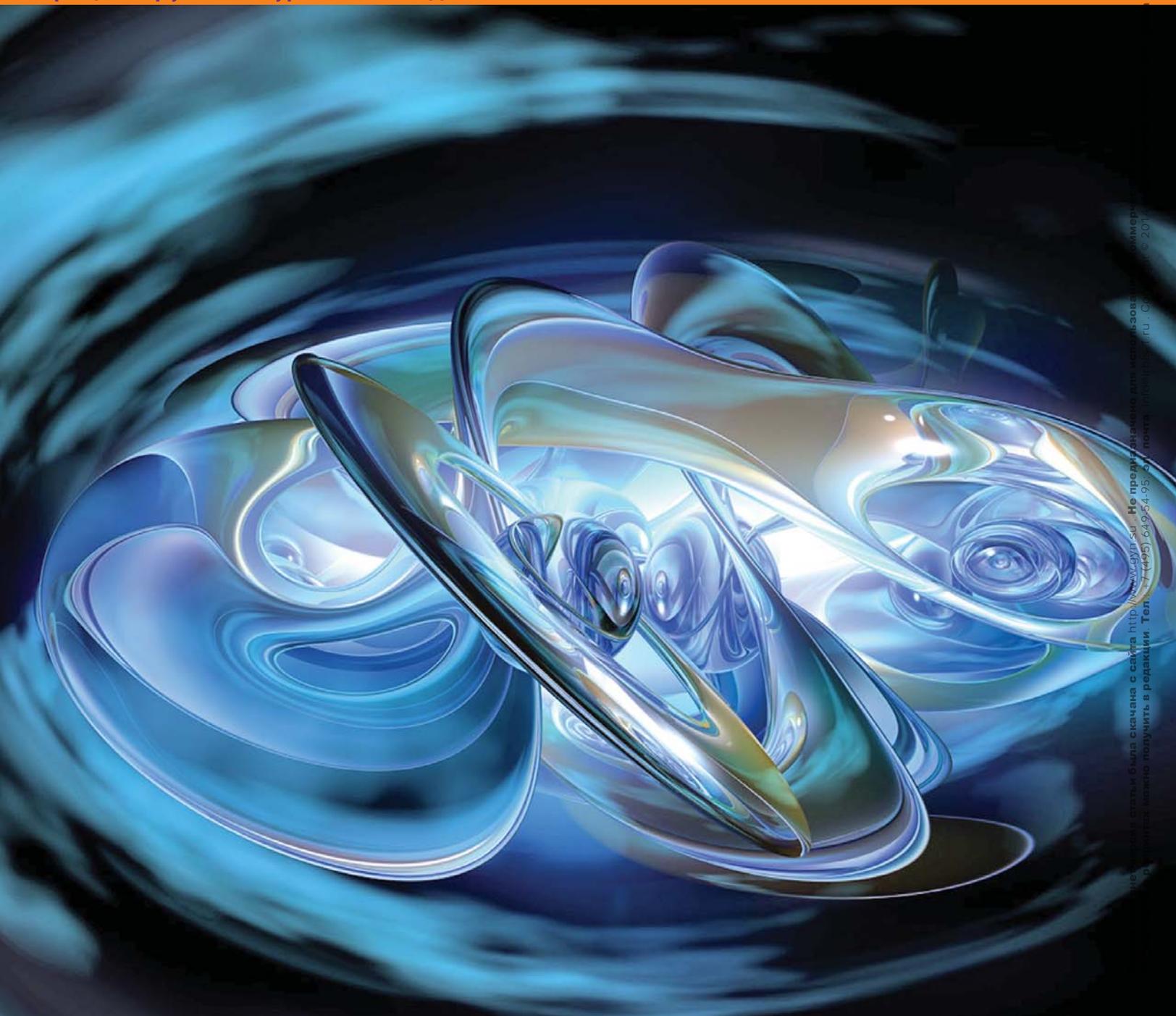


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 3

охраняется.



**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ,
ВЫЗВАННЫХ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

Этот журнал статьи были сканены с сайта <http://www.voprosy.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Воспроизведение статей в других изданиях допускается с разрешения редакции. © 2014

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕЛАТОНИНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ И СОЧЕТАННОЙ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Тананакина Е.Н.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (Луганск, Украина)

Резюме: оптимизация проводимой терапии при лечении женщин с аномальным маточным кровотечением с сопутствующей и особенно сочетанной экстрагенитальной патологией является актуальной. Цель исследования – повысить эффективность лечения аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии путем изучения гормонального фона и на этой основе разработать патогенетически обоснованную схему лечения маточных кровотечений. Материалы и методы. Проспективное исследование 96 случаев аномальных маточных кровотечений среди женщин репродуктивного возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией. Все пациентки получали стандартную гемостатическую терапию в условиях стационара, 48 женщинам из них дополнительно назначался мелатонин (группа 1), еще 48 женщин получали только стандартную терапию (группа 2). Группу 3 (контрольная группа) составили 23 пациентки без какой-либо гинекологической и экстрагенитальной патологии. Результаты: применение препарата мелатонина 3 мг №2 (2 табл. по 3 мг) в ходе лечения маточного кровотечения у женщин репродуктивного возраста с сочетанной экстрагенитальной патологией способствует росту уровня кортизола, что указывает на возможность более быстрого формирования адаптационного синдрома; стабилизирует уровень эндогенного мелатонина; нормализует соотношение уровней эстрогена и прогестерона, оптимизируя гормональный баланс, независимо от изначального фона и уровня его нарушения, и, таким образом, повышает эффективность

лечения маточного кровотечения, что имеет значение для практической медицины.

Ключевые слова: маточное кровотечение, репродуктивный возраст, экстрагенитальная патология, мелатонин 3 мг №2 (2 табл. по 3 мг).

Введение

Маточные кровотечения являются широко распространенной медицинской и социальной проблемой, особенно среди женщин в репродуктивном возрасте [5,12-14,17]. В этиопатогенезе аномальных маточных кровотечений важную роль играет как гинекологическая, так и экстрагенитальная патология, что обусловлено свойствами эндометрия – гормонально-зависимого органа-мишени – тонко реагировать на любые изменения гормонального статуса на уровне целостного организма, что, в свою очередь, связано с участием различных органов и систем в метаболизме половых гормонов [5-8,12-14,17]. Одним из гормонов, поддерживающих гомеостаз в организме в целом, является мелатонин, который, благодаря своим многообразным биологическим эффектам, может охватить как гинекологическую патологию, являющуюся причиной аномальных маточных кровотечений, так и значительную часть сопутствующей экстрагенитальной патологии [1-4,9,10,18,19]. Традиционно при поступлении женщин с аномальным маточным кровотечением в стационар проводится стандартная гемостатическая терапия (включающая консервативный и хирургический гемостаз), освещенная в действующих протоколах – стандартах оказания медицинской помощи; при этом не учитываются полиэтиологичность данной патологии, влияние различных отягощающих факторов, индивидуальные особенности организма и состояние других органов и систем,

особенно при сопутствующей экстрагенитальной патологии. Поэтому на современном этапе при лечении женщин с аномальным маточным кровотечением с сопутствующей и, особенно, сочетанной экстрагенитальной патологией является актуальной оптимизация проводимой терапии с учетом этиопатогенетических особенностей как гинекологической, так и экстрагенитальной патологии, увеличение эффективности проводимого лечения и профилактика рецидивов аномальных маточных кровотечений.

Цель исследования – повысить эффективность лечения аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии путем изучения гормонального фона и на этой основе разработать патогенетически обоснованную схему лечения маточных кровотечений.

Материалы и методы

Был проведен проспективный анализ 96 случаев аномальных маточных кровотечений среди женщин репродуктивного возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией, проходивших стационарное лечение в условиях гинекологического отделения Феодосийского родильного дома. Критериями включения в исследование были: репродуктивный возраст; аномальное маточное кровотечение, не связанное с беременностью; наличие сочетанной экстрагенитальной патологии – патология сердечно-сосудистой системы, ожирение; отсутствие онкологических заболеваний и лечения гормонами. На фоне стандартного обследования проводилось дополнительное определение гормонов в крови (кортизол, эстрадиол, прогестерон, мелатонин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)) у 96 пациенток, патогистологическое исследование материала, полученного при хирургическом гемостазе. Все пациентки получали стандартную гемостатическую терапию в условиях стационара, 48 женщинам из них дополнительно назначался препарат мелатонина (3 мг №2) по схеме – 6 мг на ночь. Эти пациентки составили основную, 1-ю группу, остальные 48 – 2-ю группу сравнения. В качестве 3-й, контрольной группы рассматривались 23 пациентки без какой-либо гинекологической и экстрагенитальной патологии, проходившие плановый профилактический осмотр и обследование.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью системы «Statistica 5.5» (StatSoft Inc, США). Вид распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилки. Количественные данные, не имеющие нормального распределения, описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха (Me; 25 перцентиль/75 перцентиль). Независимые группы данных сравнивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, зависимые – критерия Вилкоксона. Уровень значимости p прини-

мали равным 0,05. В статистическом анализе использовались кросстабуляционные таблицы (таблицы сопряженности).

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования были выявлены следующие гинекологические нозологии: в группе 1 – дисфункциональное маточное кровотечение – 24 (50,00%) пациентки, лейомиома матки с геморрагическим синдромом – 24 (50,00%) пациентки; в группе 2 – дисфункциональное маточное кровотечение – 40 (83,33%) пациенток, лейомиома матки с геморрагическим синдромом – 8 (16,67%) пациенток. Данные нозологии в 100% случаев проявлялись аномальным маточным кровотечением в группах 1 и 2, при этом в группе 1 – 40 (83,33%) женщинам проводился хирургический гемостаз с дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала, а 8 (16,67%) пациенткам проводился консервативный гемостаз; в группе 2 аналогично 40 (83,33%) женщинам проводился хирургический гемостаз и 8 (16,67%) пациенткам проводился консервативный гемостаз. В группе 3 – все женщины в 100% случаев здоровы.

Сравнительный анализ показателей концентрации гормонов в крови при поступлении в стационар и после проведенного лечения (при выписке) у женщин групп сравнения и в контрольной группе представлен в таблице 1.

Состояние гормонов тестостерона и ДГЭА-С статистически значимо ($p \geq 0,05$) не изменилось, что свидетельствует о возможности исключить нарушение со стороны андрогенов (в частности гиперандрогению) как проявление дизгормонемии в группах 1, 2, 3 и как причину аномальных маточных кровотечений в группах 1 и 2 (см. табл. 1). Уровень кортизола статистически значимо ($p < 0,05$) изменился во всех трех группах, причем в основной и контрольной группах он повысился (на 21,6 и 3,5% соответственно), а в группе сравнения снизился (на 6,6%). Это может указывать на возможность более быстрого формирования адаптационного синдрома на фоне тканевого, дизгормонального и психологического стресса у женщин с аномальным маточным кровотечением и сопутствующей экстрагенитальной патологией при лечении препаратом мелатонина в группе 1 по сравнению с группой 2, обеспечиваемого ростом уровня кортизола; а также на возможно более выраженный уровень стресса в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой [11,15,16]. Изменение уровней гонадотропных гормонов после проведенного лечения в основной группе, также как и в контрольной, не было статистически значимым ($p \geq 0,05$) (см. табл. 1). Изменения уровня эстрадиола и прогестерона статистически значимы ($p < 0,05$) во всех трех группах (см. табл. 1). Изменения уровня мелатонина в крови статистически значимы ($p < 0,05$) во всех трех группах, при этом как в основной, так и в контрольной группах уровень мелатонина практически не изменялся (динамика соот-

Группа	Гормон	Ме; 25%/75%		P (Wilcoxon)
		поступление	выписка	
1 (n=48)	Мелатонин, пг/мл	38,50; 35,2/39,4	38,95; 36,15/39,80*	0,013
	ФСГ, uIU/ml	5,99; 3,22/7,13	6,17; 3,07/7,72	0,735
	ЛГ, mIU/ml	8,21; 4,08/11,39	6,84; 2,66/16,29	0,264
	Эстрадиол, pmol/l	173,75; 134,20/197,50	137,70; 124,10/202,15*	0,017
	Прогестерон, nmol/l	1,71; 1,45/16,07	1,67; 0,90/11,39*	0,001
	Тестостерон, nmol/l	0,38; 0,29/0,83	0,38; 0,29/0,83	0,084
	ДГЭА-С, umol/l	4,03; 3,42/4,65	3,97; 3,46/5,31	0,473
	Кортизол, nmol/l	472,70; 230,60/762,15	577,20; 315,40/920,65*	0,001
2 (n=48)	Мелатонин, пг/мл	37,85; 36,40/39,70	40,70; 39,25/42,70*	0,001
	ФСГ, uIU/ml	6,26; 5,16/7,13	5,66; 5,15/6,28*	0,027
	ЛГ, mIU/ml	7,31; 5,59/8,73	7,97; 6,56/19,43*	0,001
	Эстрадиол, pmol/l	152,85; 93,83/213,75	205,90; 146,85/397,00*	0,004
	Прогестерон, nmol/l	1,79; 1,54/2,30	56,39; 2,49/187,40*	0,001
	Тестостерон, nmol/l	0,40; 0,33/0,70	0,40; 0,33/0,70	0,193
	ДГЭА-С, umol/l	4,17; 3,49/4,75	4,31; 3,64/5,17	0,582
	Кортизол, nmol/l	523,60; 422,85/591,15	464,35; 373,20/563,00*	0,001
3 (n=23)	Мелатонин, пг/мл	50,00; 49,60/50,40	48,70; 48,00/49,60*	0,001
	ФСГ, uIU/ml	6,69; 6,28/7,65	6,92; 5,29/8,05	0,831
	ЛГ, mIU/ml	8,14; 6,71/10,27	9,75; 6,43/26,54	0,181
	Эстрадиол, pmol/l	464,80; 407,96/589,60	570,50; 426,74/664,56*	0,001
	Прогестерон, nmol/l	3,43; 2,85/7,92	8,99; 4,49/20,43*	0,004
	Тестостерон, nmol/l	0,40; 0,35/0,48	0,40; 0,36/0,49	0,469
	ДГЭА-С, umol/l	4,57; 2,78/6,20	4,79; 3,04/6,00	0,07
	Кортизол, nmol/l	340,00; 337,00/349,00	352,00; 350,00/361,00*	0,001

Таблица 1. Концентрации гормонов в крови у женщин исследуемых групп при поступлении в стационар и при выписке.

Примечание. P – уровень статистической значимости различий по критерию Wilcoxon ; * достоверные различия ($p < 0,05$).

ветственно 0,8 и 1,8%), тогда как в группе сравнения мелатонин в крови увеличивался на 12,9%, то есть использование в лечении препарата мелатонина (3 мг №2) способствует стабилизации уровня эндогенного мелатонина, предупреждая выраженные колебания последнего, что аналогично его изменениям в контрольной группе (см. табл. 1). Более низкий уровень мелатонина в основной группе и группе сравнения по отношению к контрольной может указывать на более выраженный уровень стресса (в частности его первой фазы, характеризующейся некоторым снижением мелатонина в крови и соответственно повышением кортизола, необходимым для формирования адаптационного синдрома) у этих пациенток, что обусловлено сочетанием гинекологической патологии, сопровождающейся аномальным маточным кровотечением и экстрагенитальной патологии [11,15,16].

В ходе гистологического исследования материала, полученного при хирургическом гемостазе, были

получены следующие результаты: в группе 1 выявлен полип эндометрия у 3 (6,25%) пациенток, нормальный эндометрий – у 4 (8,33%), эндометрит – у 4 (8,33%), гиперплазия эндометрия – у 13 (27,08%), фиброзная ткань – у 16 (33,33%); в группе 2 – полип эндометрия у 24 (50,00%), нормальный эндометрий – у 4 (8,33%), эндометрит – у 4 (8,33%), гиперплазия эндометрия – у 7 (14,58%), фиброзная ткань – у 1 (2,08%). Для систематизации гистологических данных и определения взаимосвязи между гормональным фоном и видом патологического субстрата (по результатам гистологического исследования) на фоне проводимой терапии в группах 1 и 2 были выделены следующие подгруппы сравнения: женщины с гипергормональным гистологическим субстратом (сюда были включены гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, фиброзная ткань на фоне лейомиомы), женщины с воспалительным субстратом (эндометрит), женщины с нормальным эндометрием (по гистологическому результату), женщины, у которых проводился консер-

Гормон	Ме: 25%/75%		P (Wilcoxon)
	поступление	выписка	
<i>Гипергормональный гистологический субстрат (n=32)</i>			
Мелатонин пг/мл	36,56;33,7/38,7	36,83;33,25/39,20*	0,03
ФСГ uIU/ml	4,45;2,99/5,99	4,33;2,57/6,17	0,12
ЛГ mIU/ml	6,04;2,96/9,37	4,43;2,27/6,84	0,07
Эстрадиол pmol/l	190,84;111,82/271,05	126,61;77,65/175,60*	0,001
Прогестерон pmol/l	5,11;1,35/8,87	3,58;0,81/6,23*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,40;0,26/0,38	0,40;0,26/0,38*	0,001
ДГЭА-С umol/l	3,55;3,02/4,03	3,66;2,75/4,24	0,15
Кортизол pmol/l	548,63;213,15/894,75	671,90;268,60/1073,15*	0,001
<i>Воспалительный субстрат (n=4)</i>			
Мелатонин пг/мл	39,18;38,65/39,7	39,28;39,15/39,40	0,76
ФСГ uIU/ml	8,18;8,16/8,20	7,70;7,69/7,72*	0,001
ЛГ mIU/ml	11,39;11,36/11,41	16,31;16,21/16,41*	0,001
Эстрадиол pmol/l	134,73;134,20/135,20	296,4;295,1/297,7*	0,001
Прогестерон pmol/l	1,73;1,66/1,8	2,24;2,18/2,3*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,56;0,51/0,62	0,56;0,51/0,62	0,39
ДГЭА-С umol/l	4,2;4,16/4,23	4,42;4,44/4,5*	0,001
Кортизол pmol/l	338,78;337,8/339,75	471,48;469,65/473,3*	0,001
<i>Консервативный гемостаз (n=8)</i>			
Мелатонин пг/мл	39,63;39,2/40,5	39,84;39,6/40,15	0,14
ФСГ uIU/ml	7,14;7,06/7,2	9,85;9,8/9,94*	0,001
ЛГ mIU/ml	9,90;9,87/9,95	17,77;17,73/17,82*	0,001
Эстрадиол pmol/l	197,35;195,7/198,9	131,94;131/132,65*	0,001
Прогестерон pmol/l	67,48;66,92/67,98	56,47;56,18/56,83*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,91;0,85/1,01	0,91;0,84/1,01	0,2
ДГЭА-С umol/l	12,3;12/12,56	11,27;10,94/11,64*	0,001
Кортизол pmol/l	626,13;620,3/633,1	689,49;679,75/698,15*	0,001
<i>Нормальный эндометрий (n=4)</i>			
Мелатонин пг/мл	38,7;37,9/39,5	38,95;38,3/39,6*	0,001
ФСГ uIU/ml	8,22;8,14/8,3	7,75;7,7/7,79*	0,001
ЛГ mIU/ml	11,38;11,29/11,47	16,29;16,23/16,34*	0,001
Эстрадиол pmol/l	133,7;132,6/134,8	295,03;294,05/296*	0,001
Прогестерон pmol/l	1,75;1,73/1,76	2,17;2,09/2,25*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,65;0,49/0,8	0,65;0,49/0,81	0,18
ДГЭА-С umol/l	4,27;4,23/4,3	4,28;4,2/4,37	0,79
Кортизол pmol/l	338,93;338,35/339,5	475,23;472,2/478,25*	0,001

Таблица 2. Сравнительная характеристика концентрации гормонов в крови у женщин первой группы (n=48) при поступлении и при выписке, в зависимости от патологического субстрата.

Примечание. P – уровень статистической значимости различий по критерию Wilcoxon ; * достоверные различия (p<0,05).

вативный гемостаз (соответственно без гистологического исследования). Полученные данные представлены в таблицах 2 и 3.

Так как уровни таких гормонов, как эстроген и прогестерон в норме циклически изменяются в соот-

ветствии с менструальным циклом женщины, изменение их носит волнообразный характер с периодами повышения и снижения в соответствии с фазами цикла, важным аспектом в характеристике гормонального фона женщины является характер динамичес-

Гормон	Ме: 25%/75%		P (Wilcoxon)
	поступление	выписка	
<i>Гипергормональный гистологический субстрат (n=32)</i>			
Мелатонин пг/мл	36,99;35,95/38,35	42,13;40,7/43,55*	0,001
ФСГ uIU/ml	6,78;5,73/7,81	5,45;4,65/6,65*	0,001
ЛГ mIU/ml	9,19;5,43/12,93	14,21;6,41/21,89*	0,001
Эстрадиол pmol/l	206,69;142,37/269,85	197,77;110,27/285,15	0,33
Прогестерон pmol/l	1,75;1,42/2,03	68,53;2,06/134,21*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,44;0,32/0,47	0,44;0,32/0,47	0,54
ДГЭА-С umol/l	4,16;3,75/4,61	4,34;3,73/4,92*	0,001
Кортизол pmol/l	474,71;346,65/601,9	415,79;329,45/498,9*	0,001
<i>Воспалительный субстрат (n=4)</i>			
Мелатонин пг/мл	41,38;40,75/42	39,23;38,95/39,5*	0,03
ФСГ uIU/ml	6,21;6,18/6,23	6,28;6,26/6,3*	0,03
ЛГ mIU/ml	6,13;6,12/6,14	7,46;7,44/7,49*	0,001
Эстрадиол pmol/l	93,75;93,68/93,83	240,5;238/243*	0,001
Прогестерон pmol/l	93,99;93,93/94,05	35,25;34,85/35,65*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,88;0,86/0,9	0,89;0,87/0,91	0,18
ДГЭА-С umol/l	11,56;11,05/12,07	10,64;10,38/10,9*	0,03
Кортизол pmol/l	592,55;589,05/596,05	571,93;571/572,85*	0,001
<i>Консервативный гемостаз (n=8)</i>			
Мелатонин пг/мл	39,04;38,3/39,8	38,76;37,9/39,4*	0,001
ФСГ uIU/ml	4,74;4,7/4,7	5,46;5,5/5,5*	0,001
ЛГ mIU/ml	5,58;5,6/5,6	6,56;6,5/6,6*	0,001
Эстрадиол pmol/l	103,66;102,7/104,9	695,06;693,6/696,8*	0,001
Прогестерон pmol/l	1,76;1,7/1,8	188,9;187,2/190,7*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,49;0,3/0,7	0,49;0,3/0,7	0,17
ДГЭА-С umol/l	2,53;2,5/2,6	2,53;2,5/2,5	0,83
Кортизол pmol/l	465,41;464,8/466	494,08;489,3/498,8*	0,001
<i>Нормальный эндометрий (n=4)</i>			
Мелатонин пг/мл	42,33;41,7/42,95	39;38,6/39,4*	0,001
ФСГ uIU/ml	6,15;6,13/6,17	6,25;6,23/6,28*	0,03
ЛГ mIU/ml	6,19;6,17/6,2	7,44;7,43/7,46*	0,001
Эстрадиол pmol/l	94,24;93,9/94,58	249;246,5/251,5*	0,001
Прогестерон pmol/l	94,15;94,11/94,2	35,4;35,15/35,65*	0,001
Тестостерон pmol/l	0,91;0,87/0,95	0,92;0,88/0,96	0,09
ДГЭА-С umol/l	11,51;10,97/12,06	10,1;9,83/10,37*	0,001
Кортизол pmol/l	590,2;587/593,4	576,03;574,3/577,75*	0,001

Таблица 3. Сравнительная характеристика концентрации гормонов в крови у женщин второй группы (n=48) при поступлении и при выписке, в зависимости от патологического субстрата.

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по критерию Wilcoxon ; * достоверные различия (p<0,05).

кого колебания уровней соответствующих гормонов и их динамического соотношения, особенно при нарушении овариально-менструального цикла, которое присутствует в случае аномального маточного кровотечения и требует нормализации последнего. Оценка

динамики уровней эстрогена и прогестерона после проводимой терапии показала, что у обследованных женщин уровень гормонов в динамике как повышался, так и понижался. Изменения уровня эстрадиола и прогестерона были статистически значимы (p<0,05) во

Показатель	Повышение эстрогена в динамике		Понижение эстрогена в динамике	
	Повышение прогестерона	Понижение прогестерона	Повышение прогестерона	Понижение прогестерона
<i>Основная группа 1 (n=48)</i>				
Консервативный гемостаз	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Гипергормональный субстрат	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (100%)
Воспалительный субстрат	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Нормальный эндометрий	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	8 (16,67%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (83,33%)
<i>Группа сравнения 2 (n=48)</i>				
Консервативный гемостаз	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Гипергормональный субстрат	8 (25%)	0 (0%)	16 (50%)	8 (25%)
Воспалительный субстрат	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Нормальный эндометрий	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	16 (33,33%)	8 (16,67%)	16 (33,33%)	8 (16,67%)
<i>Контрольная группа 3 (n=23) – здоровые, обследованные в разные фазы цикла</i>				
Динамика гормонов в течение 1-й фазы цикла	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Динамика гормонов в течение 2-й фазы цикла	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)
Динамика гормонов при переходе из 1-й фазы цикла во 2-ю	6 (66,67%)	0 (0%)	3 (33,33%)	0 (0%)
Динамика гормонов при переходе из 2-й фазы цикла в 1-ю	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)
Всего	13 (56,5%)	1 (4,3%)	8 (34,9%)	1 (4,3%)

Таблица 4. Частота встречаемости различной динамики эстрогена и прогестерона после проведенной терапии у женщин группы 1 и 2 репродуктивного возраста с аномальным маточным кровотечением и сопутствующей экстрагенитальной патологией при различном типе гемостаза и различной гистологической картине эндометрия у здоровых женщин контрольной группы 3.

всех трех группах (см. табл. 1). Учитывая, что в случае аномальных маточных кровотечений на фоне нарушенного овариально-менструального цикла динамика уровня гормонов крови тесно связана с типом гемостаза (хирургическим и консервативным) и с гистологической картиной эндометрия, как органа-мишени, в ходе анализа была прослежена взаимосвязь методов лечения, результатов гистологического исследования эндометрия и динамики уровней гормонов (эстрогена и прогестерона крови). Ввиду того, что в случае обследования здоровых женщин динамика гормонов крови зависит от фазы менструального цикла на момент обследования, в ходе анализа результатов контрольной группы была учтена данная взаимозависимость. Для того чтобы выявить взаимосвязь проводимой терапии и динамики исследуемых гормонов, мы рассчитали абсолютные и относительные частоты женщин с различной динамикой эстрогена, прогестерона после проведенного лечения в каждой группе, а также зависимость динамики соответствующих гормонов от типа лечения (консервативный и хирургический гемостаз) и вида соответствующего патологического субстрата согласно гистологическому заключению. Результаты анализа приведены в таблице 4.

Было выявлено, что в основной группе 1 (при использовании в лечении препарата мелатонина) на фоне убывания эстрогена в динамике происходит снижение и прогестерона, а при нарастании эстрогена повышается и уровень прогестерона. При оценке корреляционной связи изменений уровней эстрогена

и прогестерона в динамике в группе 1 коэффициент корреляции Спирмена составил 0,85, что соответствует сильной положительной корреляционной связи. В группе сравнения 2 на фоне нарастания эстрогена в 33,33% случаев происходит повышение, а в 16,67% – снижение уровня прогестерона; на фоне убывания эстрогена в 33,33% случаев происходит повышение, а в 16,67% – снижение уровня прогестерона. При оценке корреляционной связи изменений уровней эстрогена и прогестерона в динамике в группе 2 коэффициент корреляции Спирмена составил 0,09, что соответствует очень слабой корреляционной связи. При анализе данных с учетом типа гемостаза и вида гистологической картины было установлено, что при консервативном гемостазе и гипергормональном субстрате согласно гистологическому исследованию в основной группе 1 в 100% случаев уровни эстрогена и прогестерона синхронно снижаются (таким образом, нивелируется патологическое влияние относительной или абсолютной гипергормонемии, усугубляющей маточное кровотечение в случае гипергормонального гистологического субстрата, а также синхронизируется динамика гормонов с возможно нормализующим эффектом при консервативном гемостазе на фоне имеющейся дизгормонемии); при воспалительном субстрате и нормальном эндометрии в 100% случаев уровни эстрогена и прогестерона синхронно повышаются в динамике, что на фоне сниженной чувствительности рецепторов к данным гормонам при эндометрите компенсирует «недостаточное

качество воздействия количеством» для достижения соответствующего лечебного эффекта, а при нормальном эндометрии по гистологическому результату обеспечивает гормональный гемостаз. В группе сравнения 2 наблюдается более разобщенная гормональная картина: при консервативном гемостазе уровни эстрогена и прогестерона в 100% случаев повышаются; при гипергормональном субстрате в 25% на фоне повышения уровня эстрогена повышается уровень прогестерона, в 50% – на фоне снижения уровня эстрогена уровень прогестерона повышается, а в 25% – понижается; при воспалительном субстрате и нормальном эндометрии на фоне повышения уровня эстрогена уровень прогестерона в 100% случаев снижается. При оценке корреляционной связи изменений уровней эстрогена и прогестерона в динамике в группе 3 коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,65$, что соответствует средней отрицательной корреляционной связи, данный факт объясняется разными фазами цикла на момент обследования женщин. При оценке динамики гормонов у здоровых женщин контрольной группы 3 в 1-й фазе цикла эстроген и прогестерон нарастают в 100% случаев, во 2-й фазе цикла – эстроген убывает, а прогестерон нарастает; при динамическом обследовании на фоне переходов из одной фазы цикла в другую происходят соответствующие волнообразные колебания в зависимости от дня цикла (см. табл. 3). Полученные данные соответствуют волнообразному ходу нормального менструального цикла. Таким образом, использование препарата мелатонина (3 мг №2) в лечении аномальных маточных кровотечений с сочетанной экстрагенитальной патологией способствует нормализации гормонального (эстрогено-прогестеронового) баланса, независимо от начального фона и уровня его нарушения.

Выводы

1. Состояние гормонов тестостерона и ДГЭА-С статистически значимо ($p \geq 0,05$) не изменилось, что дает возможность исключить нарушение со стороны андрогенов (в частности, гиперандрогению), как проявление дизгормонемии в исследуемых группах. Изменение уровней гонадотропных гормонов после проведенного лечения в основной группе также, как и в контрольной группе, не было статистически значимым ($p \geq 0,05$).
2. Уровень кортизола статистически значимо ($p < 0,05$) изменился во всех трех группах, причем в основной и контрольной группах он увеличился (на 21,6 и 3,5% соответственно), а в группе сравнения уменьшился (на 6,6%). Это может указывать на возможность более быстрого формирования адаптационного синдрома на фоне тканевого, дизгормонального и психологического стресса у женщин с аномальным маточным кровотечением и сопутствующей экстрагенитальной патологией при лечении мелатонином (3 мг №2).
3. Изменения уровня мелатонина в крови статистически значимы ($p < 0,05$) во всех трех группах, при этом как в основной, так и в контрольной группах уровень мелатонина практически не изменялся (динамика соответственно 0,8 и 1,8%), тогда как в группе сравнения уровень мелатонина в крови повышался на 12,9%, то есть использование в лечении препарата мелатонина (3 мг №2) способствует стабилизации уровня эндогенного мелатонина.
4. Изменения уровня эстрадиола и прогестерона статистически значимы ($p < 0,05$) во всех трех группах. При оценке корреляционной связи изменений уровней эстрогена и прогестерона в динамике в группе 1 коэффициент корреляции Спирмена составил 0,85, что соответствует сильной положительной корреляционной связи, в группе 2 коэффициент корреляции Спирмена составил 0,09, что соответствует очень слабой корреляционной связи, в группе 3 коэффициент корреляции Спирмена составил 0,65, что соответствует средней отрицательной корреляционной связи и связано с разными фазами цикла на момент обследования женщин.
5. В основной группе 1, принимавшей мелатонин (3 мг №2), на фоне уменьшения эстрогена в динамике в 100% случаев синхронно снижается и прогестерон, а при возрастании эстрогена он повышается. В группе сравнения 2 на фоне возрастания эстрогена в 33,33% случаев происходит повышение, а в 16,67% – снижение уровня прогестерона; на фоне угасания эстрогена в 33,33% случаев происходит повышение, а в 16,67% – снижение уровня прогестерона. У здоровых женщин контрольной группы 3 динамические изменения уровней гормонов происходят в зависимости от фазы менструального цикла.
6. При консервативном гемостазе и гипергормональном субстрате согласно гистологическому исследованию в основной группе 1 в 100% случаев уровни эстрогена и прогестерона синхронно снижаются; при воспалительном субстрате и нормальном эндометрии в 100% случаев эстроген и прогестерон синхронно нарастают в динамике. В группе сравнения 2 при консервативном гемостазе эстроген и прогестерон в 100% случаев синхронно нарастают; при гипергормональном субстрате в 25% случаев на фоне повышения уровня эстрогена повышается и уровень прогестерона, в 50% – на фоне угасания эстрогена прогестерон нарастает, а в 25% – снижается; при воспалительном субстрате и нормальном эндометрии на фоне повышения уровня эстрогена уровень прогестерона в 100% случаев снижается.
7. Использование мелатонина (3 мг №2) в лечении аномальных маточных кровотечений с сочетанной экстрагенитальной патологией способствует нормализации гормонального баланса, независимо от изначального фона и уровня его нарушения, обеспечивает более быструю и эффективную адаптацию и восстановление организма.

Литература:

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. СПб. 2007; 40 с.
2. Анисимов В.Н. Световой режим, риск возникновения рака. Противоопухолевое действие мелатонина. Русский медицинский журнал. 2007; 25: 1915-1918.
3. Анисимов В.Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб. 2008; 44 с.
4. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин – универсальный естественный адаптоген. Успехи физиол. наук. 2012; 43 (2): 82-100.
5. Бодрягова О.И. Обгрунтування диференційованих методів лікування дисфункціональних маткових кровотеч у жінок пізнього репродуктивного віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2008. 20с.
6. Вдовиченко Ю.П., Шамрай В.А. Клинические аспекты сочетанной патологии матки в постменопаузальный период. Здоровье женщины. 2012; 1: 118-120.

References:

1. Anisimov V.N. Melatonin: role in the body, applying in the clinic [*Melatonin: rol' v organizme, primeneniye v klinike*]. St. Petersburg. 2007; 40 s.
2. Anisimov V.N. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007; 25: 1915-1918.
3. Anisimov V.N. Aging of the female reproductive system and melatonin [*Stareniye zhenskoi reproduktivnoi sistemy i melatonin*]. St. Petersburg. 2008; 44 s.
4. Arushanyan E.B., Beier E.V. *Uspekhi fiziol. nauk*. 2012; 43 (2): 82-100.
5. Bodryagova O.I. *Obgruntuvannya diferentsiiovanikh metodiv likuvannya disfunktsional'nikh matkovikh krovotech u zhinok pizn'ogo reproduktivnogo viku*. Doct, diss. (Justification differentiated treatment of dysfunctional uterine bleeding in women of late reproductive age). Dr. diss. Kiev. 2008. 20 s.
6. Vdovichenko Yu.P., Shamrai V.A. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2012; 1: 118-120.
7. Dimitriev D.A. Sex hormones in the regulation

7. Димитриев Д.А. Половые гормоны в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы: учеб. Пособие. Чебоксары. 2009; 128 с.
8. Ермолаева С.В. Патогенетическая коррекция эндотоксикоза при дисфункциональных маточных кровотечениях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2010; 81 с.
9. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Изучение физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина: итоги и перспективы. Здоровье ребенка. 2010; 2 (23): 156-166.
10. Милютин Ю.П. Роль геропротекторных пептидов пинеальной железы и мелатонина в коррекции нарушений гипоталамической регуляции репродуктивной функции: дисс. ... канд. биол. наук. СПб. 2010; 138 с.
11. Сапронов Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и мозг. СПб. 2009; 591 с.
12. Татарчук Т.Ф., Шевчук Т.В., Ивасюк Э.И. Дисфункциональные маточные кровотечения: современные аспекты патогенеза,

- of the cardiovascular system: Proc. Allowance [*Polovye gormony v regulyatsii deyatel'nosti serdechno-sosudistoi sistemy: ucheb. Posobie*]. Cheboksary. 2009; 128 s.
8. Ermolaeva S.V. *Patogeneticheskaya korrektsiya endotoksikoza pri disfunktsional'nykh matochnykh krovotecheniyakh*. Doct, Diss. (Pathogenetic correction of endotoxemia with dysfunction uterine bleeding). Moscow. 2010; 81 s.
9. Kaladze N.N., Soboleva E.M., Skoromnaya N.N. *Zdorov'e rebenka*. 2010; 2 (23): 156-166.
10. Milyutina Yu.P. *Rol' geroprotekornykh peptidov pineal'noi zhelezy i melatonina v korrektsii narushenii gipotalamicheskoi regulyatsii reproduktivnoi funktsii*. Doct, Diss. (Role geroprotective peptides and pineal melatonin in the correction of hypothalamic regulation of reproductive function). Dr. diss. SPb. 2010; 138 s.
11. Saponov N.S. Hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian system and brain [*Gormony gipotalamo-gipofizarno-ovarial'noi sistemy i mozg*]. St. Petersburg. 2009; 591 s.

- диагностики и терапии. Здоровье женщины. 2009; 42 (6): 17-18.
13. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н., Капшук И.Н. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений. Репродуктивная эндокринология. 2012. 1 (3): 74-78.
14. Татарчук Т.Ф. Дисфункциональные маточные кровотечения у женщин позднего репродуктивного возраста. Гендерная медицина. 2010; 2: 78-88.
15. Щербатых Ю.В. Психология стресса. М. 2008; 304 с.
16. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. СПб. 2007; 256 с.
17. Яглов В.В. Маточные кровотечения и гемостаз. Репродуктивное здоровье женщины. 2007; 9 (6): 25-29.
18. Jung B., Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res*. 2006; 15: 9789-9793.
19. Yasuo S., Yoshimura S., Ebihara H.W. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *J. Neurosci*. 2009; 29: 2885-2889.

12. Tatarchuk T.F., Shevchuk T.V., Ivasyuk E.I. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2009; 42 (6): 17-18.
13. Tatarchuk T.F., Kosei N.V., Tutchenko T.N., Kapshuk I.N. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2012. 1 (3): 74-78.
14. Tatarchuk T.F. *Genderna meditsina*. 2010; 2: 78-88.
15. Shcherbatiykh Yu.V. Psychology of stress [*Psikhologiya stressa*]. Moscow. 2008; 304 s.
16. Shcherbatiykh Yu.V. The psychology of stress and methods of correction [*Psikhologiya stressa i metody korrektsii*]. St. Petersburg. 2007; 256 s.
17. Yaglov V.V. *Reproduktivnoye zdorov'e zhenshchiny*. 2007; 9 (6): 25-29.
18. Jung B., Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res*. 2006; 15: 9789-9793.
19. Yasuo S., Yoshimura S., Ebihara H.W. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *J. Neurosci*. 2009; 29: 2885-2889.

EFFECTIVENESS OF THE DRUG MELATONIN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING AND COMBINED EXTRAGENITAL PATHOLOGY

Tananakina E.N.

Lugansk State Medical University (Lugansk, Ukraine)

Abstract. Currently optimization of therapy approaches is the actual in management of women with abnormal uterine bleeding combined with extragenital pathology. **Study objective:** to increase the treatment effectiveness of abnormal uterine bleeding in fertile women with presence of concomitant extragenital pathology by studying the hormonal levels and to develop pathogenetically substantiated treatment regimen. **Materials and Methods:** a prospective trial of 96 fertile women with abnormal uterine bleeding concomitant extragenital pathology. All patients received a standard hemostatic therapy, 48 women additionally administered melatonin (Group 1), and 48 women received standard therapy without melatonin (group 2). 23 patients without any gynecologic and extragenital pathology comprised Group 3 (control group). **Results:** melatonin usage during treatment of uterine bleeding in fertile women with combined extragenital pathology: to increasing levels of cortisol, which indicates the possibility of a more rapid formation of the adaptation syndrome; stabilizes the endogenous melatonin; normalizes the ratio of estrogen and progesterone levels, optimizing hormonal balance, regardless of the original background and level of the breach, and thus increases the efficiency of the treatment of uterine bleeding, which is important for practical medicine.

Key words: uterine bleeding, reproductive age, extragenital pathology, melatonin.