ряд исследований на животных продемонстрировал негативное влияние стресса на процесс дозревания ооцита, что приводит к повышенному числу анеуплоидий [52].

• Непосредственное влияние глюкокортикоидов и пролактина на матку, эндометрий, иммунокомпетентные клетки эндометрия.

Результаты исследований в этой области противоречивы, однако в основном сводятся к антагонистической роли кортизола и, возможно, пролактина в отношении эффектов эстрогенов [53]. Также изучается влияние различных уровней стресс-реализующих гормонов на иммунокомпетентные клетки эндометрия, имеющие критическое значение в процессе имплантации и успешной плацентации [54, 55].

Завершая часть клинической лекции, посвященную антирепродуктивным эффектам стресса как наиболее актуального в наше время фактора, влияющего на репродуктивное здоровье, считаем необходимым подчеркнуть немаловажную роль пролактина. Несмотря на то, что большинство исследований сфокусированы на эффектах глюкокортикоидов, доказано, что в большей части случаев для стресса характерна функциональная гиперпролактинемия. По своей сути это адаптивное явление, но в условиях хронического стресса функциональная гиперпролактинемия играет роль ведущего механизма нарушения функции желтого тела. Доказано, что персистенция даже умеренно повышенных концентраций пролактина нарушает ритм секреции гонадотропных релизинг-гормонов, тем самым ингибируя синтез ФСГ и препятствуя достижению им пиковых концентраций, что приводит к недостаточной секреции рецепторов ЛГ в клетках гранулезы и к дефекту их лютеинизации [49, 56–58]. Кроме того, пролактин оказывает обратный дозозависимый эффект непосредственно на синтез прогестерона с участием стероидогенного регуляторного протеина [49, 58].

В работах О.В. Булавенко (2008) была продемонстрирована существенная роль хронического стресса и функциональной гиперпролактинемии в патогенезе различных форм недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) (табл. 3), обоснована целесообразность их устранения в комплексной терапии, направленной на нормализацию овариального цикла [59].

Клиническая эффективность включения медикаментозного воздействия на стресс-индуцированную гиперпролактинемии в группе женщин с рекуррентными потерями беременности была зарегистрирована в оригинальном исследовании, проведенном на базе отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины в 2007–2011 гг. [60, 61]. Обследование когорты женщин с рекуррентными потерями беременности в первом триместре путем исключения иных этиологических факторов позволило выделить группу из 216 женщин со стресс-индуцированным невынашиванием беременности. Как показали результаты исследования, уровень личностной перцепции хронического стресса в группе женщин с рекуррентными потерями беременности невыясненной этиологии существенно превышал соответствующий показатель у женщин с нормальной репродуктивной функцией. Хроническая гиперактивация стресс-реализующей системы представляла собой основную причину овуляторных дисфункций, в частности, НЛФ. При этом стресс-индуцированные нарушения функции яичников длительное время носили субклинический характер.

Кроме того, результаты этого исследования показали, что включение в комбинированную коррекцию стресс-индуцированных нарушений репродуктивной функции стандартизованного по содержанию трициклических дитерпенов специального экстракта ВНО 1095 из плодов *Vitex Agnus castus* обеспечивало наиболее выраженный и длительный эффект. При этом он распространялся как на нормализацию овариально-менструальной функции, так и на относительное снижение уровня стрессового напряжения. Отсроченные результаты такой комплексной терапии были представлены снижением риска ранних репродуктивных потерь в группе женщин со стресс-индуцированным невынашиванием в анамнезе по сравнению с таковым в группе женщин, получавших стандартную терапию [60]. Очевидно, нормализация всего комплекса стресс-индуцированных нарушений связана не только с коррекцией латентной гиперпролактинемии, но и с антистрессовым эффектом экстракта ВНО 1095 (активная субстанция препаратов Циклодинон и Мастодинон), а также с его способностью устранять явления относительной гиперэстрогении (нормализация 2-й фазы МЦ, агонизм по отношению к β-ЭР).

Таким образом, нами была обоснована целесообразность коррекции функциональной гиперпролактинемии на этапе ПКП женщин со стресс-индуцированным невынашиванием беременности в анамнезе [59–61].

ВЫВОДЫ

Необходимость возвращения к теме ПКП с целью профилактики стресс-индуцированных репродуктивных потерь и перинатальной патологии продиктована историческими

ТАБЛИЦА 3. КЛИНИКО-ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НЛФ

Показатель	Этиопатогенетический вариант НЛФ				
	Тиреоидная дисфункция	Гиперпролактинемия	Овуляторная форма поликистоза	Гипергонадотропная овариальная дисфункция	Нормо- и гипергонадотропная овариальная дисфункция
Хронический стресс в анамнезе	+	++	+	+	+++
Воспалительные заболевания гениталий в анамнезе	-	-	-	+++	-
Операции на яичниках в анамнезе	-	-	-	++/+++	-
Наличие гирсутизма	+/-	+/-	++/+++	-	-
Повышенный индекс массы тела	+/+++	-	++/+++	-	-
Мультифолликулярная структура яичников по данным УЗИ	+	-	++/+++	-	-
Повышение базального уровня эстрогенов	-	-	++	-	-
Снижение базального уровня эстрогенов	+	-	-	+++	++
Повышение уровня тиреотропного гормона, антимикросомальных антител	+++	-	-	-	-
Гиперандрогения	+	+	+++	-	-
Инсулинорезистентность	-	-	+++	-	-
Гиперпролактинемия	+	+++	-	-	-
ФСГ/ЛГ > 1,3	+	-	-	+++	+
ФСГ/ЛГ > 1,5	-	-	+++	-	+
Гиперкортизолемиа	-	+	-	+	++/+++

реалиями, которые переживает наша страна. Если раньше мы говорили, что проблема стресс-индуцированных заболеваний заключается в нашей реакции на незначительные неблагоприятные ситуации (в основном, субъективные), эволюционно предназначенной для спасения жизни (физиологическая реакция «борись или беги»), то сейчас, к сожалению, следует признать, что огромное количество граждан столкнулось с реальными раздражителями, «достойными» развития стресс-реакции. В сложившейся ситуации уже невозможно просто изменить отношение к проблеме.

Согласно результатам собственных исследований и данным литературы, ранее контингент пациенток со стресс-индуцированными нарушениями репродуктивной функции состоял преимущественно из женщин с измененной личностной перцепцией стресса (избыточная эмоциональная реакция и реакция стресс-реализующей системы на возбудители умеренной силы). Сейчас же значительное количество наших соотечественниц ежедневно подвергается самым настоящим стресс-факторам – угрозе жизни и благополучию, если не собственным, то близких людей [40, 61]. Также следует помнить, что большинство стресс-индуцированных расстройств, включая НЛФ, долгое время носят субклинический характер и привлекают к себе должное внимание врача лишь на этапе таких серьезных проявлений, как субфертильность или невынашивание беременности [40, 58, 61].

В свете вышеизложенного актуальность антистрессовой терапии выходит на новый уровень, представляя для решения медиков и психологов ряд новых задач, в частности, ограничение стресс-реакции при невозможности устранения или уменьшения воздействия стресс-фактора. Несмотря на то, что основу антистрессовой терапии

составляют немедикаментозные методы (телесно-ориентированная терапия, релаксация, дыхательная гимнастика, обучение эффективным методикам управления стрессом и др.) [62], сложившаяся ситуация диктует необходимость более широкого дифференцированного применения фармакологических средств. Лекарственные методы, используемые для лечения больных в состоянии психосоциальной дезадаптации, прежде всего включают транквилизирующие препараты (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые анксиолитики, антидепрессанты, малые нейрелептики) [63]. При кратковременных расстройствах, вызванных стрессом, например, при субиндормальном или мягком тревожном расстройстве адаптации, используются успокаивающие растительные сборы или препараты на их основе, антигистаминные препараты [63]. Однако следует помнить, что прием большинства из них небезопасен в период прекоцепционного окна и должен быть своевременно прекращен.

Как было показано выше, в контексте предупреждения антирепродуктивных эффектов стресса, в частности, НЛФ менструального цикла, целесообразным является применение комбинированной коррекции, которая включает воздействие на функциональную гиперпролактинемию (препараты на основе специального экстракта BNO 1095 (Мастодион, Циклодион) из плодов прутняка обыкновенного, обладающие мягким допаминергическим действием) и тревожно-депрессивные симптомы, а также гормональную поддержку лютеиновой фазы. Это обеспечивает длительный терапевтический эффект в отношении нормализации овуляторной функции и снижения стрессового напряжения у женщин со стресс-индуцированной НЛФ и уменьшает риск ранних репродуктивных потерь [59–61].

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Планування сім'ї. Навчальний посібник // За ред. Н.Я. Жилки, І.Б. Вовк. — Київ, 2010. — 300 с. Family Planning. Education manual // Ed. by N.Y. Zhylka, I.B. Vovk. Kyiv (2010): 300 p.
2. Johnson, K., Posner, S.F., Biermann, J., et al. CDC/ATSDR Preconception Care Work Group; Select Panel on Preconception Care. Recommendations to improve preconception health and health care – United States. MMWR Recomm Rep, 55(2006) (RR-6): 1–23.
3. Temel, S., van Voorst, S.F., Jack, B.W., Denktas, S., Steegers, E.A.P. "Evidence-Based Preconceptional Lifestyle Interventions." Epidemiol Rev, 36(1) (2014): 19–30.
4. Shannon, G.D., Alberg, C., Nacul, L., Pashayan, N. "Preconception Healthcare and Congenital Disorders: Systematic Review of the Effectiveness of Preconception Care Programs in the Prevention of Congenital Disorders." Maternal and Child Health Journal, 18 (2014): 1354–1379.
5. Lassi, Z.S., Imam, A.M., Dean, S.V., Bhutta, Z.A. "Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure." Reproductive Health, 11(2014) (Suppl 3): 6.
6. Farahi, N., Zolotor, A. "Recommendations for preconception counseling and care." 88(8) (2013): 499–506.
7. Dunlop, A.L., Jack, B.W., Bottalico, J.N., et al. "The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions." Am J Obstet Gynecol, 199(2008) (6 Suppl 2): 310–327.
8. Diabetes in Women - Pathophysiology and Therapy. // Ed. by A. Tsatsoulis, J. Wyckoff, F. Brown. Humana press (2009).
9. Silver, R.M., Warren, J.E. "Preconception counseling for women with thrombophilia." Clin Obstet Gynecol, 49(4) (2006): 906–919.
10. McDiarmid, M.A., Gehle, K. "Preconception brief: occupational/environmental exposures." Matern Child Health J. 10(2006) (Suppl 5): 123–128.
11. Shapira, S.K., Dolan, S. "Genetic risks to the mother and the infant: assessment, counseling, and management." Matern Child Health J, 10(2006) (Suppl 5): 143–146.
12. Cragan, J.D., Friedman, J.M., Holmes, L.B., Uhl, K., Green, N.S., Riley, L. "Ensuring the safe and effective use of medications during pregnancy: planning and prevention through preconception care." Matern Child Health J, 10(2006) (Suppl 5): 129–135.
13. Frieder, A., Dunlop, A.L., Culpepper, L., Bernstein, P.S. "The clinical content of preconception care: women with psychiatric conditions." Am J Obstet Gynecol, 199(2008) (6 Suppl 2): 328–332.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Domestic violence. ACOG Education Bulletin 257. Washington, DC, ACOG (1999).
15. Floyd, R.L., Jack, B.W., Cefalo, R., et al. "The clinical content of preconception care: alcohol, tobacco, and illicit drug exposures." Am J Obstet Gynecol, 199(2008) (6 Suppl 2): 333–339.
16. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant women. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. London, England, RCOG Press (2008).
17. Lumley, J., Watson, L., Watson, M., Bower, C. "Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects." Cochrane Database Syst Rev, 2(2000): CD001056.
18. Elsinga, J., de Jong-Potjer, L.C., van der Pal-de Bruin, K.M., le Cessie, S., Assendelft, W.J., Buitendijk, S.E. "The effect of preconception counselling on lifestyle and other behaviour before and during pregnancy." Womens Health Issues, 18(2008) (Suppl 6): 117–125.
19. Wilson, R.D., Davies, G., Désilets, V., et al. "Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies." J Obstet Gynaecol Can, 25(11) (2003): 959–973.
20. MRC Vitamin Study Research Group. "Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study." Lancet, 338(8760) (1991): 131–137.
21. Neveu, N., Granger, L., St-Michel, P., Lavoie, H.B. "Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome." Fertil Steril, 87(1) (2007): 113–120.
22. Qublan, H.S., Yannakoula, E.K., Al-Qudah, M.A., El-Uri, F.I. "Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome. A prospective comparative study." Saudi Med J, 28(11) (2007): 1694–1699.
23. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Clinical Excellence. London, England, RCOG Press (2008).
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. Diabetes Care, 34(2011) (Suppl 1): 11–61.
25. King, P.A. "New model for preconception care in women with diabetes." Journal of Diabetes Nursing, 17(2013): 56–61.
26. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. Am J Prev Med, 20(2001) (Suppl 3): 90–94.
27. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gonorrhoea. Ann Fam Med, (3)2005: 263–267.
28. U.S. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR Recomm Rep, 51(2002) (RR-18): 1–38.
29. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection. Access [http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspssyph.html], last accessed 26 Apr 2015.
30. Mast, E.E., Weinbaum, C.M., Fiore, A.E., et al. "A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults." MMWR Recomm Rep, 55(2006) (RR-16): 1–33.
31. Fiore, A.E., Uyeki, T.M., Broder, K., et al. "Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010." MMWR Recomm Rep, 59(2010) (RR-8): 1–62.
32. Watson, J.C., Hadler, S.C., Dykewicz, C.A., Reef, S., Phillips, L. "Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR Recomm Rep, 47(1998) (RR-8): 1–57.
33. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women (2012). MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 62(7) (2013): 131–135.
34. Marin, M., Güris, D., Chaves, S.S., Schmid, S., Seward, J.F. "Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR Recomm Rep, 56(2007) (RR-4): 1–40.
35. Lu, M.C. "Recommendations for preconception care." Am Fam Physician, 76(3) (2007): 397–400.
36. Mumford, S.L., et al. "Preconception care: it's never too early." Reproductive Health, 11(2014): 73.
37. Шишкин, М.А. Индивидуальное развитие и эволюционная теория // Эволюция и биоценоотические кризисы. — Москва: Наука. — 1987. — С. 76–124. Shishkin, M.A. Individual development and evolutionary theory // Evolution and biocenotic crises. M. Nauka (1987): 76–124.
38. Марков, А., Наймарк, Е. Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий. — Москва: АСТ; CORPUS. — 2014. — 656 с. Markov, A., Naimark, E. Evolution. Classical ideas in the light of new discoveries. Moscow. AST; CORPUS (2014): 656 p.
39. Lovejoy, D.A. "Systems approaches to genomic and epigenetic inter-regulation of peptide hormones in stress and reproduction." Progress in Biophysics and Molecular Biology, 113(3) (2013): 375–386.
40. Nakamura, K., Sheps, P., Arck, P. "Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions." J Assist Reprod Genet, 25(2–3) (2008): 47–62.
41. Lynch, C.D., Sundaram, R., Maisog, J.M., Sweeney, A.M., Buck Louis, G.M. "Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study – the LIFE study." Hum Reprod, 29(5) (2014): 1067–1075.
42. Bertram, C., et al. "Transgenerational effects of prenatal nutrient restriction on cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal function." J Physiol – Lond, 586(2008): 2217–2229.
43. De Kloet, E.R. Hormones and the stressed brain. Stress: Current Neuroendocrine and Genetic Approaches. Ann NY Acad Sci, (2004) (Vol 1018): 1–15. Access [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1296.001/full], last accessed 26 Apr 2015.
44. Mairesse, J., et al. "Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats." Am J Physiol Endocrinol Metab, 292(6) (2007): 1526–1533.
45. Tegethoff, M., et al. "Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in humans: a systematic review." Endocr Rev, 30 (2009): 753–789.
46. Takiuti, N.H., Kahlale, S., Zugaib, M. "Stress-related preeclampsia: an evolutionary maladaptation in exaggerated stress during pregnancy?" Medical Hypothesis, 60(2003): 328–331.
47. Yu, Y., Zhang, S., Wang, G., et al. "The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia." Am J Obstet Gynecol, 209(2013): 1–438.
48. Zhang, S. "Association Between Mental Stress and Gestational Hypertension/Preeclampsia: A Meta-Analysis." Obstetrical & Gynecological Survey, 68(2013): 825–834.
49. Chrousos, G.P. An integrated view of the stress response and stress-related behavioral and/or somatic disorders // Hans Selye Centennial Lecture, Proceedings of the Second World Conference on Stress. Budapest (2007).
50. Chatterjee, A., Chatterjee, R. "How stress affects female reproduction: An overview." Biomedical Research, 20(2) (2009): 79–83.

51. Nicolaidis, N.C., Galata, Z., Kino, T., Chrousos, G.P., Charmandari, E.
"The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function." *Steroids*, 75(1) (2010): 1–12.
52. Whirlledge, S., Cidlowski, J.
"A Role for Glucocorticoids in Stress-Impaired Reproduction: Beyond the Hypothalamus and Pituitary." *Endocrinology*, 154(12) (2013): 4450–4468.
53. Mandl, M., Ghaffari-Tabrizi, N., Haas, J., Nöhammer, G., Desoye, G.
"Differential glucocorticoid effects on proliferation and invasion of human trophoblast cell lines." *Reproduction*, 132(1) (2006): 159–167.
54. Audette, M.C., Greenwood, S.L., Sibley, C.P., et al.
"Dexamethasone stimulates placental system A transport and trophoblast differentiation in term villous explants." *Placenta*, 31(2) (2010): 97–105.
55. Ryu, J.S., Majeska, R.J., Ma, Y., LaChapelle, L., Guller, S.
"Steroid regulation of human placental integrins: suppression of $\alpha 2$ integrin expression in cytotrophoblasts by glucocorticoids." *Endocrinology*, 140(9) (1999): 3904–3908.
56. Stouffer, R.L., Bishop, C.V., Bogan, R.L., Xu, F., Hennebold, J.D.
"Endocrine and local control of the primate corpus luteum." Review Article. *Reproductive Biology*, 12(13) (2013): 259–271.
57. Chrousos, G.P.
Neuroendocrinology of stress and female reproductive function. Proceedings of the 5th European Congress of Reproductive Immunology. Berlin (2007).
58. Chrousos, G.P.
"Stress and Disorders of the Stress System." *Nat Rev Endocrinol*, 5(2009): 374–381.
59. Булаченко, О.В.
Недостатність лютеїнової фази: клініка, діагностика та лікування: автореф. дис. ... док. мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» // Булаченко О.В.: ДУ «ІПАГ НАМН України». — К., 2008. — 37 с.
Bulavenko, O.V.
Luteal phase deficiency: clinical features, diagnosis and treatment: Abstract of dissertation for the PhD on specialty 14.01.01. "Obstetrics and Gynecology" // SI "IPOG of the NAMS of Ukraine". Kyiv (2008): 37 p.
60. Татарчук, Т.Ф.
Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. — 2011. — №2. — С. 34–40.
Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V., Tutchenko, T.N.
"Treatment of stress-induced luteal phase deficiency." *Reproductive Endocrinology*, 2(2011): 34–40.
61. Тутченко, Т.М.
Прегравідарна підготовка жінок зі стрес-індукованим невиношуванням вагітності в анамнезі: автореферат дисертації ... канд. мед. наук: спеціальність 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» // Тутченко Т.М.: ДУ «ІПАГ НАМН України». — К., 2010. — 20 с.
Tutchenko, T.M.
Preconception care for women with stress-induced pregnancy loss history: Abstract of dissertation for the PhD on specialty 14.01.01. "Obstetrics and Gynecology". SI "IPOG of the NAMS of Ukraine". Kyiv (2010): 20 p.
62. Fjorback, L.O., Arendt, M., Ornbøl, E., Fink, P., Walach, H.
"Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy: a systematic review of randomized controlled trials." *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2(2011) (Vol. 124): 102–119.
63. Воробьева, О.В.
Стресс и антистрессовая терапия / О.В. Воробьева, И.В. Рябоконт // Лечащий Врач. — 2011. — № 5. — С. 85–89.
Vorobyova, O.V., Ryabokon, I.V.
"Stress and anti-stress therapy." *Attending Physician*, 5(2011): 85–89. □

ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ СЛУЖБЫ ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины
Т.Н. Тутченко, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

Проведен обзор современной литературы, посвященной вопросам прекоцепционного консультирования и прекоцепционной подготовки (ПКП). Учитывая исторические события, которые переживает население страны, подробно рассмотрено такое направление ПКП, как профилактика и коррекция патогенных эффектов психосоциального стресса на репродуктивную функцию женщины и здоровье потомства.

Обоснована целесообразность коррекции функциональной гиперпролактинемии на этапе ПКП женщин со стресс-индуцированным невынашиванием беременности в анамнезе.

Ключевые слова: прекоцепционная подготовка, планирование семьи, прекоцепционное окно, хронический стресс, пролактин, функциональная гиперпролактинемия, невынашивание беременности.

ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ПІДГОТОВКА ЯК СКЛАДОВА СЛУЖБИ ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України
Т.М. Тутченко, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України

Проведено огляд сучасної літератури, присвяченої питанням прекоцепційного консультивання та прекоцепційної підготовки (ПКП). Зважаючи на історичні події, які переживає населення країни, детально розглянуто такий напрямок ПКП, як профілактика та корекція патогенних ефектів психосоціального стресу на репродуктивну функцію жінки та здоров'я нащадків.

Обґрунтовано доцільність корекції функціональної гіперпролактинемії на етапі ПКП жінок зі стрес-індукованим невиношуванням вагітності в анамнезі.

Ключові слова: прекоцепційна підготовка, планування сім'ї, прекоцепційне вікно, хронічний стрес, пролактин, функціональна гіперпролактинемія, невиношування вагітності.

PRECONCEPTION PREPARATION AS A COMPONENT OF FAMILY PLANNING SERVICES IN MODERN CONDITIONS

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

T.M. Tutchenko, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

This paper is a review of contemporary medical publications on preconception counseling and preconception care. It presents detailed review of such component of preconception care as prevention and correction of adverse effects of psychosocial stress of female reproductive function and descendants' health.

It is need to provide correction of functional hyperprolactinemia at preconception counseling for women with stress-induced miscarriage in history.

Keywords: preconception care, family planning, preconception window, chronic stress, prolactin, functional hyperprolactinemia, recurrent pregnancy loss.