

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ГРІДІНА ІРИНА БОРИСІВНА

УДК 618.17[616-055.2-056.52+615.256.3:615.357.035]

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ВИБОРУ МЕТОДУ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ  
У ЖІНОК З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

---

*(підпис, ініціали та прізвище здобувача)*

**Науковий керівник:**

**доктор медичних наук, професор**

**Круть Юрій Якович**

Дніпро – 2018

## АНОТАЦІЯ

*Грідіна І. Б.* Оптимізація вибору методу гормональної контрацепції у жінок з надлишковою масою тіла – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 “Акушерство та гінекологія”. – ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, Дніпро, 2018.

Розробка та впровадження методів збереження репродуктивного здоров'я жінки, зокрема методів контрацепції, визнані пріоритетним напрямом сучасної медицини, який постійно розвивається в усьому світі.

Особливий інтерес привертає стан надлишкової ваги в жінок, оскільки він є пограничним, і чіткі показання та протипоказання до використання в них гормональної контрацепції досі відсутні.

Саме тому метою дослідження стало зменшення негативних наслідків використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла та покращення якості їх життя шляхом удосконалення алгоритму підбору методу гормональної контрацепції на підставі визначення їх негативних проявів і лікувальних неконтрацептивних ефектів.

Дизайн дослідження складався із чотирьох етапів. На першому етапі (аналітичному) проаналізовано літературні джерела (усього – 220) і здійснено патентний пошук.

На другому етапі жінок розподілено на чотири групи:

I група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували як контрацепцію внутрішньовагінальну гормональну систему, яка вивільняє 15 мкг етинілестрадіолу та 120 мкг етоногестрелу щоденно;

II група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували мікродозований КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 150 мкг дезогестрелу;

III група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували мікродозований КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону;

IV група (порівняння) – 30 жінок із зайвою вагою які застосовували як контрацептивний засіб презервативи.

Критеріями включення до групи жінок, які використовували гормональні методи, стали: бажання пацієнтки скористатися гормональним методом контрацепції; відсутність протипоказань для прийому препаратів статевих гормонів протягом півроку до початку дослідження згідно з критеріями ВООЗ; надлишкова маса тіла ІМТ 25,0–29,9.

Критерії виключення: наявність протипоказань до застосування гормональних методів контрацепції, гіпотиреоз, гіперпролактинемія, гіперкортицизм, надниркова гіперандрогенія.

На третьому етапі здійснено клінічне обстеження жінок, проаналізовано скарги, вивчено акушерський, гінекологічний, соматичний, спадковий анамнез, проведено анкетування за допомогою опитувальника SF-36.

На четвертому етапі проаналізовано отримані дані. Здійснено статистичну обробку отриманих даних і визначено кореляційні зв'язки між показниками гормонально-метаболічного статусу досліджуваної когорти жінок та їх власною оцінкою стану за анкетною якістю життя.

Розроблено алгоритм підбору методу гормональної контрацепції на підставі вивчення впливу цих методів на здоров'я і якість життя жінок з надлишковою масою тіла, визначено доцільність та переваги розробленого алгоритму.

Використано такі методи: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні – для вивчення гормонального профілю (пролактин, естрадіол, лептин, адипонектин, кортизол); морфологічні – для дослідження на атипові клітини; інструментальні – для проведення кольпоскопічного дослідження шийки матки, ультразвукового дослідження органів малого тазу, вимірювання артеріального

тиску; анкетування – для оцінювання якості життя; статистичні – для визначення достовірності отриманих результатів.

Доведено, що в пацієток з надмірною масою тіла на тлі використання гормональних методів контрацепції спостерігалось невірогідне збільшення маси тіла через 3 місяці (I група – на 3,5%, II група – на 4,6%, III група – на 2,6%,  $p>0,05$ ). До кінця шостого місяця контрацепції маса тіла поверталась до початкового рівня. Вірогідної різниці в динаміці маси тіла при використанні вказаних методів гормональної контрацепції не виявлено. Впливу на артеріальний тиск протягом 6 місяців не зафіксовано.

На тлі прийому пероральної гормональної контрацепції до закінчення дослідження, згідно з коагулограмою, спостерігалось збільшення коагуляційної активності: зафіксовано статистично достовірне збільшення показників протромбінового індексу через 6 місяців у жінок II групи на 11% ( $p<0,05$ ), що вказує на певне підвищення прокоагуляційних властивостей крові на тлі застосування цього виду контрацептиву. Це підтверджує наявні літературні дані про істотну активацію прокоагулянтного потенціалу плазми зі зниженням її протизгортаючої активності й пригніченням системи фібринолізу на тлі прийому гормональних контрацептивів. Однак клінічно ці лабораторні зміни ніяк не виявлялися в досліджених жінок.

У жінок I та III груп статистично достовірних змін показників коагулограми не зафіксовано.

Визначено вплив гормональної контрацепції на ліпідний профіль жінок з надлишковою масою тіла. Доведено, що в пацієток з надмірною масою тіла на тлі використання гормональних методів контрацепції не спостерігалось негативного впливу на рівні показників ліпідного спектра крові. Для динаміки рівня ХС-ЛПВЩ характерна тенденція до їх збільшення впродовж усього терміну використання гормональних контрацептивів жінками з надлишковою масою тіла. Ця тенденція закономірно супроводжувалась зниженням коефіцієнта атерогенності (КА) (КА  $1,59\pm 0,08$ ,  $1,6\pm 0,03$ ,  $1,73\pm 0,03$  відповідно в I, II, III групах до початку прийому гормональної контрацепції та КА  $1,14\pm 0,01$ ,

1,25±0,02, 1,15±0,04 відповідно у I, II, III групах через 6 місяців прийому гормональної контрацепції  $p<0,05$ ).

Доповнено наукові знання щодо впливу гормональної контрацепції на стан інсулінорезистентності в жінок з надлишковою масою тіла. Визначено, що оральний прийом гормональних контрацептивів у пацієнток з надлишковою масою тіла сприяє розвитку інсулінорезистентності, що підтверджується збільшенням індексу НОМА на 72,6% та 65,7% відповідно у II та III групах ( $p<0,05$ ). При використанні інтравагінального гормонального контрацептиву в пацієнток з надлишковою масою тіла не спостерігалось проявів інсулінорезистентності.

Набуло подальшого розвитку вивчення гормонів жирової тканини в жінок з надлишковою масою тіла, які використовують різні методи гормональної контрацепції.

Стан шийки матки в жінок з надлишковою масою тіла оцінювали за результатами комплексного кольпоскопічного дослідження в усіх групах жінок до початку дослідження, через 3 та через 6 місяців.

Ретельне спостереження за пацієнтками всіх трьох груп та групи порівняння за допомогою кольпоскопічного дослідження та цитологічних мазків через 3 та через 6 місяців від початку дослідження не виявило жодних патологічних змін порівняно з початковим станом епітелію шийки матки.

У роботі вперше вивчено вплив різних методів гормональної контрацепції на якість життя жінок з надлишковою масою тіла. При використанні гормональної контрацепції в пацієнток з надлишковою масою тіла сумарні показники якості життя підвищилися, що знайшло відображення в поліпшенні емоційного стану (89,9%, 86,7%, 88,4% відповідно в I, II, III групах) і фізичного (76,0%, 74,0%, 78,0% відповідно I, II, III групах) здоров'я.

Доповнено наукові знання щодо визначення характеру й частоти побічних реакцій при їх застосуванні в цій групі жінок, оцінено переваги та недоліки різних методів гормональної контрацепції. Доведено, що

використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла приводить до появи неконтрацептивних лікувальних ефектів.

Відповідно у I, II та III групах спостерігалось зменшення проявів дисменореї у 70,0%, 60,0% та 80,0% жінок ( $p < 0,05$ ), передменструального синдрому – у 63,3%, 60,0% та 73,3% жінок ( $p < 0,05$ ). Зменшення акне відзначили 26,7%, 40,0% та 76,7% жінок відповідно I, II, III груп ( $p < 0,05$ ).

На підставі вивчення впливу різних методів гормональної контрацепції на здоров'я і якість життя жінок з надлишковою масою створено алгоритм підбору методу гормональної контрацепції для цієї категорії жінок, який надав змогу знизити відмову від гормональної контрацепції на 38,0% у жінок з надлишковою масою тіла та зменшити побічні реакції у вигляді міжменструальних кров'яних виділень і мастодинії на 25,0% та 30,0% відповідно.

Робота є комплексним дослідженням, у якому обґрунтовано необхідність додаткового обстеження жінок з надлишковою масою тіла для вибору методу гормональної контрацепції, а саме визначення наявності стану інсулінорезистентності (індекс НОМА) та гемокоагуляційного потенціалу крові.

Доведено, що сучасні гормональні контрацептиви є високоефективним та прийнятним методом запобігання небажаний вагітності в жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла.

Встановлено, що для жінок з надлишковою масою тіла найбільш прийнятним є використання гормональної рилізінг-системи, а саме інтравагінального кільця.

Перевагою інтравагінального гормонального кільця в цієї групи жінок є відсутність вірогідних змін системи гемокоагуляції та стану інсулінорезистентності, імовірно, завдяки відсутності ефекту первинного проходження через печінку.

Доведено принципову можливість та безпеку застосування гормональної контрацепції в жінок із надлишковою масою тіла.

Результати дисертаційної роботи використовують у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету й ДЗ “Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України”.

*Ключові слова:* надлишкова вага, контрацепція, якість життя, інтравагінальне гормональне кільце, інсулінорезистентність.

## ANNOTATION

*Gridina I. B.* Optimization of choice of hormonal contraception method for overweight women-qualifying scientific study. – On the right of a manuscript.

Dissertation for obtaining scientific degree of a Candidate of Medical – speciality 14.01.01 – obstetrics and gynaecology in Specialized Scientific Council. – DZ the “Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro, 2018.

The growing epidemic of obesity attracts attention of accoucheurs and gynaecologists for a long time. There exists many research papers concerning this problem. However, the questions of the efficacy of hormonal contraception are far from being solved. The majority of gynaecologists and family doctors in particular suppose overweight and obesity as contra-indications for prescribing hormonal contraceptives that leads to the increase of level of unintended pregnancies and abortions.

Hormonal contraception is a specific gynaecological question. As a rule it is applied on the background of some somatopathies. It must be examined within the framework of comorbidity. Therefore the executed research undoubtedly attracts attention as from the scientific so as from the practical point of view.

All the above mentioned is the evidence of the medical and social meaningfulness of the problem, viability of the study. It stipulates research actuality and states the thesis as actual and modern.

Influence of different methods of hormonal contraception on the reproductive health and quality of life of obese women was studied. Character and frequency of

by-reactions at their application towards this group of women, appraised advantages and failures of different methods of hormonal contraception were defined. The tactics of inspection and watching obese patients on the background of application of different methods of hormonal contraception were worked out. For the first time in the comparative aspect there were studied the parameters of hemostasis and the lipid spectrum of blood of overweight and obese women on the background of application of the hormonal intravaginal system. Also was studied the influence of the intravaginal releasing system on sexual life of overweight women. The dynamics of changes of level of leptin, HOMA index for overweight women that use different methods of hormonal contraception was demonstrated. The quality of life of overweight women that use different methods of hormonal contraception was studied.

Obese patients receiving hormonal methods of contraception demonstrated the inconceivable weight gain in 3 month period (I group-for 3.5%, II group-for 4.6%, III group-for 2.6%,  $p < 0,05$ ). Until the end of the sixth month of contraception the body mass lowered to the initial level. There was no reliable difference in the body mass dynamics while receiving the methods of hormonal contraception under study.

Obese patients receiving hormonal methods of contraception did not show the negative effect on the level of lipid blood spectrum indicators. There was no reliable difference in the lipid blood spectrum indicators while receiving the methods of hormonal contraception under study.

Obese patients in the process of using of intravaginal hormonal contraception did not show insulin resistance. Using oral hormonal contraception promotes development of insulin resistance, that is confirmed with the HOMA index increase up to 72.6% and 65.7% correspondingly in groups II and III ( $p < 0.05$ ).

Applying hormonal contraception to obese women lead to the improvement of the general life indicators that found reflection in the bitterness of the emotional state( 89.9%,86.7%,88.4% correspondingly in groups I, II, III) and physical health(76%,74%,78% correspondingly in I,II, III groups).

Application of hormonal contraception to obese women has non contraceptive therapeutical effect.correspondingly groups I, II, III demonstrated the decrease of



dismenorrhea display-70%,60%,80% of women( $p<0.05$ ), premenstrual syndrome-63.3%,60%,73.3% of women ( $p<0.05$ ) . 26.7%,40% and 76.7% of women noted acne decrease in groups I, II, III correspondingly.

The elaborated algorithm of the choice of the methods of hormonal contraception based on the study of the influence of these methods on the health and life quality of women gave the opportunity to 38% decrease of the refusal from hormonal contraception with obese women.

The thesis is a complex research that shows the necessity of complex inspection of overweight women for the sake of more efficient hormonal contraceptive guidance. Modern hormonal contraceptives are the high-efficiency methods of warning of undesirable pregnancy for obese women of reproductive age. For this group of women the use of the hormonal system, namely the contraceptive intravaginal ring should be considered in the first turn. The advantage of the hormonal ring is the absence of effect of the primary passing through the liver that determines high acceptability for overweight patients . It is well-proven that unlike the peroral mode, while using the intravaginal ring, daily control is not needed after application, that is especially important for young women and for women that do not have habit of the daily reception of medications. Before application of hormonal contraception the adequate consideration for overweight patients is extraordinarily important. There should be a special questionnaire, that allows to estimate the state of reproductive health of women objectively and carefully taking into account contraindication to application of hormonal contraception. This will provide correct application.

**Key words:** *overweight, contraception, quality of life, intravaginal hormonal ring, insulin resistance.*

### **Список публікацій здобувача**

1. Грідіна І. Б. Досвід використання комбінованого мікродозованого орального контрацептиву з дроспериноном для лікування передменструального синдрому у жінок з надмірною масою тіла / Ю. Я. Круть, І. Б. Грідіна,

Н. В. Авраменко // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 151–152. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

2. Грідіна І. Б. Досвід використання різних видів гормональної контрацепції у молодих жінок з надмірною масою тіла / Ю. Я. Круть, І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // Сучасні медичні технології. – 2015. – № 2–3. – С. 176–179. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

3. Грідіна І. Б. Порівняльна характеристика сучасних методів гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна // Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики. – 2016. – № 1. – С. 79–82.

4. Грідіна І. Б. Інтравагінальна гормональна контрацепція в жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 57–59.

5. Грідіна І. Б. Побічні реакції на тлі застосування гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна // Здоровье женщины. – 2016. – № 1. – С. 160–161.

6. Грідіна І. Б. Досвід використання препаратів тіоктової кислоти у жінок із надлишковою масою тіла, які застосовують комбіновану оральну контрацепцію / І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 6–8. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

7. Грідіна І. Б. Оцінка якості життя жінок з надмірною вагою тіла на фоні прийому гормональної контрацепції / І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // Актуальні питання акушерства і гінекології. – 2013. – № 2. – С. 152–157. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

8. Грідіна І. Б. Вплив гормональної контрацепції на епітелій шийки матки у жінок з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко //

Здоровье женщины. – 2017. – № 7. – С. 120–123. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

9. Грідіна І. Б. Оптимізація вибору методу гормональної контрацепції у жінок з надлишковою масою тіла / Ю. Я. Круть, І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // Інформаційний лист № 324–2016. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, написання листа).*

10. Пат.100117 Україна, МПК (215.01) А61К 31/00. Спосіб поліпшення переносимості гормональних контрацептивів / І. Б. Грідіна, Ю. Я. Круть, Н. В. Авраменко; патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u 201500530; заявл. 23.01.16; опубл. 10.07.15 Бюл. № 13 *(Внесок здобувача: ідея дослідження, розробка та впровадження результатів).*

## ЗМІСТ

|  |    |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....  | 14 |
| ВСТУП.....   | 15 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....   | 21 |
| 1.1. Загальні відомості про гормональну контрацепцію .....   | 28 |
| 1.2. Неконтрацептивні ефекти та лікувальне застосування<br>гормональних контрацептивів .....             | 32 |
| 1.3. Пролонговані гормональні контрацептиви .....  | 35 |
| 1.4. Інтравагінальний контрацептивний пристрій .....   | 36 |
| 1.5. Гормональна контрацепція й вік жінки .....  | 38 |
| 1.6. Аналіз літературних даних щодо побічних ефектів<br>гормональної контрацепції .....                  | 39 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....   | 47 |
| 2.1. Матеріали та дизайн дослідження.....  | 48 |
| 2.2. Методи дослідження.....   | 54 |
| 2.2.1 Розширена кольпоскопія та цитологічне дослідження .....  | 55 |
| 2.2.2. Антропометричне обстеження .....  | 57 |
| 2.2.3 Дослідження якості життя.....  | 57 |
| 2.2.4. Визначення рівня змісту ліпідів, вуглеводів<br>та гормонів сироватки крові .....                  | 64 |
| 2.2.5. Характеристика використаних препаратів<br>для гормональної контрацепції .....                     | 66 |
| 2.3. Статистичні методи обробки отриманих даних .....  | 67 |
| РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ВПЛИВУ РІЗНИХ ЗАСОБІВ КОНТРАЦЕПЦІЇ<br>НА СТАН ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ.....                 | 68 |
| РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ БЕЗПЕКИ ВИКОРИСТАННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ<br>КОНТРАЦЕПЦІЇ В ЖІНОК З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА..... | 92 |
| 4.1. Аналіз впливу гормональної контрацепції<br>на антропометричні показники та артеріальний тиск .....  | 92 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.2. Аналіз впливу гормональної контрацепції<br>на систему гемостазу та функцію печінки .....  | 96  |
| 4.3. Аналіз впливу гормональної контрацепції<br>на ліпідний профіль організму .....  | 103 |
| 4.4. Аналіз впливу гормональної контрацепції на рівень гормонів .....  | 106 |
| 4.5. Аналіз впливу гормональної контрацепції<br>на стан інсулінорезистентності.....  | 112 |
| РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА<br>ВИКОРИСТАННИХ МЕТОДІВ КОНТРАЦЕПЦІЇ<br>ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ В ЖІНОК<br>З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ..... |     |
|  | 115 |
| РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ І ВИСНОВКИ ..  |     |
| ВИСНОВКИ.....  | 151 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....  | 153 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....   | 154 |
| ДОДАТКИ.....   | 175 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>АТ</b> .....   | артеріальний тиск                      |
| <b>БПЕ</b> .....  | багатошаровий плоский епітелій         |
| <b>ВК</b> .....   | вагінальні кільця                      |
| <b>ВМК</b> .....  | внутрішньоматковий контрацептив        |
| <b>ВООЗ</b> ..... | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| <b>ГК</b> .....   | гормональна контрацепція               |
| <b>Е</b> .....    | естроген                               |
| <b>ЕЕ</b> .....   | етинілестрадіол                        |
| <b>КА</b> .....   | коефіцієнт артерогенності              |
| <b>КОК</b> .....  | комбіновані оральні контрацептиви      |
| <b>ЛНГ</b> .....  | левоноргестел                          |
| <b>ЛПВЩ</b> ..... | ліпопротеїди високої щільності         |
| <b>ЛПНЩ</b> ..... | ліпопротеїди низької щільності         |
| <b>ПС</b> .....   | планування сім'ї                       |
| <b>ССЗ</b> .....  | серцево-судинні захворювання           |
| <b>СТГ</b> .....  | соматотропний гормон                   |
| <b>ТГВ</b> .....  | тромбоз глибоких вен                   |
| <b>УЗО</b> .....  | ультразвукове обстеження               |
| <b>ЦПС</b> .....  | Центр планування сім'ї                 |
| <b>ЦЕ</b> .....   | циліндричний епітелій                  |
| <b>ЯЖ</b> .....   | якість життя                           |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У країнах Європи, включаючи Україну, близько 30% населення має надлишкову масу тіла. Кількість осіб, що мають надмірну вагу, прогресивно збільшується. Це зростання становить 10% від їх колишньої кількості за кожних 10 років [1; 4].

Зайва вага давно вже привертає увагу акушерів-гінекологів, цій проблемі присвячено чимало досліджень. Але вирішення цього питання, особливо в напрямі запобігання небажаній вагітності в цієї категорії жінок дуже далеко від завершення [136; 187]. Підбір методу контрацепції для жінок з надлишковою масою тіла є відповідальним і досить складним навіть для досвідченого фахівця, оскільки необхідно враховувати, крім медичних, психологічні, соціальні й економічні проблеми [200; 202]. Основними критеріями при підборі методу контрацепції мають бути ефективність і безпека. При цьому їм надається можливість користуватися широким діапазоном безпечних і ефективних методів контрацепції [7; 129; 208].

Разом з тим контрацепція в жінок з надмірною масою тіла розроблена недостатньо. Остаточо не доведено прийнятність різної гормональної контрацепції в жінок з надмірною масою тіла, не з'ясовано всіх її побічних медичних ефектів, не досліджено значення шляхів введення гормональних контрацептивів для оцінювання їх місцевого й загального впливу на показники гомеостазу, не виявлено порівняної ефективності, що залежить від методики використання [8; 168]. Також відсутні відомості про якість життя жінок з надлишковою масою тіла при застосуванні різних методів гормональної контрацепції в порівняльному аспекті [4; 136].

Більшість гінекологів, а тим паче сімейних лікарів, узагалі вважають зайву масу та ожиріння протипоказанням до призначення гормональної контрацепції, що призводить до підвищення рівня небажаної вагітності й абортів.

Усе це свідчить про медичну й соціальну значущість проблеми, перспективність її вивчення та зумовлює актуальність дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету “Нейро-імуно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в умовах крупного промислового міста” (номер державної реєстрації 0114U001395), одним з виконавців якої є здобувач. У межах зазначеної теми автором розроблено алгоритм методу вибору гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла.

**Мета і завдання дослідження.** *Мета дослідження* – зменшення негативних наслідків використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла та покращення якості їх життя шляхом удосконалення алгоритму підбору методу гормональної контрацепції на підставі визначення їх негативних проявів і лікувальних неконтрацептивних ефектів.

**Завдання:**

1. Вивчити динаміку маси тіла та артеріального тиску в жінок з надлишковою масою тіла при базисному обстеженні й на тлі гормональних методів контрацепції.
2. Оцінити особливості спектра ліпідів сироватки крові в жінок з надлишковою масою тіла в динаміці застосування різних методів гормональної контрацепції.
3. Дослідити вплив гормональних методів контрацепції на прояви інсулінорезистентності в пацієнок з надлишковою масою тіла.
4. Визначити вплив гормональних методів контрацепції на епітелій шийки матки в пацієнок з надлишковою масою тіла.
5. Вивчити неконтрацептивні лікувальні ефекти гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла.
6. Вивчити якість життя жінок з надлишковою масою тіла до та під час використання різних методів гормональної контрацепції.



7. Розробити алгоритм підбору методу гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла.

*Об'єкт дослідження* – різні методи гормональної контрацепції жінок з надлишковою масою тіла.

*Предмет дослідження* – функціональний стан органів репродуктивної системи, параметри системи гемостазу й ліпідного спектра крові, стан мікробіоценозу статевих шляхів після використання гормональної контрацепції, стан епітелію шийки матки, якість життя жінок з надлишковою масою тіла та помірним ожирінням до й під час використання різних методів гормональної контрацепції.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, гематологічні та біохімічні – для визначення показників гемостазу, обміну речовин; імуноферментні – для дослідження гормонального профілю жінок з надлишковою масою тіла (пролактин, естрадіол, лептин, адипонектин, кортизол), морфологічні – для оцінки епітелію шийки матки, інструментальні – для оцінки стану здоров'я жінок з надлишковою масою тіла (кольпоскопічне дослідження шийки матки, ультразвукове дослідження органів малого тазу, вимірювання артеріального тиску), анкетування – для оцінювання якості життя, математико-статистичні – для визначення достовірності отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше вивчено вплив різних методів гормональної контрацепції на якість життя жінок з надлишковою масою тіла.

Доповнено наукові знання щодо визначення характеру й частоти побічних реакцій при їх застосуванні в цієї групи жінок, оцінено переваги та недоліки різних методів гормональної контрацепції.

Уточнено вплив гормональної контрацепції на параметри системи гемостазу в жінок з надлишковою масою тіла. Визначено вплив гормональної контрацепції на ліпідний профіль жінок з надлишковою масою тіла.

Доповнено наукові знання щодо впливу гормональної контрацепції на стан інсулінорезистентності в жінок з надлишковою масою тіла.

Набуло подальшого розвитку вивчення гормонів жирової тканини в жінок з надлишковою масою тіла, які використовують різні методи гормональної контрацепції.

На підставі вивчення впливу різних методів гормональної контрацепції на здоров'я та якість життя жінок з надлишковою масою створено алгоритм підбору методу гормональної контрацепції для цієї категорії жінок.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота є комплексним дослідженням, в якому показано необхідність додаткового обстеження жінок з надлишковою масою тіла для вибору методу гормональної контрацепції, а саме визначення наявності стану інсулінорезистентності (індекс НОМА) та гемокоагуляційного потенціалу крові. Доведено, що сучасні гормональні контрацептиви є високоефективним та прийнятним методом запобігання небажаних вагітності в жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла.

Встановлено, що для жінок з надлишковою масою тіла найбільш прийнятним є використання гормональної рилізінг-системи, а саме інтравагінального кільця. Перевагою інтравагінального гормонального кільця в цієї групи жінок є відсутність вірогідних змін системи гемокоагуляції та стану інсулінорезистентності, імовірно, через відсутність ефекту первинного проходження через печінку.

Доведено принципову можливість та безпеку застосування гормональної контрацепції в жінок із надлишковою масою тіла.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику КУ “ОМЦРЛ” ЗОР, КУ “Пологовий будинок № 1”, КУ “Пологовий будинок № 9” м. Запоріжжя, КП “ТМО” Бердянська міська дитяча лікарня та пологовий будинок, КУ “Мелітопольський міський пологовий будинок” ММРЗО, КЗ “Василівська ЦРЛ” ЗОР, КЗ “Токмацька ЦРЛ”, ТМО Михайлівського району, ДЗ “СМСЧ № 1” МОЗ.

Результати дисертаційної роботи використовують у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Запорізького державного медичного

університету й ДЗ “Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України”.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто сформульовано цілі й завдання дослідження, обрано адекватні методи його виконання, проведено патентний пошук з аналізом доступної наукової літератури, самостійно організовано та проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень, починаючи з етапу первинного обстеження жінок, самостійно проведено призначення лікування всім хворим, контрольне дослідження після проведеної терапії. Лабораторні дослідження здійснено за безпосередньою участю здобувача. Автором роботи самостійно проведено статистичну обробку результатів дослідження, науковий аналіз отриманих даних; сформульовано висновки, практичні рекомендації; відібрано та підготовлено дані для наукових публікацій; написано й оформлено всі розділи дисертації й автореферат. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікту інтересів немає.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення й результати дисертації доповідалися на науково-практичних конференціях: на міжнародній науково-практичній конференції «Репродуктивне здоров'я жінки» (Київ, 2014); на міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я в сучасних умовах» (Запоріжжя, 2015); на міжнародній науково-практичній конференції «Профілактика тромбоемболічних ускладнень та актуальні проблеми акушерства і гінекології» (Запоріжжя, 2016); на реєстровій очно-дистанційній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика і лікування генетичної патології» (Запоріжжя, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 статей у фахових виданнях України, 3 з них – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз (Scopus, Web of Science). Отримано патент на корисну модель “Спосіб поліпшення переносимості гормональних контрацептивів” № 100117 від 10.07.2015. За результатами дослідження оформлено інформаційний лист № 324-2016 “Оптимізація вибору методу гормональної

контрацепції у жінок з надлишковою масою тіла” про нововведення в системі охорони здоров’я.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 183 сторінках комп’ютерного тексту й складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом і узагальненням отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота містить 7 рисунків, 19 таблиць. Список використаних джерел включає 220 найменувань (119 – кирилицею, 81 – латиницею).

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Ожиріння є серйозною медико-соціальною й економічною проблемою в сучасному суспільстві. Її актуальність зумовлена, насамперед, значною поширеністю. За прогнозами експертів ВООЗ, при збереженні існуючих темпів зростання захворюваності до 2025 р. у світі налічуватиметься понад 300 млн осіб із цим діагнозом [7; 19]. Ожиріння – не просто надлишок жиру в організмі, це складна патологія, яку нині розцінюють як хронічне рецидивуюче захворювання, що сприяє прояву й розвитку багатьох супутніх захворювань, які скорочують тривалість життя людини та погіршують його якість [110; 131].

Чинники розвитку ожиріння різноманітні й можуть впливати як спільно, так і відокремлено. Найбільш поширеними з них є особливості поведінки (гіподинамія, переїдання), генетична схильність, порушення ендокринної системи, несприятливі чинники довкілля [2; 8; 14].

Попри те, що останніми роками досягнуто великих успіхів у вивченні проблеми ожиріння, багато питань його патогенезу є неясними. Жирова тканина становить у нормі 15–20% від маси тіла в чоловіків і 20–29 % – у жінок. Для підтримки постійної маси тіла жирова тканина й гіпоталамус обмінюються складними гормональними сигналами, що визначають апетит, засвоєння їжі, витрату енергії та вагу [7; 209].

У жировій тканині є декілька типів клітин: адипоцити, що запасують жир, преадипоцити, які за необхідності можуть переходити в зрілі адипоцити, ендотеліальні клітини й макрофаги. Регулятором перетворення преадипоцитів на адипоцити є простациклін [158; 220]. Нормальний об'єм адипоциту становить 0,3 мкл, граничний, – 1 мкл. Ожиріння ділять на гіперпластичне (спостерігається велика кількість клітин-адипоцитів), гіпертрофічне (клітин-адипоцитів трохи, але вони переростягнуті жиром) і змішане (коли клітин багато, і вони заповнені жиром) [14; 20; 25]. На адипоцитах представлені рецептори двох типів, які управляють процесом ліполізу: альфа- і бета-

рецептори. Окрім бета-1, бета-2-рецепторів, адипоцити містять бета-3-рецептори, від кількості яких залежить вираженість ліполізу. У різних жирових депо організму адипоцити містять різну кількість бета-3-рецепторів. Рецептори гормонів адипоцитів функціонують під контролем катехоламінів (адреналіну й норадреналіну), які можуть виявляти активність двоякої властивості. Якщо вони зв'язуються з альфа-рецепторами, виявляється їх антиліполітична дія; а якщо з бета-рецепторами – ліполітична дія [24; 86; 114]. Гормони, що беруть участь у ліпосинтезі, сприяють відкладенню жиру в різних депо організму: інсулін на передній черевній стінці, у сальнику, тобто він сприяє формуванню абдомінального типу ожиріння; кортизол – в області підборіддя, шиї, верхнього плечового поясу; естроген – в області тазового поясу (глютеофеморальний тип) [43; 62; 160]. Гормональна функція жирових клітин різної локалізації доки не вивчена, хоча встановлено, що вона є неоднаковою. Найбільш небезпечним вважають вісцелярний жир, оскільки він здатний викликати більш виражені метаболічні і кардіоваскулярні розлади. Абдомінальне ожиріння є істотною складовою метаболічного синдрому, симптомокомплекс якого включає також гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, артеріальну гіпертензію й низький рівень ХСЛПВЩ [7; 209].

Центри голоду та насичення, а також центр регуляції основного обміну знаходяться в супраоптичних ядрах гіпоталамуса, які, у свою чергу, контролюються таламусом, лімбічною системою, корою [2; 8; 51]. Відомо, що центральна нервова система реагує на зміну рівня глюкози в крові. Підвищення рівня глюкози в крові є сигналом для вивільнення цілого ряду нейротрансмітерів (серотоніну, норадреналіну тощо) і фізіологічно активних пептидів. Нині з'ясовано, що для ЦНС важливий не лише рівень глюкози, а й вміст лактату та пірувату в крові. Високі концентрації лактату та пірувату пригнічують відчуття голоду навіть при малих концентраціях глюкози [7; 19].

Виділення серотоніну має важливе значення для формування відчуття насичення. Надходження з білковою їжею незамінної амінокислоти триптофану й катаболізм білку в тканинах, що стимулюється інсуліном, приводять до

підвищення рівня триптофану в крові та стимуляції продукції серотоніну. При ожирінні зменшується рівень серотоніну, що спричиняє розвиток стану, схожого на “депресивний” [3; 20; 28]. Для того, щоб “зняти депресію” завдяки індукції синтезу серотоніну, людина вимушена вживати більшу кількість їжі, що посилює розвиток ожиріння.

Підвищує апетит норадреналін. Доведено, що тривала гіперсекреція норадреналіну може спровокувати ожиріння. Гиперфагічна реакція на стрес, характерна для деяких людей, зумовлена саме гіперсекрецією норадреналіну [24; 35; 53].

Жирову тканину тривалий час розглядали як енергетичне депо для запасів хімічної енергії у формі тригліцеридів і вивільнення її у формі неетерифікованих жирних кислот. Проте після відкриття гормону лептину, який синтезується жировою тканиною, її стали розглядати як ендокринний орган. У жировій тканині синтезуються також стероїди, естроген [209; 220].

Останніми роками велика кількість праць присвячена вивченню ролі лептину в патогенезі ожиріння. Лептин здійснює зв'язок між жировою тканиною й мозком, передаючи в нього інформацію про те, яку кількість енергії накопичено у вигляді жиру. Загальна кількість лептину в організмі прямо пропорційна масі жирової тканини [3; 31; 70].

За деякими даними, приблизно 40% жінок, які звертаються по медичну допомогу до центрів з лікування безпліддя, мають надмірну масу тіла, більше ніж 15% – страждають на ожиріння. Багато гінекологічних синдромів поєднуються з ожирінням. Проте питання про механізми впливу жирової тканини на репродуктивну функцію є відкритим [211; 216].

Відомо, що для того, щоб у жінки виник і встановився менструальний цикл, а отже, з'явилася здатність до дітородіння, в її організмі повинна накопичитися порогова, мінімальна кількість жиру. У підлітків з ожирінням формується або пізнє, або раннє менархе. Раннє менархе зумовлене акселерацією, оскільки між середньою масою тіла до моменту менархе й середнім віком існує певний взаємозв'язок [153; 172; 175]. До теперішнього

часу не встановлено, яким чином кількість жиру впливає на вік, при якому починається менархе, оскільки реакція гіпоталамуса на втрату або накопичення жирової тканини неоднозначна.

Те, що адипоцити беруть активну участь у метаболізмі статевих стероїдів, було виявлено ще в 1970-х рр. З мало активних надниркових залозистих фракцій андрогенів (головним чином андростендіону) жирові клітини синтезують тестостерон, який ароматизується в естроген [3; 51; 86]. Гіпертестостеронемія й відносна гіперестрогенія, впливаючи на гіпоталамус, порушують циклічну секрецію гонадоліберіну та гонадотропних гормонів, що призводить не лише до нерегулярних менструальних циклів, а й до гіпоменструального синдрому та вторинної аменореї [2; 8; 35]. Усе це загалом тлумачиться як ситуація, що сприяє пролонгації естрогенної дії. Механізми регуляції синтезу тестостерону й естрогену в жировій тканині до теперішнього часу вивчено недостатньо [14; 19; 98].

Периферичний стероїдогенез є одним із чинників, що сприяє розвитку синдрому гіперандрогенії.

Останніми роками вважають, що при ожирінні інсулінорезистентність відіграє головну роль у патогенезі репродуктивних порушень, які викликають СПКЯ. Проте, питання про механізм впливу інсуліну на розвиток гіперандрогенії до теперішнього часу є спірним [112; 122; 134].

Встановлено, що активність ароматази в стромальних клітинах жирової тканини гліутофеморальної області значно вища, ніж у підшкірній жировій тканині передньої черевної стінки [7; 181; 197].

Проте, у літературі є повідомлення про однотипні порушення гормонального й метаболічного статусу в жінок з абдомінальним і гліутофеморальним типами ожиріння. При проведенні тесту толерантності до глюкози в огрядних людей з неоднаковим характером розподілу жиру відсутні відмінності в рівні андрогенів у відповідь на гостру гіперінсулінемію [20; 116; 175].



За деякими даними, при збільшенні співвідношення ОТ/ОС відсоток жінок, у яких настає вагітність, знижується з 63 до 32, а загальна частота вагітностей у жінок з коефіцієнтом ОТ/ОС менше ніж 0,8 значно вище, ніж у жінок з коефіцієнтом більше ніж 0,8. Останніми роками активно вивчають вплив лептину на репродуктивну функцію [43; 62; 160]. Механізм його дії на репродуктивну систему невідомий. Встановлено, що лептин бере участь у регуляції фертильності; впливає на репродуктивну систему на рівні гіпоталамуса, гіпофіза, гонад, бере участь у регуляції гонадоліберинів. При інфузії людського рекомбінантного лептину в експерименті на огрядних тваринах овуляція відновлюється, настають вагітність і пологи [2; 8; 14]. Цей феномен не до кінця вивчений, але автори припускають, що лептин є “метаболічним сигналом”, сполучною ланкою між метаболічними порушеннями й репродуктивною системою, він впливає на коливання оваріального стероїдогенезу.

У науковій літературі описано зміну рівня лептину в різні фази менструального циклу, виявлено кореляції між рівнем лептину й прогестерону в другу фазу циклу, коли вони найвищі, проте, за результатами останніх досліджень, цього взаємозв'язку не виявлено в перші 2–3 дні лютеїнової фази [35; 127; 206]. У жінок з ановуляторним циклом відзначалися нижчі концентрації лептину порівняно із жінками, у яких була овуляція [101; 116].

Рівень лептину в жінок (навіть після внесення поправок на масу жирової тканини) виявився вищий, ніж у чоловіків, що може бути пов'язано з іншим розподілом жиру в жіночому організмі, стимулюючим ефектом естрогену й прогестерону або пригнічувальною дією андрогенів [2; 8; 152].

Підбір методу оберігання від небажаної вагітності для жінок з надмірною масою тіла й помірним ожирінням є відповідальною та досить складною справою навіть для досвідченого фахівця, оскільки необхідно враховувати, крім медичних, психологічні, соціальні й економічні проблеми. Основними критеріями при підборі методу контрацепції мають бути ефективність і безпека [4; 124; 193]. Відомо, що планування сім'ї розцінюють не лише як основну

можливість поліпшення здоров'я жінки й дитини, а і як одне з прав людини. Основою дій у сфері планування сім'ї, як задекларовано в Програмі дій Міжнародної конференції ООН з питань народонаселення і тенденцій його розвитку, має бути гарантія того, що партнерські пари й індивідууми можуть вільно та усвідомлено визначати кількість бажаних дітей і встановлювати інтервали між пологами, володіючи для цього необхідною інформацією й засобами, тобто робити усвідомлений інформований вибір. При цьому їм надано можливість користуватися широким діапазоном безпечних і ефективних методів контрацепції. Завдяки успіхам, досягнутим за останні десятиліття вченими, вибір методів контрацепції надзвичайно розширився, став можливий перехід від високодозованих комбінованих контрацептивів до низько- і мікродозованих препаратів, зросла безпека й ефективність уже відомих методів [1; 4; 90]. Попри те, що далеко не всі аспекти дії гормональних контрацептивів на організм достатньо вивчені, усі визнають, що останні відіграють ключову роль у плануванні сім'ї. Ці препарати залишаються поки ще єдиним прийнятним методом запобігання вагітності для багатьох жінок, які хочуть планувати свою вагітність, і є для них ефективним, безпечним та досить зручним методом контрацепції [111; 146]. Поза сумнівом, право на вільний репродуктивний вибір повинно належати кожній жінці, оскільки вона є членом суспільства, й іноді страждає від несприятливих наслідків та ускладнень вагітності, які можуть становити ризик для її здоров'я [30; 120; 121].

Таким чином, правова база з охорони репродуктивного здоров'я та профілактики абортів є однією з найважливіших ланок у загальній системі державних заходів з охорони здоров'я населення [1; 5; 56].

Нині менше ніж 25% жінок репродуктивного віку використовують ефективні методи запобігання вагітності, тоді як, за даними дослідників, для зниження числа абортів (до рівня економічно розвинених країн) потрібне забезпечення доступності сучасних методів контрацепції 70–75% жінок дітородного віку [136; 201].

Сучасні методи контрацепції можна поділити на високоефективні й низькоефективні. Світовий досвід доводить, що тільки використання високоефективних методів контрацепції забезпечує зменшення числа абортів [4; 9; 22].

Надійність методів характеризується так званим індексом Перля (ІП), який відображає число незапланованих вагітностей, що виникли в 100 жінок, які використовують цей метод контрацепції впродовж 1 року [1; 28; 35].

До високоефективних методів контрацепції належать такі:

- гормональні (ІП – 0,05–0,5);
- внутрішньоматочні (ІП – 0,1–0,6);
- хірургічна стерилізація (ІП – 0,5).

Низькоефективні методи контрацепції включають:

- бар'єрні (ІП – 3);
- хімічні (ІП – 6);
- біологічні (ІП – 9);
- перерваний статевий акт (ІП – 4).

При виборі оптимального методу контрацепції потрібний суворо індивідуальний підхід до кожної пацієнтки [10; 58; 77]. Пацієнти вільні у виборі методу контрацепції, вони мають право на конфіденційність і на відмову від будь-якого виду обстеження. При виборі методу контрацепції потрібно враховувати:

– репродуктивні цілі жінки або пари (перерва між пологами або планування подальших вагітностей). Залежно від бажання жінки вибирають оборотний і безповоротний метод контрацепції. При цьому враховують швидкість відновлення фертильності після використання методу;

– соматичний і гінекологічний статус жінки. За наявності патології варто вибрати метод контрацепції, що найбільш прийнятний за медичними критеріями і, по можливості, справляє лікувальну дію;

– надійність методу. В усіх ситуаціях потрібно спочатку розглянути прийнятність високонадійних методів і лише при неможливості їх використання рекомендувати інші методи;

– необхідність захисту від інфекцій, що передаються статевим шляхом, вірусного гепатиту й ВІЛ;

– доступність, зручність і простоту використання методу;

– безпеку методу, що передбачає:

- мінімум побічних ефектів, зокрема при тривалому застосуванні;

- відсутність негативної дії не лише на організм жінки, але і її статевого партнера;

- зведення до мінімуму міри ризику в разі настання небажаної вагітності;

- виключення тератогенної дії на майбутнє потомство [186; 198].

Нині найбільш ефективним методом запобігання небажаній вагітності є гормональна контрацепція, заснована на використанні синтетичних аналогів жіночих статевих гормонів [12; 18; 120].

### **1.1. Загальні відомості про гормональну контрацепцію**

Розвиток суспільства поступово входить у суперечність з фізіологією людини. Відколи стала наростати соціальна активність жінки, почала змінюватися структура гінекологічної патології й збільшуватися частота окремих захворювань статевої сфери [124; 126].

Якщо в чоловіка готовність до реалізації репродуктивної функції є присутньою постійно, то жіночий організм зазнає істотних змін щомісячно, “налаштовуючись” на розвиток вагітності. Безумовно, чим більше таких перебудов зазнає жінка, тим вища ймовірність появи “поломок”. Розв’язати цю проблему вдалося абсолютно несподіваним шляхом. Коли в 60-х рр. минулого століття створювали перші контрацептивні препарати, ніхто не міг подумати, що контрацептивний ефект від їх використання незабаром конкуруватиме з

лікувально-профілактичною дією на увесь організм жінок [5; 88; 121]. Міфи й легенди про несприятливі наслідки використання гормональних контрацептивів для зовнішнього вигляду жінки перетворилися на реальні факти позитивних косметичних ефектів сучасних препаратів [39; 41; 54].

Першими оральними контрацептивами стали в США “Еновід” (150 мкг местранолу + 10 мг норетістерону), а в Європі – “Ановлар” (50 мкг етинілестрадіолу + 4мг норетістерону), зареєстровані в 1961 р. з інтервалом у півроку. Ці препарати містили неймовірно високі, за сучасними мірками, дози гормонів, давали значні побічні ефекти. З того часу розпочалася історія розвитку комбінованих контрацептивних засобів [24; 38; 220].

Надалі розвиток гормональної контрацепції йшов шляхом зниження доз гормонів і створення досконаліших гестагенів. За більше ніж 40 у цій сфері досягнуто значних успіхів: створено низько- і мікродозовані гормональні контрацептиви, гестагени з різними фармакологічними властивостями [10; 18; 39]. Метою створення нових естроген-гестагенних препаратів є зниження до мінімуму частоти прояву побічних реакцій при збереженні гарного контролю за циклом і високої контрацептивної ефективності [4; 22; 33]. Значно підвищилася безпека й переносимість препаратів. Нині широкий вибір препаратів надає змогу індивідуально підібрати контрацептив практично будь-якій жінці, якій показаний цей метод.

Щороку зростає число жінок, які віддають перевагу саме цьому методу планування сім’ї, але в різних країнах частота звернень до гормональної контрацепції значно відрізняється. У таких країнах, як Німеччина, Голландія, Франція, США, гормональні методи контрацепції є найбільш популярним методом контрацепції, його використовують у різні періоди життя 75–80% жінок. У менш розвинених країнах ці методи контрацепції застосовують рідше, зокрема, в Україні до них звертаються лише кожна десята жінка [176; 205].

Гормональна контрацепція – один з методів запобігання вагітності, в основі якого лежить використання синтетичних аналогів жіночих статевих гормонів (етинілестрадіол і прогестіни) [1; 61; 95].

Існують такі форми гормональної контрацепції залежно від способу введення гормонів: оральна (таблетована) і парентеральна (імпланти, депо ін'єкції, гормональна внутрішньоматочна система, гормональне вагінальне кільце, гормональний трансдермальний пластир) [12; 18; 75].

Гормональні контрацептиви залежно від складу діляться на комбіновані естроген-гестагенні препарати й чисті гестагени.

Естрогенним компонентом сучасних гормональних контрацептивів, зареєстрованих в Україні, є етинілестрадіол (ЕЕ) у дозі від 15 до 35 мкг/добу. І тільки в контрацептиві Клайра використано естрадіолу валерат у режимі динамічного дозування [111; 121].

За вмістом ЕЕ всі гормональні контрацептиви ділять на групи:

- високодозовані – 50 мкг ЕЕ/доб;
- низькодозовані – <35 мкг ЕЕ/доб;
- мікродозовані – 20–15 мкг ЕЕ/доб.

Етинілестрадіол (ЕЕ) – синтетичний стероїдний естроген. Етинільна група в молекулі ЕЕ уповільнює його біологічне руйнування ферментами й посилює зв'язування з естрогеновими рецепторами. Тому ЕЕ має сильніші естрогенні властивості, ніж природний естрадіол [5; 9; 56].

Подібно до природного прогестерону синтетичні прогестини викликають секреторну трансформацію ендометрію. Цей ефект зумовлений взаємодією синтетичних прогестинів з прогестероновими рецепторами ендометрія. Крім ендометрію, синтетичні прогестагени діють також на інші органи-мішені прогестерону [4; 6; 11].

Відмінності синтетичних прогестагенів від природного прогестерону полягають у такому:

1. Вища спорідненість з прогестероновими рецепторами – більш виражений прогестагенний ефект. Завдяки високій спорідненості з прогестероновими рецепторами гіпоталамо-гіпофізарної області синтетичні прогестагени в низьких дозах викликають ефект негативного зворотного

зв'язку й блокують виділення гонадотропінів та овуляцію. Це лежить в основі їх застосування в гормональних контрацептивах [12; 48; 61].

2. Взаємодія з рецепторами до деяких інших стероїдних гормонів (андроґенів, глюко- і мінералокортикоїдів) і наявність відповідних гормональних ефектів. Ці ефекти виражені відносно слабо, тому називаються “залишковими” (парціальними, або частковими). Синтетичні проґестини відрізняються за спектром цих ефектів; деякі проґестаґени блокують рецептори і дають відповідні “антигормональні” ефекти [1; 16; 64].

Сприятливими для гормональної контрацепції є антиандроґенний і антимінералокортикоїдний ефекти проґестаґенів, небажаною – андроґенна дія деяких проґестаґенів [4; 18; 66].

Основними відмінностями сучасних проґестаґенів є їх висока селективність і низька андроґенна активність, які в сукупності надали змогу звести до мінімуму вплив на метаболічні показники й кількість побічних ефектів (головний біль, нудота, нагрубання молочних залоз тощо). Це привело до поширення й широкого використання сучасних проґестаґенів у контрацепції, гормонзамінній терапії, лікуванні гінекологічних і деяких ракових захворювань [1; 106; 107].

Роль гестаґенного компонента в комбінованих гормональних контрацептивах різноманітна:

– пригнічення овуляції – “центральний ефект”, зумовлений взаємодією гестаґенів з проґестероновими рецепторами гіпофіза й гіпоталамуса;

– згущування шийчного слизу. Як і природний проґестерон, синтетичні гестаґени зменшують кількість естроґенових рецепторів у периферичних тканинах. Це призводить до послаблення впливу естроґену на органи-мішені (антиестроґенний ефект);

– змінюють ендометрій, перешкоджаючи імплантації. Через зниження чутливості ендометрію до естроґену зменшується його проліферація, ендометрій не досягає необхідної товщини, спостерігаються його структурні зміни [1; 4; 211].

## **1.2. Неконтрацептивні ефекти та лікувальне застосування гормональних контрацептивів**

Крім запобігання вагітності, гормональні контрацептиви мають ряд позитивних неконтрацептивних ефектів, що є однією з найважливіших переваг цього методу контрацепції [58; 74; 75]. Більшість позитивних неконтрацептивних ефектів гормональних контрацептивів є наслідком пригнічення овуляції й усунення коливань рівнів статевих гормонів в організмі жінки, що іноді може бути причиною розвитку деяких видів патології. Позитивні неконтрацептивні ефекти гормональних контрацептивів представлені двома групами:

1. Лікувальні ефекти – зменшення або усунення патологічних симптомів. Вони зазвичай є присутніми в жінок як додаткові позитивні властивості гормональних контрацептивів, а також можуть бути використані самостійно при призначенні цих препаратів з лікувальною метою.

2. Захисні ефекти – зниження ризику деяких захворювань (запальних захворювань органів малого тазу, позаматкової вагітності, ретенційних кіст яєчників, раку яєчників і ендометрію, доброякісних захворювань матки) [77; 111].

Багаторічні порівняльні дослідження жінок, які приймали або не приймали гормональні контрацептиви, показали, що ті, які використовували контрацептивні препарати, могли уникнути цілого ряду гінекологічних і загальносоматичних проблем [1; 40; 41].

Сьогодні загальноновизнано, що комбіновані оральні контрацептиви (КОК) належать до найбільш ефективних з оборотних методів запобігання небажаній вагітності. Використання КОК приваблює їх неконтрацептивними профілактичними, лікувальними й косметичними ефектами [40; 54].



Одним з методів лікування дисменореї в дівчат, які мають регулярне статеве життя, є призначення комбінованих оральних контрацептивів [162; 163; 164].

Механізм терапевтичного ефекту комбінованих гормональних контрацептивів при дисменореї пояснюється зниженням вмісту власного прогестерону, що впливає на синтез простагландинів, унаслідок чого відбувається зниження скорочувальної активності мускулатури матки, внутрішньоматкового тиску і, як наслідок, усунення хворобливих симптомів [36; 190].

Гормональні контрацептиви зменшують обсяг менструальних виділень завдяки гальмуванню проліферації ендометрію та пригнічення овуляції. В умовах ановуляції секреція простагландинів ендометрієм знижується. Також гормональні контрацептиви викликають зниження порогу збудливості гладком'язових клітин, зменшують їх активність, тим самим, сприяючи зниженню внутрішньоматкового тиску, частоти й амплітуди скорочень м'язів матки [177; 182]. Посилення скорочувальної активності матки може бути результатом збільшення концентрації естрогену в лютеїнову фазу циклу. Застосування низько- і мікродозованих комбінованих гормональних контрацептивів приводить до зниження концентрації естрогену, простагландинів і до зникнення або зниження вираженості симптомів дисменореї [58; 77; 164].

Відомо, що використання низько- і мікродозованих комбінованих гормональних контрацептивів сприяє поліпшенню стану пацієнок, які страждають на дисменорею й передменструальний синдромом, завдяки пригніченню овуляції, зниженню змісту власного прогестерону, зменшенню секреції простагландинів, зниженню концентрації естрогену [125; 144]. Застосування гормональних контрацептивів сприяє поліпшенню настрою і створює певний позитивний настрій. Використання гормональних контрацептивів для лікування молодих жінок з ювенільними матковими кровотечами надає змогу не лише зупинити маткову кровотечу, а і є засобом

профілактики повторних її епізодів. Важливо, що після досягнення гемостазу (чого можна досягати як високо-, так і низькодозованими комбінованими оральними контрацептивами) у дівчат потрібна регуляція подальших менструальних циклів, що найбільш зручно здійснити, продовживши прийом низькодозованих і навіть мікродозованих гормональних препаратів [195; 212]. Гормональні контрацептиви пригнічують продукцію ЛГ і ФСГ, а також прямо блокують синтез стероїдів у яєчниках, зокрема андрогенів, що й приводить до поліпшення стану шкіри. Крім того, вони можуть безпосередньо впливати на продукцію шкірного сала та підвищувати рівень білку плазми, що зв'язує статеві стероїди й, у свою чергу, знижує кількість циркулюючого тестостерону [1; 18; 42]. Гестагени з андрогенним ефектом можуть частково нівелювати цей позитивний вплив. Ципротерону ацетат і дієногест мають власний антиандрогенний ефект, а хлормадинону ацетат – дериват андрогену з антиандрогенними властивостями. Вони зменшують клінічні прояви гіперандрогенії, конкуруючи з ендогенними андрогенами за рецептори до них у клітинах сальних залоз і пригнічуючи активність  $5\alpha$ -редуктази I типу [186; 193].

Виявлено закономірності зміни функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи й мітотичної активності призматичного та багатошарового плоского епітеліїв екзоцервіксу при різних типах псевдоерозії шийки матки, що свідчить про зв'язок утворення псевдоерозії з ендокринними порушеннями [111; 220]. Застосування гормональних контрацептивів у жінок з неускладненою псевдоерозією шийки матки патогенетично обґрунтоване й забезпечує як лікувальний, так і контрацептивний ефекти [12; 88; 205].

Функціонування яєчників в умовах лікарської блокади овуляції гормональними контрацептивами наполовину знижує частоту розвитку раку яєчників і на 60 % – раку ендометрію. Причому ризик розвитку раку статевих органів прогресивно знижується зі збільшенням тривалості прийому гормональних контрацептивів [13; 211].

Усі перелічені вище лікувальні та захисні ефекти гормональних контрацептивів роблять їх найпривабливішими для використання серед жінок з

надмірною масою тіла, оскільки, згідно з даними офіційної статистики, серед гінекологічних захворювань у цих жінок переважають порушення менструального циклу [22; 82; 138]. Багато жінок з надмірною масою тіла страждають на гірсутизм і такі прояви гіперандрогенії, як підвищена сальність шкіри та вугри, що в молодому віці є психотравмуючим моментом. Останніми роками зростає частота виявлення ендометріозу геніталій, функціональних кіст яєчників і синдрому полікістозних яєчників, що формуються в цій групі жінок [1; 4; 9].

### **1.3. Пролонговані гормональні контрацептиви**

Останніми роками з'явився ряд низькодозованих і мікродозованих комбінованих оральних контрацептивів з новими високоселективними прогестагенами, що надало змогу практично виключити ускладнення й значно знизити ризик побічних реакцій [1; 16; 23]. Проте це не усунуло недоліків, властивих усім пероральним препаратам: необхідність щоденного прийому, що вимагає високої мотивації поведінки, коливання рівня гормонів упродовж доби, метаболізм у шлунково-кишковому тракті, ефект первинного проходження через печінку тощо [15; 16; 188]. Це стало передумовою створення непероральних, пролонгованих методів гормональної контрацепції, які були б позбавлені названих недоліків. Їх вивчають і продовжують удосконалювати. Перевагами гормональних рилізинг-систем є таке: постійний контрацептивний ефект, виділення гормонів за біологічним градієнтом, точність дозування, відсутність коливання рівня гормонів крові й необхідності щоденного самоконтролю, а також непероральний шлях введення гормонів [121; 136].

Гормональні рилізинг-системи поділяють на:

- імпланти;
- внутрішньоматочні;
- внутрішньовагінальні;
- трансдермальні.

Діючою речовиною рилізінг-систем імплантів і внутрішньоматочних є прогестагени: левоноргестрел і етоногестрел (гестагенний метод), а вагінальних і трансдермальних рилізінг-систем – естроген-гестагенні з'єднання (комбінований метод) [1; 6; 106].

Узагальнюючи літературні дані, переваги рилізінг-систем можна підсумувати таким чином:

- постійне виділення малих доз гормонів;
- відсутність ефекту первинного проходження через шлунково-кишковий тракт;
- неінвазивність методу;
- швидке відновлення фертильності;
- низька частота побічних ефектів.

На думку більшості дослідників, завдяки своїм перевагам гормональні рилізінг-системи стануть дуже популярними методами контрацепції в ХХІ ст. Вони є якісно новими методами, що поєднують високу ефективність, тривалість і зручність застосування, а також цілий ряд лікувальних властивостей [22; 38; 75].

#### **1.4. Інтравагінальний контрацептивний пристрій**

Це гнучке контрацептивне вагінальне кільце. Знаходячись у піхві, кільце безперервно вивільняє гормони, забезпечуючи не високій, але стабільний гормональний фон, не порушуючи природних коливань гормонів у крові. У день вивільняється 15 мкг етинілестрадіолу та 120 мкг етоногестрелу (первинний активний метаболіт високоселективного прогестагену дезогестрелу), забезпечуючи високу контрацептивну ефективність [55; 188].

Оболонка кільця складається з гіпоалергенного матеріалу етинілвінілацетату, який широко використовують у медичній практиці для виготовлення різних імплантів [55; 188].

Кожне кільце призначене для застосування впродовж одного менструального циклу, що включає три тижні його застосування й один тиждень перерви [111; 136].

Механізм контрацептивної дії гормонального інтравагінального пристрою зумовлений пригніченням овуляції та підвищенням в'язкості цервікального слизу. Встановлено, що контрацептивне кільце пригнічує овуляцію не менш ефективно, ніж комбіновані оральні контрацептиви [55; 121].

По суті, це принципово новий контрацептив, що використовує вагінальний шлях введення гормонів. Вагінальний шлях введення надає змогу досягти істотних переваг: по-перше, відсутнє первинне проходження через печінку й шлунково-кишковий тракт [1; 82]. По-друге, подібний шлях введення надає змогу досягти необхідної ефективності та відмінної переносимості на менших, ніж у таблетках, щоденних дозах гормонів [121; 188].

При використанні вагінального пристрою відбувається постійне рівномірне вивільнення жіночих статевих гормонів, що дозволяє забезпечити стабільне надходження гормонів у кров протягом доби. Це запобігає щоденним підвищенням і падінням рівня гормонів к сироватці, які присутні при використанні пероральних контрацептивів і сприяють виникненню відповідних побічних реакцій [120; 136].

Тоді як пероральні контрацептиви зазнають значного первинного метаболізму в печінці, при вагінальному введенні відсутнє проходження через печінку. Відсутність первинного метаболізму в печінці в поєднанні зі стабільним рівнем гормонів у сироватці означає, що при вагінальному введенні можливе використання нижчих доз гормонів, тому в цьому препараті міститься всього 15 мікрограмів етинілестрадіолу [125; 126].

Характерно, що при проведенні досліджень на тлі використання кільця змінюється суб'єктивне ставлення до пристрою. За даними літератури, перед початком дослідження 66% жінок вважали оральні контрацептиви кращим для себе методом контрацепції, а вже через три цикли використання контрацептиву,

що ґрунтується на вагінальному шляху введення гормонів, 81% жінок зазначили, що кільце є прийнятнішим методом контрацепції [124; 188].

Середня зміна маси тіла в жінок, які застосовували комбінований гормональний вагінальний контрацептив впродовж року, була така сама, як у жінок, які використовують негормональну контрацепцію, і жінок, що взагалі не користуються контрацепцією [111; 126].

Відмінний контроль циклу при використанні вагінального пристрою є результатом щоденного стабільного вивільнення гормонів з кільця, яке запобігає щоденним коливанням рівня гормонів у сироватці крові.

Було проведено спеціальне дослідження, у якому взяли участь 2322 жінки, які використовували вагінальний пристрій упродовж одного року. Досліджували дію гормонального кільця на цервікальну онкоцитологію (появу клітин атипії) і вагінальну мікробіологію. Виявлено, що впродовж одного року використання кільця в більшості жінок не було цитологічних змін; при цьому в деяких спостерігалось поліпшення показників цервікальної цитології при використанні інтравагінального пристрою [55; 188]. Дані великомасштабних досліджень ефективності вагінального кільця свідчать, що в 97% жінок не зафіксовано змін цитологічного мазка за Папаніколау впродовж одного року використання кільця.

Виявлено також, що застосування вагінального пристрою не викликає збільшення кількості вагінітів. Випадки вагінітів, виявлені під час використання цього препарату, відповідають тим, що виявлені в населення в цілому [1; 15].

### **1.5. Гормональна контрацепція й вік жінки**

Важливе значення має питання віку, в якому жінка може почати приймати гормональні контрацептиви для запобігання незапланованій вагітності. Раніше існувало упередження щодо призначення КОК дівчатам-підліткам [11; 33; 147]. Нині такими уявленнями нехтують. У будь-якому разі

прийом протизаплідних препаратів є кращою альтернативою вагітності, тим більше абортів в підлітковому віці. Доведено, що КОК не впливають на зростання тіла і не збільшують ризику виникнення аменореї [30; 39; 42].

Потреба в ефективній контрацепції очевидна й у період, що передують менопаузі. Особливо для жінок з надмірною масою тіла й ожирінням, оскільки наслідки переривання незапланованої вагітності та доношування вагітності на тлі ожиріння й супутньої йому патології багаторазово підвищують ризик репродуктивних втрат [30; 161]. У тих випадках, коли для жінки і її партнера неприйнятні інші методи контрацепції, коли виключені чинники ризику серцево-судинних і метаболічних ускладнень, таких як гіпертонія, цукровий діабет, гіперліпідемія, можливий прийом КОК до настання менопаузи. Вік жінки не так важливий за відсутності важких чинників ризику [1; 48; 76]. Створення сучасних КОК з низькими дозами гормонів надає змогу використати їх жінкам старше 40 років. Препаратом вибору в цьому віці можуть бути контрацептиви, що містять тільки гестагени [144; 156].

## **1.6. Аналіз літературних даних щодо побічних ефектів гормональної контрацепції**

Уже через кілька років після появи комбінованих гормональних контрацептивів на світовому ринку лікарських препаратів стали накопичуватися дані про негативний їх вплив на різні органи й системи. Найбільш серйозними ускладненнями при прийомі КОК прийнято вважати можливий розвиток порушень циркуляторної та коагуляційної систем організму, а також вплив на функціональну активність печінки [1; 214].

Вплив гормональної контрацепції на серцево-судинну систему.

У літературі широко обговорюється питання про зв'язок гормональної контрацепції з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Епідеміологічний зв'язок між КОК, особливо ранніх поколінь, і судинною патологією доведено багатьма дослідниками. Однак варто пам'ятати, що будь-

яке епідеміологічне дослідження в змозі встановити лише зв'язок між двома подіями, але не пряму причинну залежність [45; 63; 79].

Згідно з даними більшості авторів, одним з основних можливих побічних ефектів ОК є розвиток серцево-судинних захворювань, а саме: венозного тромбозу, ускладненого легеневою тромбоемболією або без такої; цереброваскулярних уражень (інсульт або субарахноїдальні крововиливи); гострого інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця [46; 72]. У 1970 р. були опубліковані результати двох великих проспективних досліджень (Королівський коледж практикуючих лікарів і Оксфордська організація планування сім'ї), присвячених оцінюванню впливу дозування естрогенного компонента в КОК на розвиток ССЗ. Було виявлено наявність підвищеного ризику венозних тромбозів, інфаркту міокарда та інсультів при використанні КОК, що містять більше ніж 50 мкг естрогену. Надалі проведено інші дослідження, засновані на використанні низькодозованих КОК (менше ніж 50 мкг естрогенного компонента) [121; 124]. Підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда в цих дослідженнях відзначено не було. Автори висловили припущення, що відмінності в результатах досліджень можуть бути зумовлені як застосуванням КОК з низьким дозуванням, так і змінами в практиці їх призначення, пов'язаними з кращим обстеженням жінок з метою виявлення протипоказань [136; 217].

Що стосується ризику цереброваскулярних захворювань (інсультів), то, згідно з результатами сучасних досліджень, зараз у жінок, які використовують гормональні контрацептиви, він украй невеликий. Підвищення його відзначається лише в жінок старше 35 років, які палять. Дослідження в Данії показало, що ризик тромбоемболічного інсульту при нижчій дозі ОК становить тільки 1/3 від цього показника при прийомі високодозованих контрацептивів [38; 44].

Згідно з результатами аналізу літературних даних щодо смертності від серцево-судинних захворювань, серед жінок старше 40 років після використання низькодозованих препаратів ризик розвитку інфарктів та



інсультів значно знижується порівняно із жінками, які використовують високодозовані препарати [4; 211]. Число осіб, що страждають на серцево-судинні захворювання, і смертність від них серед жінок активного репродуктивного віку вкрай низька, і вживання сучасних низькодозованих КОК практично не створює додаткової загрози для жінок, які не палять, і пацієнок, які мають інші фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань [63; 71]. Серед жінок, що палять і страждають на гіпертонію, відносний ризик виникнення ішемії та інсульту на тлі використання КОК у 1,5 рази вище.

У США було обстежено 65 000 жінок протягом 1977–1982 рр. – це період часу, коли багато жінок перейшли від високодозованих до низькодозованих КОК. Було відзначено зменшення числа випадків тромбозу на 75%, причому зниження вмісту естрогенів в ОК відображало майже паралельне зниження кількості випадків тромбоемболії [72; 79].

Узагальнення результатів декількох порівняльних досліджень надало змогу визначити абсолютну частоту венозних тромбоемболій у жінок, що використовують різні КОК. Діагноз венозної тромбоемболії був поставлений 8 пацієнткам на 10 000 жінок на рік серед осіб, які приймали препарати, що містять 50 мкг естрогену; 4,1 – на 10 000 жінок на рік серед осіб, які приймають препарати, що містять 30–35 мкг естрогену; 2,3 – на 10 000 жінок на рік серед популяції молодих жінок, які не використовують КОК [1; 124; 193].

Професор Річард Фармер (Великобританія) проаналізував дані обстеження 697 000 жінок, які отримували КОК. З'ясувалося, що частота розвитку венозних тромбозів становить: 1,1 на 10 000 жінок на рік серед осіб, які не використовують КОК; 3,0 на 10 000 жінок на рік – серед жінок, які приймають низькодозовані препарати. Водночас при вагітності частота венозних тромбозів становила 5,9 на 10 000 жінок на рік.

Останніми роками з'явилися дані про те, що доза естрогенів не є єдиним чинником, що визначає підвищений ризик розвитку венозного тромбозу й серцево-судинних ускладнень; певну роль може відіграти й гестагенний компонент. Ці дослідження показали, що естрогени викликають підвищення

коагуляційної здатності крові, а гестагени несприятливо впливають на метаболізм ліпідів [1; 170].

Згідно з результатами багатоцентрових досліджень, середня частота епізодів нефатального тромбозу в жінок, які використовують різні види КОК, становить: для препаратів, що містять левоноргестрел, – 16,1 випадки на 100 000 жінок на рік; дезогестрел – 29,3; гестоден – 28,1. У жінок, які використовували КОК у минулому, але не використовують на момент обстеження, цей показник становить 3,8 випадків на 100 000 жінок на рік [4; 38].

Підвищений ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень при використанні препаратів третього покоління дослідники пов'язують з тим, що 86–90% лікарів, які рекомендували ці КОК, призначали їх пацієнткам з факторами ризику. Подібний підхід був пов'язаний зі зниженням настороженості лікарів і недооцінкою протипоказань [11; 12; 17].

Великий інтерес становить вплив КОК на рівень артеріального тиску крові. Відомо, що в частини жінок при прийомі ОК спостерігається незначне підвищення АТ. При використанні високодозованих КОК зафіксовано підвищення систолічного артеріального тиску на 5–6 мм рт. ст., діастолічного – на 2–3 мм рт. ст. Згідно із сучасними дослідженнями, після припинення використання гормональних контрацептивів кров'яний тиск нормалізується. Проаналізувавши літературні дані, можна зробити висновок, що в жінок з нормальним АТ використання низькодозованих КОК не призводить до розвитку гіпертензії [29; 33; 34].

Останнім часом багато дослідників приділяє велику увагу спадковим факторам, що призводять до виникнення порушень у системі гемостазу і тромбоемболічних ускладнень на тлі прийому стероїдних гормонів. За результатами досліджень встановлено, що в жінок із сімейним дефіцитом антитромбіну III, протеїнів C і S частіше можуть виникати тромбоемболічні ускладнення на тлі прийому КОК [22; 27; 38].

Досить суперечливі результати досліджень щодо впливу різних гестагенів у складі оральних контрацептивів на ризик венозного тромбозу. Згідно з даними деяких, використання левоноргестрелу в складі ОК у 2 рази знижує ризик розвитку венозного тромбозу порівняно з гестагенами третього покоління (гестоден і дезогестрел). Згідно з даними інших авторів, у жінок без спадкової схильності не виявлено відмінностей у впливі на систему згортання крові різних типів гестагенів [1; 10].

Вплив гормональних контрацептивів на ліпідний обмін.

У працях, присвячених препаратам третього покоління, зазначено, що вони не впливають на вміст загального холестерину крові, але підвищують концентрацію тригліцеридів і рівень ЛПВЩ [30; 124]. Вказано також, що після 6-місячного їх прийому рівень загального ХС знижувався у 95% пацієнток, тоді як в аналогічні терміни при прийомі КОК другого покоління (норгестрел, левоноргестрел) цей показник був нижче від вихідних величин лише в 25% випадків, а в 75% відзначалося його перевищення. Подібні зміни зафіксовано й у рівні тригліцеридів [104; 112].

Таким чином, доведено, що естрогени мають захисну дію щодо атеросклеротичних змін судин. При введенні естрогенів суттєво збільшується рівень ЛПВЩ, що також є захисним фактором проти ССЗ. Позитивна дія естрогенів на метаболізм ліпідів може нейтралізувати несприятливу дію гестагенів. Тому сучасні низькодозовані препарати останнього покоління, в яких добре збалансований склад компонентів, не впливають на розвиток серцево-судинної патології в здорових жінок [30; 99; 127].

Вплив гормональних контрацептивів на вуглеводний обмін.

Дані про вплив гормональної контрацепції на вуглеводний обмін суперечливі.

Деякі автори вважають, що ОК знижують толерантність до вуглеводів і призводять до гіперглікемії. Унаслідок цього рекомендовано проводити натщесерце дослідження рівня глюкози в крові і при його підвищенні –

відповідну корекцію. Інші дослідники вважають, що КОК не мають такого впливу на вуглеводний обмін [1; 4].

При великій надбавці маси тіла на тлі прийому КОК деякі автори також спостерігали різке посилення інсулінорезистентності, оскільки саме жирова тканина знижує периферичну активність інсуліну [19; 31; 32]. Ряд авторів вважає, що гіперглікемія при використанні КОК реалізується через передню частку гіпофіза за допомогою гіперсекреції соматотропного гормону (СТГ) [220]. Інші вчені не поділяють цієї думки, хоча й відзначають слабе підвищення СТГ на тлі прийому ОК, при цьому збільшення концентрації інсуліну в крові на цьому тлі не залежить від зростання рівня СТГ. Згідно з літературними даними, можливий і третій варіант: дія естрогену як непрямого антагоніста інсуліну призводить до збільшення в крові білка, що зв'язує інсулін [32; 35].

Результати деяких досліджень показують, що порушення толерантності до глюкози, що відзначалися під час прийому мікродоз гестагенів, менш виражені й спостерігаються лише протягом перших 3–6 місяців прийому препарату. У наступні ж 6–10 місяців ці зміни згладжуються [31; 158]. Автори пов'язують це з розвитком резистентності до інсуліну та зниженням швидкості утилізації глюкози периферичними тканинами на тлі прийому чисто прогестинових таблеток.

Деякі автори вважають, що організм володіє механізмами адаптації до гормональних контрацептивів. Тому першу фазу після початку прийому ОК, під час якої в певних осіб спостерігаються помітні зрушення толерантності до глюкози, вони називають адаптаційною, а другу, коли толерантність до вуглеводів повертається до норми, – постадаптаційною [1; 4]. Цим же пояснюється відсутність значних змін толерантності до глюкози в жінок, які тривалий час приймають КОК. Згідно із сучасними літературними даними, використання прогестагенів третього покоління або низьких доз прогестагенів другого покоління справляє мінімальний ефект на рівень глюкози та інсуліну в крові в здорових жінок з нормальною масою тіла [57; 64].

Проаналізувавши сучасні літературні дані, можна зробити висновок, що як естрогени, так і гестагени у складі КОК, у деяких ситуаціях можуть викликати зниження толерантності до глюкози та впливати на рівень інсуліну в крові. Транзиторна гіперглікемія на тлі використання КОК зустрічається дуже рідко, приблизно у 3% здорових жінок з нормальною масою тіла. Ці зміни зворотні й повертаються до нормативних значень після відміни препаратів [4; 111].

Особливу увагу необхідно приділяти жінкам групи ризику з виникнення гіперглікемії на тлі використання гормональної контрацепції. До цієї групи належать пацієнтки з порушенням толерантності до глюкози, ожирінням, цукровим діабетом, які мають в анамнезі пологи великим плодом і гестаційний діабет [1; 19; 32]. Більшість авторів визначають доцільність визначення рівня глікемії до та в процесі гормональної контрацепції в пацієнток групи ризику. У жінок, які не страждають на цукровий діабет, тривалий прийом КОК не приводить до його виникнення [125; 126].

Вплив гормональних контрацептивів на стан епітелію шийки матки.

Літературні дані щодо впливу гормональних контрацептивів на стан епітелію шийки матки досить суперечливі. У декількох проспективних дослідженнях було показано, що в процесі застосування гормональної контрацепції в жінок збільшується кількість клітин з паракератозом при цитологічному дослідженні мазків із шийки матки [200; 211]. Однак багато авторів не підтверджують цих даних і не виявили негативного впливу КОК на шийку матки. Деякі навіть відзначають їх протективний ефект. Інше дослідження, до завдань якого входило вивчення морфофункціональних і ультраструктурних особливостей слизової оболонки каналу шийки матки в жінок репродуктивного віку в процесі застосування КОК, а також визначення частоти виникнення в них гіперплазії ендocerвіксу, показало, що прийом гормональних контрацептивів супроводжувався зростанням частоти плоскоклітинної метаплазії й резервноклітинної гіперплазії, відзначено також появу різних видів гіперплазії ендocerвіксу [39; 41].

Як вважають багато дослідників, взаємозв'язок між цервікальною неоплазією та КОК може залежати від сексуальної поведінки. Дослідження Оксфордської асоціації з планування сім'ї виявило, що частота виникнення цервікальної неоплазії зростає з 0,9 на 1000 жінок, які використовували таблетки 2 роки або менше, до 2,2 на 1000 жінок після 8 років їх прийому [1; 4]. Сучасні дослідження встановили, що відносний ризик виникнення або погіршення цервікальної неоплазії під час прийому гормональної контрацепції вище в жінок, які мають багато сексуальних партнерів та в яких виявлено генітальні інфекції [195; 212].

Аналіз даних літератури свідчить, що питання контрацепції широко обговорюють на сторінках журналів, монографій тощо. Проте більшість досліджень проведено або в здорових жінок з нормальною масою тіла, або в жінок з вираженими ознаками ожиріння. Недостатньо вивчено можливості безпечного використання сучасної гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла. Дані про вплив гормональної контрацепції на систему гемостазу, ліпідний і вуглеводний обмін у жінок з надлишковою масою тіла досить суперечливі. Остаточо не вивчено прийнятність різних нових видів гормональної контрацепції в жінок з надмірною масою тіла, не виявлено порівняної ефективності залежно від методики використання та шляхів введення гормональних контрацептивів. Вплив гормональних контрацептивів на епітелій шийки матки в жінок з надлишковою масою тіла теж недостатньо вивчено, а думки із цього приводу суперечливі. Це потребує подальшого вивчення впливу сучасної гормональної контрацепції на організм жінок з надлишковою масою тіла [104; 136].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету.

Дизайн дослідження складався із чотирьох етапів. На першому етапі (аналітичному) проведено аналіз літературних джерел і патентний пошук. На другому етапі (відбору пацієнтів) до дослідження було включено 90 жінок з надлишковою масою тіла у віці від 25 до 39 років, які бажали використовувати гормональну контрацепцію. До групи порівняння увійшло 30 жінок з надлишковою масою тіла, які не використовують гормональної контрацепції.

На третьому етапі здійснено клінічне обстеження жінок, аналіз скарг, вивчення акушерського, гінекологічного, соматичного, спадкового анамнезу, проведено анкетування за допомогою опитувальника SF-36 – Short Form-36 HEALTH STATUS SURVEY.

На четвертому етапі проведено аналіз отриманих даних. Розроблено алгоритм підбору методу гормональної контрацепції на підставі вивчення впливу таких методів на здоров'я і якість життя жінок з надлишковою масою тіла.

Отже, I дослідну групу склали жінки з надлишковою масою тіла, які використовували як контрацепцію внутрішньовагінальну гормональну систему, що вивільняє 15 мкг етинілестрадіолу та 120 мкг етоногестрелу щоденно; II група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували мікродозовані комбіновані оральні контрацептиви (КОК), що містить 20 мкг етинілестрадіолу і 150 мкг дезогестрелу;

III група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували мікродозований КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону.

Критерії включення до дослідження: бажання пацієнтки скористатися гормональним методом контрацепції; відсутність протипоказань для прийому

препаратів статевих гормонів протягом півроку до початку дослідження згідно з критеріями ВООЗ; надлишкова маса тіла з індексом маси тіла (ІМТ) – 25,0–29,9.

Критерії виключення: наявність протипоказань до застосування гормональних методів контрацепції, гіпотиреоз, гіперпролактинемія, гіперкортицизм, надниркова гіперандрогенія.

Усі пацієнтки, які приймали контрацептивні препарати, були включені в дослідження впродовж 2 місяців. Ця обставина має особливе значення у зв'язку з тим, що сезонність може накласти відбиток на фізичну активність і харчову поведінку, а отже, на динаміку маси тіла. Таким чином, у нашому дослідженні вплив цього чинника знівелювано.

Спостереження за жінками проведено до призначення гормональної контрацепції, через 3 місяці від початку прийому та через 6 місяців від початку прийому гормональної контрацепції. Анкетні бланки пацієнтки заповнювали самостійно.

## **2.1. Матеріали та дизайн дослідження**

Під наглядом перебувало 90 пацієнток у віці від 25 до 39 років (середній вік  $28,3 \pm 0,41$ ), які обрали для себе гормональну контрацепцію та не мали протипоказань до призначення гормональної контрацепції.

Згідно з анамнестичними даними, у 73 жінок з 90 (81,1%) були вказівки на перенесені дитячі інфекційні захворювання (вітряна віспа, кір, краснуха, епідемічний паротит, скарлатина). Часті ОРЗ, ГРВІ, ангіни, отити, грип до підліткового віку відзначалися в 35 жінок (38,9%). Перенесені травми й оперативні втручання відзначено в 15 (16,7%) жінок.

У 62 (68,9%) були супутні екстрагенітальні захворювання, структуру яких подано на рис. 2.1.



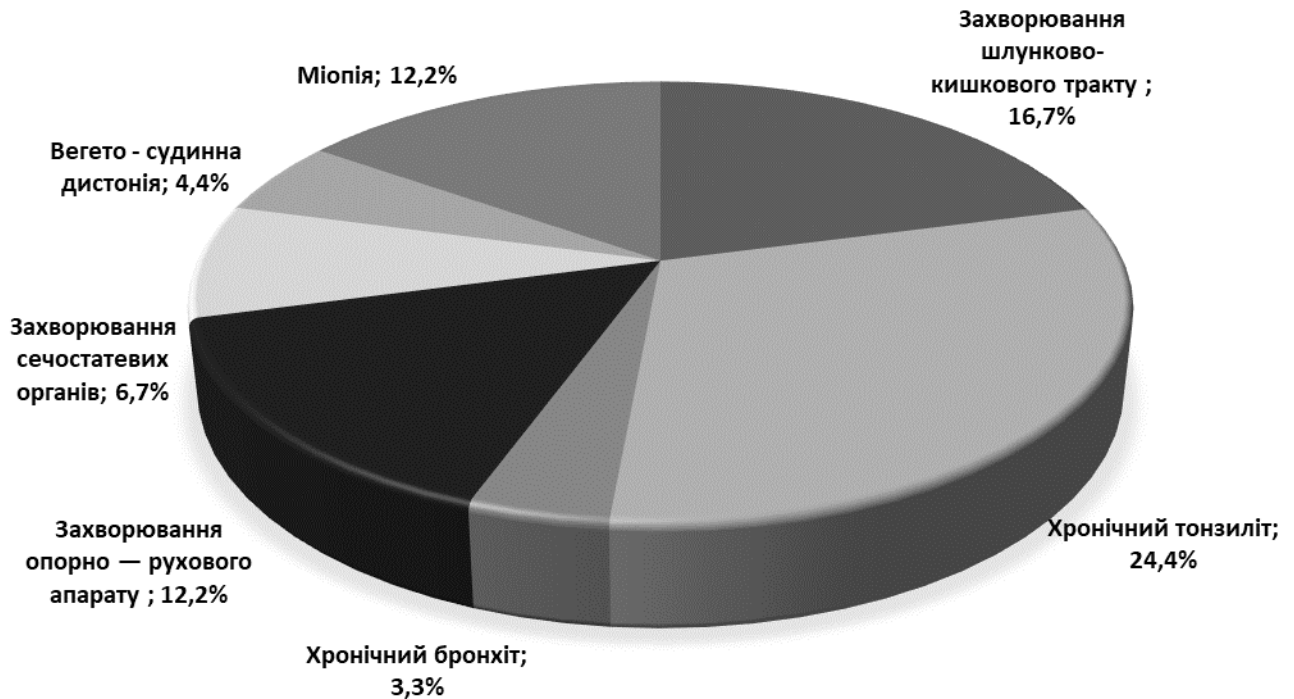


Рис. 2.1. Частота екстрагенітальної патології в пацієток, які приймали гормональну контрацепцію, %

Гінекологічні захворювання в анамнезі виявлені у 73 (81,1%) жінок. У структурі гінекологічної захворюваності переважали вагінальний кандидоз та бактеріальний вагіноз (рис. 2.2), з приводу яких пацієнтки неодноразово отримували лікування до початку використання гормональної контрацепції. Також дуже поширеними проблемами виявились дисменорея та передменструальний синдром, які значно погіршували якість життя жінок.

Вік менархе коливався від 11 до 15 років і становив у середньому  $12,9 \pm 1,4$  року. Регулярний менструальний цикл встановився відразу в 53 жінок (58,4%); у 23 (25,6%) – впродовж 6 місяців; у 10 (11,1%) – впродовж 1 року та в 4 (4,5%) – через 3 роки. До моменту початку контрацепції регулярний менструальний цикл відзначався в усіх пацієток. У 81 (90%) пацієток тривалість менструального циклу становила 24–31 день; у 9 (10%) жінок – від 32 до 35 днів. Середня тривалість менструального циклу, що передував призначенню контрацепції, становила  $28,4 \pm 2,6$  дні.

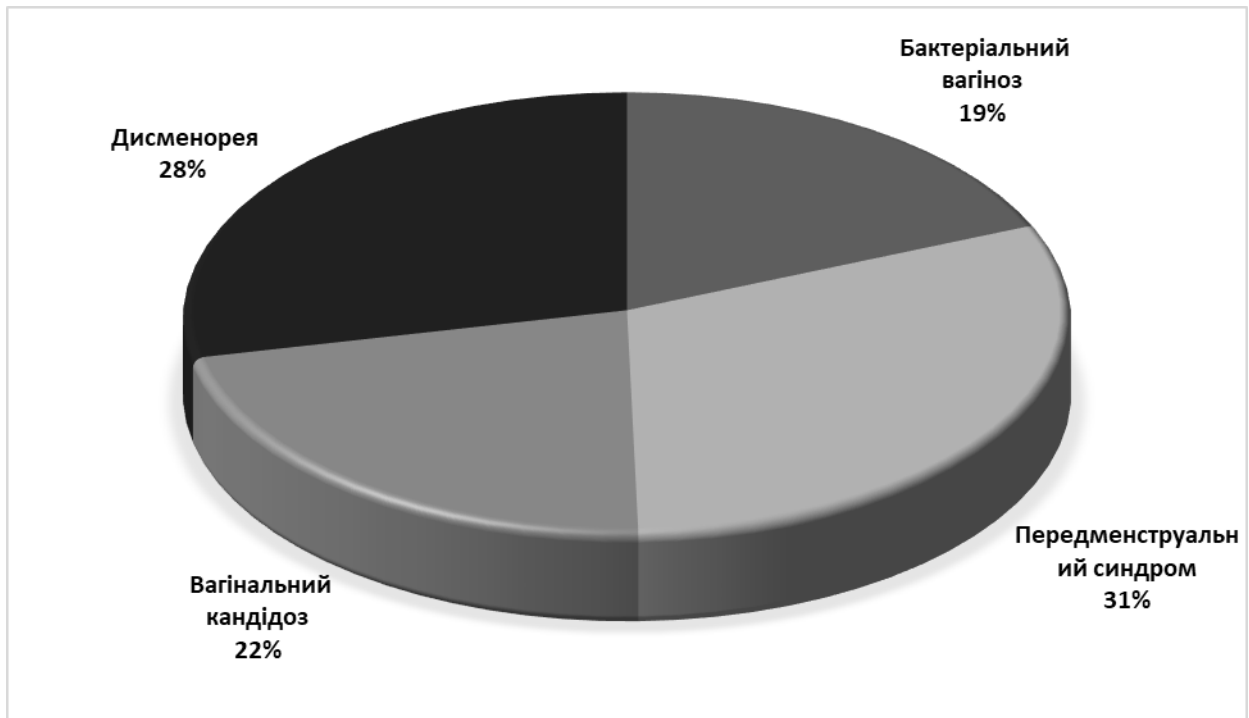


Рис. 2.2. Частота гінекологічних захворювань у пацієток, які приймали гормональну контрацепцію, %

Практично в усіх спостережуваних пацієток менструації тривали від 3 до 7 днів. Середня тривалість менструальної кровотечі становила  $4,7 \pm 1,1$  дня. У 35 (38,4%) пацієток зафіксовано дисменорею.

За 7–10 днів до початку передбачуваної менструації в 38 (42,2%) відзначено психоемоційні й соматичні симптоми передменструального синдрому у вигляді нагрубання молочних залоз, метеоризму, зміни настрою різної інтенсивності, підвищення апетиту, що також є показанням до використання гормональної контрацепції.

Вік початку статевого життя коливався від 16 до 24 років і в середньому становив  $18,2 \pm 0,9$  року.

До моменту початку обстеження всі жінки вели регулярне статеве життя; 53 пацієтки (58,4%) мали в анамнезі вагітності, які закінчилися пологами – 41 жінка (45,6%) або штучним абортom – 12 (13,3%); 37 (41,1%) жінок не мали в анамнезі вагітностей, і всі жінки в найближчі 12 місяців не планували вагітності.

До початку спостереження всі включені в дослідження жінки використовували різні методи контрацепції. При аналізі контрацептивного анамнезу виявлено таке: ВМС використали 5 жінок (5,6%), бар'єрний метод контрацепції – 53 (58,4%), перерваний статевий акт – 32 (35,6%) пацієнток. Причому необхідно зауважити, що 57 (63,3%) жінок упродовж усього статевого життя користувалися декількома методами оберігання від небажаної вагітності та мали скарги від статевих партнерів на незручність обраного методу контрацепції, що погіршувало якість стосунків між партнерами.

При огляді й пальпації молочних залоз патологічних змін не було виявлено. До початку використання гормональної контрацепції показники артеріального тиску перебували в межах фізіологічної норми в усіх жінок і не перевищували 120 мм рт. ст. для систолічного тиску і 80 мм рт. ст. – для діастолічного. За даними терапевтичного обстеження, усі пацієнтки до моменту початку дослідження були практично здорові.

При огляді зовнішніх статевих органів патологічних змін виявлено не було.

До групи порівняння увійшли 30 пацієнток у віці від 25 до 39 років (середній вік  $28,7 \pm 2,3$ ), які обрали для себе негормональну контрацепцію (презерватив).

Згідно з анамнестичними даними, у 24 жінок з 30 (80%) були вказівки на перенесені дитячі інфекційні захворювання (вітряна віспа, кір, краснуха, епідемічний паротит, скарлатина). Часті ОРЗ, ГРВІ, ангіни, отити, грип до підліткового віку відзначено у 12 жінок (40%). Перенесені травми й оперативні втручання зафіксовано в 3 (10%) жінок.

У 21 (70%) були супутні екстрагенітальні захворювання, структуру яких подано на рис. 2.3.

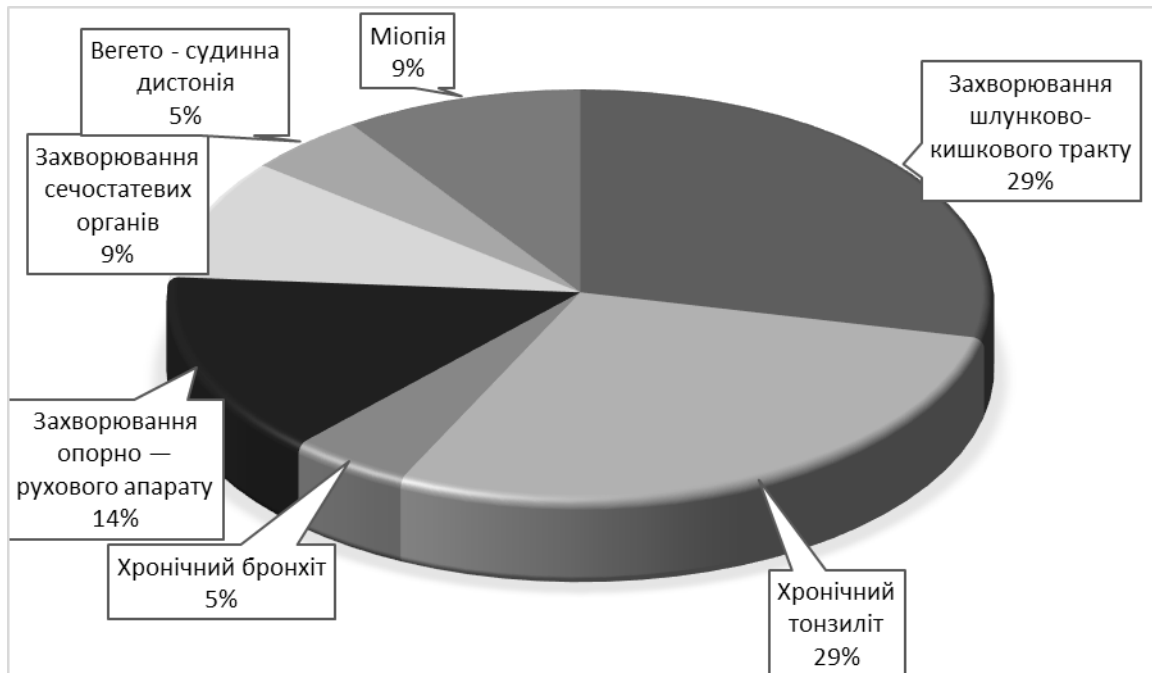


Рис. 2.3. Частота екстрагенітальної патології в пацієнок групи контролю, %

Гінекологічні захворювання в анамнезі виявлено у 24 (80%) жінок групи контролю. У структурі гінекологічної захворюваності переважали вагінальний кандидоз та бактеріальний вагіноз (рис. 2.4), з приводу яких пацієнтки неодноразово отримували лікування.

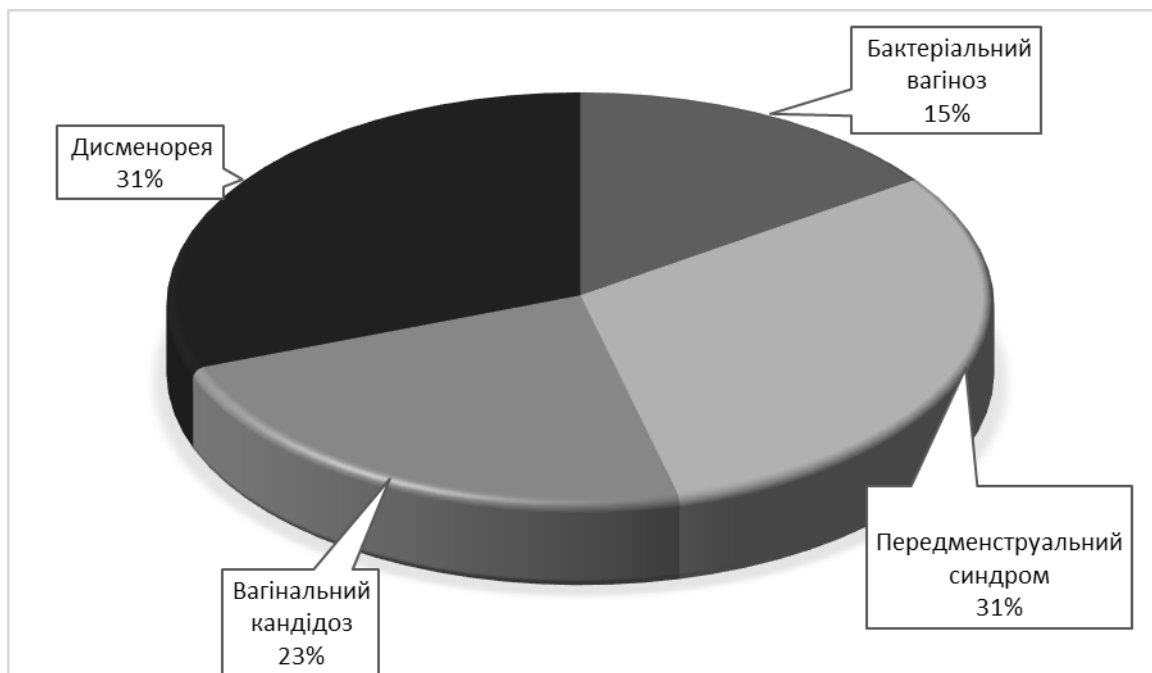


Рис. 2.4. Частота гінекологічних захворювань у пацієнок групи контролю, %

Дуже поширеною проблемою виявились також дисменорея та передменструальний синдром, які значно погіршували якість життя жінок групи контролю.

Вік менархе в жінок групи контролю коливався від 11 до 15 років і становив у середньому  $12,3 \pm 1,3$  року. Регулярний менструальний цикл встановився відразу у 18 жінок (60%); у 9 (30%) – впродовж 6 місяців; у 2 (6,7%) – впродовж 1 року, у 1 (3,3%) – через 3 роки. До моменту початку контрацепції регулярний менструальний цикл відзначався в усіх пацієнток. У 27 (90%) пацієнток тривалість менструального циклу становила 24–31 день; у 3 (10%) жінок – від 32 до 35 днів. Середня тривалість менструального циклу, що передував призначенню контрацепції, становила  $28,3 \pm 2,6$  дня.

Практично в усіх спостережуваних пацієнток групи контролю менструації тривали від 3 до 7 днів. Середня тривалість менструальної кровотечі –  $4,8 \pm 1,2$  дня. У 12 (40%) пацієнток зафіксовано дисменорею.

За 7–10 днів до початку передбачуваної менструації у 12 (40%) відзначалися психоемоційні й соматичні симптоми передменструального синдрому у вигляді нагрубання молочних залоз, метеоризму, зміни настрою різної інтенсивності, підвищення апетиту.

Вік початку статевого життя коливався від 16 до 24 років і в середньому становив  $18,1 \pm 1,7$  року.

До моменту початку обстеження всі жінки групи порівняння вели регулярне статеве життя; 18 пацієнток (60%) мали в анамнезі вагітності, які закінчилися пологами – 15 жінок (50%) або штучним абортom – 3 (10%); 12 (40%) жінок не мали в анамнезі вагітностей, і всі жінки в найближчі 12 місяців не планували вагітності.

До початку спостереження всі включені в дослідження жінки групи порівняння використовували різні методи контрацепції. При аналізі контрацептивного анамнезу виявлено такі дані: ВМС використали 3 жінок (10%), бар'єрний метод контрацепції – 18 (60%), перерваний статевий акт – 9 (30%). Причому необхідно наголосити, що 18 (60%) жінок групи контролю

упродовж усього статевого життя користувалася декількома методами оберігання від небажаної вагітності та жоден засіб не вважали ідеальним.

При огляді й пальпації молочних залоз у жінок групи контролю патологічних змін не було виявлено. Показники артеріального тиску перебували в межах фізіологічної норми в усіх жінок групи контролю й не перевищували 120 мм рт. ст. для систолічного тиску і 80 мм рт. ст. – для діастолічного. За даними терапевтичного обстеження всі пацієнтки групи порівняння до моменту початку дослідження були практично здорові.

При огляді зовнішніх статевих органів у жінок групи порівняння патологічних змін виявлено не було.

Можна зробити висновок що всі пацієнтки з надлишковою масою тіла, які використовували гормональну контрацепцію, цілком порівнянні за віком, антропометричними даними, характером менструальної функції, станом здоров'я, частотою екстрагенітальної й гінекологічної патології з пацієнтками групи порівняння.

## **2.2. Методи дослідження**

Обстеження пацієнток розпочинали з вивчення анамнезу. На кожен з них заповнювали спеціально розроблену “Карту обстеження пацієнтки”, де реєстрували відомості про перенесені захворювання (дитячі інфекції, хронічні, загальні й гінекологічні захворювання, оперативні втручання тощо), спадковий чинник. З'ясовували особливості становлення й характер менструальної та генеративної функцій, дані про перебіг попередніх вагітностей, пологів, післяпологового періоду, наявність штучних і мимовільних абортів, перебіг післяабортного періоду. Вивчали анамнез динаміки маси тіла, починаючи з раннього дитячого віку, зокрема застосування дієт, лікарських засобів, що впливають на масу тіла. Особливу увагу приділяли характеру контрацепції, застосовуваної раніше, ефективності, прийнятності, наявності або відсутності побічних реакцій, ускладнень при застосуванні того або іншого методу

контрацепції, а також можливим причинам відмови від нього. Анкета також включала запитання, що стосуються соціально-демографічного становища.

Загальний огляд проводили за загальноприйнятою схемою, роблячи акцент на можливих симптомах ендокринної патології. Звертали увагу на конституціональні особливості, статуру, розвиток підшкірно-жирової клітковини, особливості розподілу жирової тканини. Гінекологічне дослідження робили за загальноприйнятою схемою, згідно із затвердженими клінічними протоколами.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили в першій фазі менструального циклу на апараті “LOGIQ”(США) з використанням трансабдомінального й ендовагінального конвексних датчиків у робочому діапазоні частот ультразвукової системи від 1 до 16 МГц залежно від приєднаного зонду.

### **2.2.1 Розширена кольпоскопія та цитологічне дослідження**

У момент звернення потім через 3 та через 6 місяців після початку дослідження всім пацієнткам проводили розширену кольпоскопію з обробкою шийки матки 3%-вим розчином оцтової кислоти й розчином Люголя (проба Шиллера). Кольпоскопічне дослідження робили із застосуванням кольпоскопа МК 300 (Україна). Розширена кольпоскопія надає змогу виявити та конкретизувати зміни епітелію шийки матки, трактування яких при звичайному візуальному спостереженні або ускладнено, або зовсім неможливо. Завданнями кольпоскопії були:

- оцінювання стану епітелію шийки матки й піхви;
- виявлення локалізації та меж ураження;
- диференціювання доброякісних змін від підозрілих щодо злоякісності;
- здійснення прицільного взяття цитологічних мазків.

Звертали увагу на колір епітелію, стан судинного малюнка поверхню епітелію, локалізацію й характер стику епітеліїв, наявність і форму залоз,

реакцію на розчин оцтової кислоти, реакцію на розчин Люголя, характер меж утворень.

Проба з оцтовою кислотою заснована на обробці епітелію шийки матки 3%-вим її розчином. У результаті дії кислоти відбувається короточасний набряк тканини, набрякання клітин, скорочення підепітеліальних судин і анемізація тканин, що кольпоскопічно виявляється зміною кольору. Проба надає змогу, по-перше, чітко диференціювати багат шаровий плоский епітелій (БПЕ) від циліндричного (ЦЕ); по-друге, незначні зміни БПЕ виявляються у вигляді побіління різної інтенсивності. Нормальні судини при обробці їх оцтовою кислотою, як правило, короточасно зникають, атипії не змінюються.

Під дією розчину Люголя зрілі клітини поверхневого шару БПЕ, багаті на глікоген, забарвлюються в темно-коричневий колір. Циліндричний, метапластичний, атрофічний епітелій і ділянки запалення забарвлюються слабо, контури їх при цьому нечіткі. Різко обмежені зони йод-негативного епітелію є підозрілими на атипію й вимагають подальшого обстеження або ретельного спостереження.

Під час кольпоскопії всім пацієнткам проведено прицільне взяття цитологічних мазків. Препарати забарвлювали за методом Папаніколау.

Опис клітинного складу був класифікований за Папаніколау на п'ять основних груп:

I. Нормальна цитологічна картина – нормальний багат шаровий плоский епітелій + парабазальні клітини.

II. Зміна морфології клітин, зумовлена запальним процесом – крім нормального епітелію, зустрічаються лейкоцити в помірній кількості.

III. Виявляються одиничні клітини з аномалією ядер або цитоплазми – разом з клітинами багат шарового плоского епітелію зустрічаються метапластичні клітини.

IV. Є окремі клітини з явними ознаками злоякісності – комплекси клітин з дискаріозом різної міри вираженості.

V. Велике число атипичних клітин, коли діагноз не викликає сумнівів.



### 2.2.2. Антропометричне обстеження

Зріст вимірювали за допомогою вертикального вимірювального стовпа (ростомір) у положенні стоячи, без взуття. Вимір проводили з точністю до 0,5 см.

Для вимірювання маси тіла використано вивірені важільні медичні ваги, що пройшли методологічний контроль і встановлені на жорсткій підлозі. Вагу реєстрували з точністю до 200 г.

Після вимірювання зросту та маси тіла визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{В} / \text{р}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Індекс 18,5–24,9 відповідав нормі; 25,0–29,9 – надмірній масі тіла; 30,0–34,9 – ожирінню I ст.; 35,0–39,9 – ожирінню II ст., 40 і > – ожирінню III ст. [168].

Об'єм талії та об'єм стегон визначали в сантиметрах за допомогою вимірювальної стрічки в положенні стоячи.

### 2.2.3 Дослідження якості життя

Якість життя (ЯЖ) досліджували згідно з опитувальником “SF-36 HEALTH STATUS SURVEY”

Опитувальник містить 11 розділів, результати подаються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, складеним так, що вища оцінка вказує на кращу ЯЖ. Кількісно оцінюються такі показники:

1. General Health (GH) – загальний стан здоров'я – оцінка хворим свого стану здоров'я зараз і перспектив лікування.

2. Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування, що відображає міру, якою здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, піднімання сходами, перенесення важкого тощо).

3. Role – Physical (RP) – вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності).

4. Role – Emotional (RE) – вплив емоційного стану на рольове функціонування, передбачає оцінювання міри, якою емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання тощо).

5. Social Functioning (SF) – соціальне функціонування, визначається мірою, якою фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

6. Bodily Pain (BP) – інтенсивність болю і його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи хатню роботу та у дворі.

7. Vitality (VT) – життєздатність (має на увазі відчуття себе сповненим сил і енергії або, навпаки, знесиленим).

8. Mental Health (MH) – самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

Цей опитувальник містить запитання, що стосуються поглядів пацієнтів на своє здоров'я. Надана інформація допомагає стежити за тим, як пацієнти себе почувають і наскільки добре виконують своє звичайне навантаження. Пацієнту пропонують дати відповідь на кожне запитання, позначаючи вибрану відповідь так, як це вказано. Якщо пацієнт не впевнений у тому, як відповісти на запитання, йому потрібно обрати таку відповідь, яка найточніше відбиває його думку.

1. В цілому Ви оцінили б стан Вашого здоров'я як:

| (обведіть одну цифру) |   |
|-----------------------|---|
| Відмінне              | 1 |
| Дуже гарне            | 2 |
| Гарне                 | 3 |
| Посереднє             | 4 |
| Погане                | 5 |

2. Як би Ви в цілому оцінили своє здоров'я зараз порівняно з тим, що було рік тому?

| (обведіть одну цифру)            |   |
|----------------------------------|---|
| Значно краще, ніж рік тому       | 1 |
| Дещо краще, ніж рік тому         | 2 |
| Приблизно таке саме, як рік тому | 3 |
| Дещо гірше, ніж рік тому         | 4 |
| Набагато гірше, ніж рік тому     | 5 |

Наступні запитання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтеся впродовж свого звичайного дня.

3. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я нині у виконанні перелічених нижче фізичних навантажень? Якщо так, то якою мірою?

| (обведіть одну цифру в кожному рядку)  |                        |                       |                          |
|--|------------------------|-----------------------|--------------------------|
|  | Так, значно<br>обмежує | Так, трохи<br>обмежує | Ні, зовсім<br>не обмежує |
| а. Важкі фізичні навантаження, такі як біг, підняття тяжкості, заняття силовими видами спорту              | 1                      | 2                     | 3                        |
| б. Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пирососом, збирати гриби або ягоди | 1                      | 2                     | 3                        |
| в. Підняти або нести сумку з продуктами  | 1                      | 2                     | 3                        |
| г. Піднятися пішки сходами на декілька прольотів   | 1                      | 2                     | 3                        |
| д. Піднятися пішки сходами на один проліт  | 1                      | 2                     | 3                        |
| е. Нахилитися, встати на коліна, сісти навпочіпки  | 1                      | 2                     | 3                        |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| ж. Пройти відстань більше ніж один кілометр | 1 | 2 | 3 |
| з. Пройти відстань у декілька кварталів     | 1 | 2 | 3 |
| і. Пройти відстань в один квартал           | 1 | 2 | 3 |
| к. Самостійно вимитися, одягнутися          | 1 | 2 | 3 |

4. Чи траплялося за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав утруднення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого

| (обведіть одну цифру в кожному рядку)  |     |    |
|--|-----|----|
|  | ТАК | НІ |
| а. Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи                    | 1   | 2  |
| б. Виконали менше, ніж хотіли  | 1   | 2  |
| в. Ви були обмежені у виконанні якого-небудь певного виду роботи або іншої діяльності              | 1   | 2  |
| г. Були труднощі при виконанні роботи або інших справ (наприклад, вони зажадали додаткових зусиль) | 1   | 2  |

5. Чи траплялося за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав ускладнення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого

| (обведіть одну цифру в кожному рядку)   |     |    |
|---|-----|----|
|   | ТАК | НІ |
| а. Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи | 1   | 2  |
| б. Виконали менше, ніж хотіли   | 1   | 2  |
| в. Виконували свою роботу або інші справи не так охайно, як завжди              | 1   | 2  |

6. Наскільки Ваш фізичний або емоційний стан впродовж останніх 4 тижнів заважав проводити час із сім'єю, друзями, сусідами або в колективі?

| (обведіть одну цифру) |   |
|-----------------------|---|
| Зовсім не заважало    | 1 |
| Трохи                 | 2 |
| Помірно               | 3 |
| Сильно                | 4 |
| Дуже сильно           | 5 |

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні?

| (обведіть одну цифру) |   |
|-----------------------|---|
| Зовсім не відчувала   | 1 |
| Дуже слабку           | 2 |
| Слабку                | 3 |
| Помірну               | 4 |
| Сильну                | 5 |
| Дуже сильну           | 6 |

8. Якою мірою біль упродовж останніх 4 тижнів заважав Вам займатися Вашою нормальною роботою (включаючи хатню роботу й у дворі)?

| (обведіть одну цифру) |   |
|-----------------------|---|
| Зовсім не заважала    | 1 |
| Трохи                 | 2 |
| Помірно               | 3 |
| Сильно                | 4 |
| Дуже сильно           | 5 |

Наступні запитання стосуються того, як Ви себе почували і яким був Ваш настрій упродовж останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне запитання дайте одну відповідь, яка найбільш відповідає Вашим відчуттям.

## 9. Як часто впродовж останніх 4 тижнів...

| (обведіть одну цифру в кожному рядку)                                      |           |                     |       |       |       |              |
|--|-----------|---------------------|-------|-------|-------|--------------|
|  | Увесь час | Велику частину часу | Часто | Іноді | Рідко | Жодного разу |
| а. Ви почували себе бадьорою?  | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| б. Ви сильно нервували?  | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| в. Ви відчували себе такою пригніченою, що ніщо не могло Вас підбадьорити? | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| г. Ви відчували себе спокійною й умиротвореною?                            | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| д. Ви почували себе сповненою сил і енергії?                               | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| е. Ви почували занепад духу, сум?  | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| ж. Ви почували себе змученою?  | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| з. Ви почували себе щасливою?  | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |
| і. Ви почували себе втомленою?   | 1         | 2                   | 3     | 4     | 5     | 6            |

10. Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів тощо)?

| (обведіть одну цифру) |   |
|-----------------------|---|
| Увесь час             | 1 |
| Велику частину часу   | 2 |
| Іноді                 | 3 |
| Рідко                 | 4 |
| Жодного разу          | 5 |

11. Наскільки правильним або неправильним щодо Вас є кожне з наведених тверджень?

| (обведіть одну цифру в кожному рядку)                     |                          |                          |            |                            |                            |
|---|--------------------------|--------------------------|------------|----------------------------|----------------------------|
|   | Безперечно,<br>правильно | В основному<br>правильно | Не<br>знаю | В основному<br>неправильно | Безперечно,<br>неправильно |
| а. Мені здається, що я більше схильна до хвороб, ніж інші | 1                        | 2                        | 3          | 4                          | 5                          |
| б. Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих   | 1                        | 2                        | 3          | 4                          | 5                          |
| в. Я чекаю, що моє здоров'я погіршає                      | 1                        | 2                        | 3          | 4                          | 5                          |
| г. У мене відмінне здоров'я                               | 1                        | 3                        | 3          | 4                          | 5                          |

Результати подано у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, складеними так, що вища оцінка вказує на вищий рівень ЯЖ (Додаток Б).

#### **2.2.4. Визначення рівня змісту ліпідів, вуглеводів та гормонів сироватки крові**

Дослідження ліпідів, вуглеводів та гормонів сироватки крові проведено в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов, а також у лабораторії Запорізького центру реабілітації репродуктивної функції сім'ї (завідуюча – д.мед.н., професор Н. В. Авраменко).

Для аналізу використано стерильні системи “Vacutainers Systems” виробництва фірми “Becton Dickinson and Company”.

Ліпіди, вуглеводи та гормони сироватки крові визначали до початку, через 3 і через 6 місяців проведення дослідження.

Забір венозної крові для всіх біохімічних досліджень робили шляхом венепункції натщесерце, через 12–14 годин після останнього прийому їжі й не раніше ніж через 3 дні після прийому алкоголю. Сироватку крові відокремлювали шляхом центрифугування впродовж першої години після взяття крові. Вміст ліпідів, вуглеводів та гормонів крові в сироватці крові визначали на автоаналізаторі “BTS-350” (Іспанія) та “Sunrise” (Австрія) за допомогою реактивів “Biosystems” (Іспанія) та “DRG” (Німеччина).

При визначенні рівня фібриногену, показників протромбінового та тромбінового часу, протромбінового індексу, активованого часткового тромбінового часу використовували венозну кров натщесерце із застосуванням пробірки: вакутайнер із натрієм цитратом (співвідношення кров – антикоагулянт 1:9). Для збереження стабільності проби дотримано умови обробки: тиск, що створювався джгутом, мав бути в діапазоні між значеннями систолічного й діастолічного тисків, що не перевищують одну хвилину. Отриманий зразок центрифугували 15 хв. при 2500 обертів за хвилину. Відокремлена плазма вважалася стабільною при кімнатній температурі впродовж 4 годин (через більше ніж 4 години починається процес інактивації чинників V і VIII). Плазма, що архівувалася, могла зберігатися при температурі –20°C упродовж 3 тижнів. Уникали дворазового розморожування й повторного заморожування.



Рівні інсуліну визначали за допомогою наборів для ІФА виробництва DRG, Німеччина, результати виражали в мкМО/мл. Референтними значеннями були показники від 2,6 до 24,9 мкМО/мл. Розрахунок індексу НОМА використано як непряму оцінку в методах розрахунку й для визначення інсулінорезистентності. Цей індекс розраховано математичним шляхом і за формулою:

$$\frac{[\text{Концентрація глюкози в крові (ммоль/л)}] \times [\text{Концентрація інсуліну в крові (мкЕД/л)}]}{22,5}.$$

Вважали, що просте визначення інсуліну не надає інформації про інсулінорезистентність, оскільки інсулін завжди повинен інтерпретуватися відносно концентрації глюкози.

З метою визначення характеристики ліпідного статусу й порушення обміну речовин, крім рівня холестерину, визначено його фракції: ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), – що відрізняються за складом і функціям. За доцільне вважали визначення холестерину в комплексі з тригліцеридами (ТГ). Референтними значеннями були:

– для холестерину: <5,2 ммоль/л – відсутність ризику; 5,2 – 7,8 ммоль/л – умовний ризик; >7,8 ммоль/л – високий ризик;

– для ХС ЛПВЩ: >1,68 ммоль/л – відсутність ризику; 1,15–1,68 ммоль/л – умовний ризик; <1,15 ммоль/л – високий ризик;

– для ХС ЛПНЩ: <2,59 ммоль/л – відсутність ризику; 2,59–4,12 ммоль/л – умовний ризик; >4,14 ммоль/л – високий ризик;

– для ХС ЛПДНЩ – 0,26–1,00 ммоль/л.

Надалі розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) або індекс атерогенності (ІА) – показник міри ризику розвитку атеросклерозу в людини. Визначається за кількістю в крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, загального холестерину (ЗХС):

$$Ka = (\text{холестерин ЛПНЩ} + \text{холестерин ЛПДНЩ}) / \text{холестерин ЛПВЩ}.$$

У нормі показник становить до 3,0 од. Перевищення свідчить про підвищений ризик розвитку атеросклерозу.

### **2.2.5. Характеристика використаних препаратів для гормональної контрацепції**

Як гормональні контрацептиви використано зареєстровані в Україні комбіновані монофазні естроген-гестагенні препарати з оральним шляхом ведення: “Мерсилон” (“Органон”, Нідерланди), “Джаз” (“Баєр”, Німеччина) та інтравагінальна естроген-гестагенна система “НоваРинг” (“Органон”, Нідерланди).

Препарати характеризуються загальним естрогенним компонентом (етинілестрадіол), але відрізняються вмістом гестагенного компонента: препарат “Мерсилон” належить до мікродозованих КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу і 150 мкг дезогестрелу в 1 таблетці; “Джаз” – до мікродозованих КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу і 30 мкг дроспиренону; система “НоваРинг” містить 2,7 мг етинілестрадіолу та 11,7 мг етоногестрелу й розрахована на 21 день використання.

КОК “Мерсилон” призначали за загальноприйнятою циклічною 21-денною схемою: з першого дня менструального циклу по 1 таблетці 1 раз на день, переважно вечірньої пори, в один і той самий час упродовж 21 дня з подальшою 7-денною перервою. КОК “Джаз” призначали за 24-денною схемою: з першого дня менструального циклу по 1 таблетці 1 раз на день, переважно вечірньої пори, в один і той самий час упродовж 24 дня з подальшою 4-денною перервою. “НоваРинг” вводили інтравагінально в перший день менструального циклу на 21 день з подальшою 7-денною перервою. Тривалість дослідження за прийомом контрацептивних засобів становила 6 місяців.

### 2.3. Статистичні методи обробки отриманих даних

Дані статистично опрацьовували в програмі “Statistica 6.0 for Windows” (№ ліцензії AXXR712D833214FAN5). Окремі статистичні процедури та алгоритми реалізовано у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах.

Нормальність розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W). Відповідно до розподілу даних, використовували непараметричні або параметричні методи статистичної обробки цифрового масиву.

Отримані дані подано у вигляді середньої та стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення ( $M \pm m$ ). Для перевірки статистичної гіпотези про те, що досліджувані групи належать до різних генеральних сукупностей, використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу, відкидаючи нульову гіпотезу про відсутність розбіжності вибіркової сукупності при  $p < 0,05$ , порівнюючи обчислену величину F-критерію з критичною, для подальшого попарного порівняння груп використовували критерій Dann. При ненормальному розподілі використовували Mann-Whitney або Kruskal.

У динаміці лікування проводили порівняння показників за допомогою критерію Wilcoxon.

Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників, проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з аналізом таблиць спряженості. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості й процентів.

Оцінювання ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції R. Spearman (R), залежно від характеру розподілу змінних. Достовірність коефіцієнтів кореляції оцінювали, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції й ступенів свободи).

Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## АНАЛІЗ ВПЛИВУ РІЗНИХ ЗАСОБІВ КОНТРАЦЕПЦІЇ НА СТАН ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ

Стан епітелію шийки матки оцінювали за результатами комплексного кольпоскопічного дослідження в усіх групах жінок до початку дослідження, через 3 та через 6 місяців. За даними анамнезу встановлено, що у 12 (40%) пацієнток I групи до початку застосування гормональної контрацепції були різні захворювання шийки матки, з приводу яких 6 (20%) жінок пройшли лікування.

Під час візуального огляду у 27 (90%) пацієнток шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, у 3 (10%) випадках зафіксовано гіпертрофію та деформацію шийки матки внаслідок розривів у пологах.

Кольпоскопічне дослідження до початку застосування гормональної контрацепції в жінок I групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієнток, у решти 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багат шаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) при кольпоскопічному дослідженні стик багат шарового плоского й циліндричного епітеліїв (так звана перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована в 3 (10%) жінок. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. Для нормальної зони трансформації властива наявність метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, острівцями циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок I групи перед застосуванням гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів. У мазках з ендцервіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу й одиничних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ендцервіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявлялися комплекси ендцервікальних і метапластичних клітин.

Через 3 місяці використання інтравагінального гормонального кільця при візуальному огляді у 27 (90%) пацієток шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, у 3 (10%) випадках виявлено гіпертрофію та деформацію шийки матки внаслідок розривів у пологах.

Кольпоскопічне дослідження через 3 місяці застосування гормональної контрацепції в жінок I групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієток, у решти 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского й циліндричного епітеліїв (так звана перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована в 3 (10%) жінок. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. У нормальній зоні трансформації наявні метапластичний епітелій різної міри зрілості, відкриті й закриті залози, острівці циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок I групи через 3 місяці застосування гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів. У мазках з ендocerвіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу й одиничних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ендocerвіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявлено комплекси ендocerвікальних і метапластичних клітин. Серед жінок I групи 2 жінки припинили використання гормональної контрацепції через зміну репродуктивних планів до завершення третього місяця дослідження.

Через 3 місяці застосування інтравагінального кільця підвищення кількості вагінальних виділень було одним з найчастіших симптомів, воно спостерігалось з 1–2-го циклів використання вагінального кільця у 4 (14,3%) жінок I групи. У динаміці контрацепції після 3 місяців виявлено тенденцію до послаблення вказаного симптому у 2 (7,1%) жінок. Дані лабораторних

досліджень у жінок з підвищенням вагінального секрету не відрізнялися від таких у жінок без цього симптому. При дослідженні бактеріоскопії в мазках на тлі клітин вагінального епітелію поверхневих шарів зустрічалися одиничні лейкоцити в полі зору. У усіх препаратах визначалися лактобацили в помірній або великій кількості. У 1 (3,5%) випадків відзначалися одиничні грампозитивні коки. За результатами культурального дослідження в усіх випадках переважало зростання лактобацил у помірній або великій кількості.

В усіх жінок з ектопією шийки матки під час використання інтравагінального гормонального контрацептиву спостерігалось виражене підвищення кількості вагінального секрету. При розширеній кольпоскопії в процесі контрацепції в усіх цих жінок виявлено ектопію із зоною трансформації. Посилення секреції слизу спостерігалось в усіх випадках, що, можливо, пов'язане з впливом естрогенного компонента вагінального кільця на високий циліндричний епітелій шийки матки.

Пацієнтки найчастіше вказували на підвищення секреції вагінальних виділень при використанні кільця. Ніяких особливостей при обстеженні, зокрема лабораторному, крім наявності ектопії шийки матки, що приводить до появи цього симптому, виявлено не було.

Через 6 місяців використання інтравагінального гормонального контрацептиву при візуальному огляді у 27 (90%) пацієнток шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, у 3 (10%) випадках виявлено гіпертрофію та деформацію шийки матки внаслідок розривів у пологах.

Розширену кольпоскопію проведено за загальноприйнятою методикою, при цьому намічали ділянки шийки матки для прицільного цитологічного дослідження.

Кольпоскопічне дослідження через 6 місяців гормональної контрацепції в жінок I групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієнток, у інших 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багат шаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) при кольпоскопічному дослідженні стик багат шарового плоского й циліндричного епітеліїв (так звана

перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована в 3 (10%) жінок. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. У нормальній зоні трансформації виявлено наявність метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, островців циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок I групи через 6 місяців гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого й проміжного типів. У мазках з ендocerвіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу та одиничних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ендocerвіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах зафіксовано комплекси ендocerвікальних і метапластичних клітин.

Нами не були виявлені відмінності в кількості виділень, лейкоцитів у мазках порівняно з початковими даними. Результати дослідження надають змогу з достатньою часткою впевненості стверджувати, що підвищення секреції



вагінальних виділень на тлі застосування вагінального кільця не є патологічним, а швидше за все пов'язано з місцевою абсорбцією естрогенного компонента вагінального кільця і його дією на епітелій екзо- та ендоцервіксу.

За даними розширеної кольпоскопії через 6 місяців контрацепції у 27 (96,5%) жінок не було виявлено жодних патологічних змін або негативної динаміки в кольпоскопічних картинах порівняно з початковими. В 1 (3,5%) пацієнтки зафіксовано ознаки екзо- та ендоцервіциту. При розширеній кольпоскопії відзначалися набряк і гіперемія слизової оболонки піхви та шийки матки. Ділянки циліндричного епітелію, розташовані циркулярно навколо зовнішнього зіву, легко травмувалися ватним тампоном. При обробці розчином 3%-вої оцтової кислоти циркулярно навколо зовнішнього зіву визначалися зона трансформації, відкриті й закриті залози. При проведенні проби Шиллера поверхня шийки матки забарвлювалася нерівномірно за типом “манної крупи”.

Оцінка мікробіоценозу піхви на тлі вагінального кільця здійснювалася на основі бактеріоскопії вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, і культурального дослідження вагінального вмісту.

Як ми вже зазначали, у більшості пацієнток обстежуваної групи за даними об'єктивного і кольпоскопічного досліджень через 6 місяців контрацепції не було виявлено жодних ознак запального процесу. При дослідженні бактеріоскопії в мазках на тлі клітин вагінального епітелію поверхневих шарів зустрічалися одиничні лейкоцити в полі зору. В усіх препаратах визначалися лактобацили в помірній або великій кількості. У деяких випадках виявлено одиничні грампозитивні коки. За результатами культурального дослідження в усіх випадках переважало зростання лактобацил у помірній або великій кількості. Таким чином, у 80% пацієнток видовий склад вагінальної мікрофлори відповідав нормоценозу.

При дослідженні бактеріоскопії в процесі використання вагінального кільця через 6 місяців тільки у 4 (11,2)% жінок був виявлений вагінальний кандидоз. У мазках, забарвлених за Грамом, переважали дріжджові клітини на

тлі невеликого числа лактобацил і лейкоцитів 10–15 у полі зору. При бактеріологічному дослідженні виявлено зростання *Candida albicans* у великій кількості. В 1 (2,8%) жінки при мікроскопії вагінальних мазків був виявлений бактеріальний вагіноз. У мазках серед клітин вагінального епітелію визначалися “ключові” клітини у великій кількості, спостерігалася відсутність лейкоцитарної реакції, а також наявність поодиноких лактобацил у мазках.

При вивченні цитологічних мазків, узятих з поверхні шийки матки через 6 місяців гормональної контрацепції в жінок I групи, у пацієток з кольпоскопічними ознаками запалення на тлі ектопії шийки матки й зони трансформації в мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію і їх комплекси.

Привертає увагу те, що частина клітинних елементів плоского епітелію була з дистрофічними змінами або каріопікнозом. В одному препараті визначалися “ключові” клітини.

Мазки з ендцервіксу були представлені окремими клітинами й комплексами клітин високого циліндричного епітелію ендцервікального типу з дистрофічними змінами та вакуолізацією цитоплазми деяких клітинних елементів. Привертає увагу велика кількість слизу в препаратах, а також наявність одиничних еритроцитів і лейкоцитів у великій кількості.

Необхідно підкреслити, що в жодному випадку в цитологічних мазках з шийки матки не було виявлено клітин атипії.

У пацієток I групи через 6 місяців використання гормональної контрацепції, у яких, за даними об’єктивного і кольпоскопічного дослідження, не спостерігалася ознак запального процесу, при цитологічному дослідженні мазків не було виявлено жодних патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки ( $p > 0,05$ ). Проте, варто відзначити наявність у мазках з екзо- та ендцервіксу клітини плоского епітелію поверхневого й проміжного

типів і велику кількість метапластичних клітин, а також одиничних клітин плоского епітелію з явищами цитолізу на тлі великої кількості слизу.

У жодному випадку не виявлено атипії змінених клітин.

У пацієток, у яких, за даними кольпоскопічного дослідження, не спостерігалося ознак запального процесу, у цитологічних мазках не було виявлено жодних патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки.

Варто зауважити, що в жінок із сухістю піхви підвищення кількості вагінального секрету поліпшило сексуальне життя.

За даними анамнезу встановлено, що в 15 (50%) пацієток II групи до початку використання гормональної контрацепції були різні захворювання шийки матки, з приводу яких 12 (40%) жінкам проводилося лікування.

При візуальному огляді у 27 (90%) пацієток шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, у 3 (10%) випадках виявлено післяпологову гіпертрофію.

Розширену кольпоскопію проведено за загальноприйнятою методикою, при цьому намічалися ділянки шийки матки для прицільного цитологічного дослідження.

Кольпоскопічне дослідження виявило наявність ектопії шийки матки із зоною трансформації у 12 (40%) пацієток, в інших 18 (60%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 15 (50%) пацієток при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского й циліндричного епітеліїв (так звана перехідна зона) знаходилася на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Ектопія шийки матки різних розмірів у поєднанні із зоною трансформації була діагностована у 12 (40%) жінок II групи до початку використання гормональної контрацепції. При кольпоскопічному дослідженні вона

характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. Нормальна зона трансформації характеризувалася наявністю метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, острівців циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок II групи до початку використання гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого й проміжного типів. У мазках з ендocerвіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу та одиничних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ендocerвіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявлено комплекси ендocerвікальних і метапластичних клітин.

За даними розширеної кольпоскопії, через 3 місяці використання гормональної контрацепції в жінок II групи не зафіксовано жодних патологічних змін або негативної динаміки в кольпоскопічних картинах порівняно з початковими. У 9 (30%) пацієнток виявлено ознаки екзо- і ендocerвіциту, зокрема у 6 (20%) пацієнток з раніше діагностованою ектопією шийки матки й зоною трансформації й у 3 (10%) з початково незміненою шийкою матки. При розширеній кольпоскопії відзначалися набряк і гіперемія слизової оболонки піхви й шийки матки. Ділянки циліндричного епітелію, розташовані циркулярно навколо зовнішнього зіву, легко травмувалися ватним

тампоном. При обробці розчином 3%-вої оцтової кислоти циркулярно навколо зовнішнього зіву визначалася зона трансформації, відкриті й закриті залози. При проведенні проби Шиллера поверхня шийки матки забарвлювалася нерівномірно за типом “манної крупи”.

За даними розширеної кольпоскопії, через 6 місяців гормональної контрацепції в жінок II групи не було виявлено жодних патологічних змін або негативної динаміки в кольпоскопічних картинах порівняно з початковими. У 3 (10%) пацієток виявлено ознаки екзо- і ендocerвіциту, зокрема 2 (6,6%) пацієток з раніше діагностованою ектопією шийки матки й зоною трансформації та 1 (3,3%) пацієтки з початково незміненою шийкою матки. При розширеній кольпоскопії відзначалися набряк і гіперемія слизової оболонки піхви та шийки матки. Ділянки циліндричного епітелію, розташовані циркулярно навколо зовнішнього зіву, легко травмувалися ватним тампоном. При обробці розчином 3%-вої оцтової кислоти циркулярно навколо зовнішнього зіву визначалася зона трансформації, відкриті й закриті залози. При проведенні проби Шиллера поверхня шийки матки забарвлювалася нерівномірно за типом “манної крупи”.

Оцінювання мікробіоценозу піхви в жінок II групи до та під час застосування гормональної контрацепції здійснено на основі бактеріоскопії вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, і культурального дослідження вагінального вмісту.

Як ми вже зазначали, у більшості пацієток обстежуваної групи через 3 місяці гормональної контрацепції, за даними об’єктивного і кольпоскопічного дослідження, не було виявлено жодних ознак запального процесу. При дослідженні бактеріоскопії в мазках на тлі клітин вагінального епітелію поверхневих шарів зустрічалися одиничні лейкоцити в полі зору. В усіх препаратах визначалися лактобацили в помірній або великій кількості. У деяких випадках були одиничні грампозитивні коки. За результатами культурального дослідження, в усіх випадках переважало зростання лактобацил

у помірній або великій кількості. Таким чином, у 24 (80%) пацієток видовий склад вагінальної мікрофлори відповідав нормоценозу.

При дослідженні бактеріоскопії в процесі використання гормональної контрацепції у жінок II групи через 3 місяці тільки у 3 (10%) жінок був виявлений вагінальний кандидоз. У мазках, забарвлених за Грамом, переважали дріжджові клітини на тлі невеликого числа лактобацил і лейкоцитів 20–25 у полі зору.

При бактеріологічному дослідженні було виявлено зростання *Candida albicans* у великій кількості. У 2 (6,6%) жінок при мікроскопії вагінальних мазків був виявлений бактеріальний вагіноз. У мазках серед клітин вагінального епітелію визначалися “ключові” клітини у великій кількості, спостерігалася відсутність лейкоцитарної реакції, а також наявність одиничних лактобацил у мазках. В 1 (3,3%) жінки був діагностований неспецифічний вагініт, який характеризувався наявністю великого числа лейкоцитів 20–25 у полі зору, невеликої кількості лактобацил серед грампозитивних коків. При культуральному дослідженні спостерігалася зростання епідермального стафілокока.

Таким чином, до кінця 3 місяця гормональної контрацепції в жінок II групи у 24 (80%) пацієток видовий склад мікрофлори піхви відповідав нормоценозу ( $p < 0,05$  порівняно з початковими даними). За результатами мікроскопічного й культурального дослідження, через 6 місяців застосування гормонального контрацептиву серед жінок II групи в 1 (3,3%) пацієтки був діагностований бактерійний вагіноз: у мазках серед клітин вагінального епітелію визначалися велике число “ключових” клітин і масивна кількість мікроорганізмів, представлених морфотипом гарднерел, а при культуральному дослідженні в аеробних умовах зростання мікроорганізмів не було виявлено.

У 2 (6,6%) пацієток був діагностований вагінальний кандидоз, що характеризувався наявністю великого числа дріжджових клітин на тлі одиничних лактобацил і помірно вираженої лейкоцитарної реакції – 20–30 у

полі зору. При культуральному дослідженні виявлено зростання дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans* у великій кількості.

В інших 27 (90%) пацієток видовий склад мікрофлори піхви відповідав нормоценозу.

При вивченні цитологічних мазків, узятих з поверхні шийки матки через 3 місяці контрацепції в жінок II групи, у яких, за даними об'єктивного й кольпоскопічного дослідження, не спостерігалось ознак запального процесу, не було виявлено яких-небудь патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки.

У цитологічних мазках, узятих через 3 місяці після початку прийому гормональної контрацепції в жінок II групи з області ектопії шийки матки й зони трансформації, у мазках з ектоцервіксу на тлі клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію та їх комплекси. Привертає увагу збільшення кількості метапластичних клітин порівняно з початковими даними. Мазки з ектоцервіксу були представлені окремими клітинами й комплексами клітин високого циліндричного епітелію ектоцервікального типу з дистрофічними змінами та вакуолізацією цитоплазми деяких клітинних елементів. Варто відзначити також велику кількість слизу в препаратах, а також наявність одиночних еритроцитів і лейкоцитів у невеликій кількості.

Необхідно підкреслити, що в жодному випадку в цитологічних мазках з шийки матки не було виявлено клітин атипії.

Через 6 місяців гормональної контрацепції у жінок другої групи у 2 (6,6%) пацієток з кольпоскопічними ознаками запалення в цитологічних мазках серед незмінених клітин багат шарового плоского епітелію визначалися клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію, а також їх комплекси. У деяких препаратах розташовувалися одиничні міцелії гриба. Мазки з ектоцервіксу були представлені окремими клітинами та комплексами клітин високого циліндричного епітелію. Привертала увагу велика кількість

слизу в препаратах, а також наявність одиночних еритроцитів і лейкоцитів у великій кількості. У жодному випадку не виявлено атипії змінених клітин.

У пацієток, у яких, за даними кольпоскопічного дослідження, не спостерігалося ознак запального процесу, у цитологічних мазках не було виявлено жодних патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки.

За даними анамнезу встановлено, що у 12 (40%) пацієток III групи до початку застосування гормональної контрацепції були різні захворювання шийки матки, з приводу яких 9 (30%) жінкам проведено лікування.

При візуальному огляді в 21 (70%) пацієток шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, в 9 (30%) випадках виявлено гіпертрофію та деформацію шийки матки внаслідок розривів у пологах.

Розширену кольпоскопію проведено за загальноприйнятою методикою, при цьому намічались ділянки шийки матки для прицільного цитологічного дослідження.

Кольпоскопічне дослідження до початку застосування гормональної контрацепції в жінок III групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієток, в інших 24 (80%) вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) пацієтки при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского й циліндричного епітеліїв (так звана перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована в 3 (10%) жінок. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. У нормальній зоні трансформації зафіксовано наявність метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих



залоз, острівців циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок III групи перед застосуванням гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів. У мазках з ендocerвіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу й одиничних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ендocerвіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявлено комплекси ендocerвікальних і метапластичних клітин.

Через 3 місяці використання гормонального контрацептиву в жінок III групи при візуальному огляді виявлено таке: у 21 (70%) пацієнтки шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, у 9 (30%) зафіксовано гіпертрофію та деформацію шийки матки внаслідок розривів у пологах.

Кольпоскопічне дослідження через 3 місяці застосування гормональної контрацепції в жінок III групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієнток, в інших 24 (80%) вагінальна частина шийки матки була вкрита багат шаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) при кольпоскопічному дослідженні стик багат шарового плоского й циліндричного епітелію (так звана перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована в 3 (10%) жінок. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. У нормальній зоні трансформації виявлено наявність метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, острівців циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок III групи через 3 місяці застосування гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів. У мазках з ендocerвіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу й одиничних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ендocerвіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендocerвікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявлено комплекси ендocerвікальних і метапластичних клітин.

Через 6 місяців використання гормонального контрацептиву в жінок III групи при візуальному огляді у 21 (70%) пацієнтки шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, в 9 (30%) випадках зафіксовано гіпертрофію та деформацію шийки матки внаслідок розривів у пологах.

Розширену кольпоскопію проведено за загальноприйнятою методикою, при цьому намічалися ділянки шийки матки для прицільного цитологічного дослідження.

Кольпоскопічне дослідження через 6 місяців гормональної контрацепції в жінок III групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієнток, в інших 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) пацієнтки при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского й циліндричного епітеліїв (так звана перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована в 3 (10%) жінок. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. Нормальна зона трансформації характеризувалася наявністю метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, острівців циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок III групи через 6 місяців гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого й проміжного типів. У мазках з ендцервіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу на тлі одиночних метапластичних клітин, слизу й одиночних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ендцервіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу,

окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявлено комплекси ендцервікальних і метапластичних клітин.

Нами не були виявлено відмінностей у кількості виділень, лейкоцитів у мазках порівняно з початковими даними. За даними розширеної кольпоскопії, через 6 місяців гормональної контрацепції в жінок III групи не було жодних патологічних змін або негативної динаміки в кольпоскопічних картинах порівняно з початковими. В 1 (5%) пацієнтки були зафіксовані ознаки екзо- та ендцервіциту. При розширеній кольпоскопії відзначалися набряк і гіперемія слизової оболонки піхви й шийки матки. Ділянки циліндричного епітелію, розташовані циркулярно навколо зовнішнього зіву, легко травмувалися ватним тампоном. При обробці розчином 3%-вої оцтової кислоти циркулярно навколо зовнішнього зіву визначалися зона трансформації, відкриті й закриті залози. При проведенні проби Шиллера поверхня шийки матки забарвлювалася нерівномірно за типом “манної крупи”.

Оцінювання мікробіоценозу піхви на тлі гормональної контрацепції в жінок III групи здійснено на основі бактеріоскопії вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, і культурального дослідження вагінального вмісту.

Як ми вже зауважували, у більшості пацієнток обстежуваної групи, за даними об'єктивного й кольпоскопічного дослідження, через 6 місяців контрацепції не було жодних ознак запального процесу. При дослідженні бактеріоскопії в мазках на тлі клітин вагінального епітелію поверхневих шарів зустрічалися одиночні лейкоцити в полі зору. В усіх препаратах визначалися лактобацили в помірній або великій кількості. У деяких випадках відзначалися одиночні грампозитивні коки. За результатами культурального дослідження, в усіх випадках переважало зростання лактобацил у помірній або великій кількості. Таким чином, у 80% пацієнток видовий склад вагінальної мікрофлори відповідав нормоценозу.

При дослідженні бактеріоскопії в процесі використання гормональної контрацепції у жінок III групи через 6 місяців тільки в 3 (10%) жінок виявлено вагінальний кандидоз. У мазках, забарвлених за Грамом, переважали дріжджові

клітини на тлі невеликого числа лактобацил і лейкоцитів 10–15 у полі зору. При бактеріологічному дослідженні зафіксовано зростання *Candida albicans* у великій кількості. В 1 (3%) жінки при мікроскопії вагінальних мазків виявлено бактеріальний вагіноз. У мазках серед клітин вагінального епітелію визначалися “ключові” клітини у великій кількості, спостерігалася відсутність лейкоцитарної реакції, а також наявність поодинокіх лактобацил у мазках.

При вивченні цитологічних мазків, узятих з поверхні шийки матки через 6 місяців гормональної контрацепції в жінок III групи, у пацієнок з кольпоскопічними ознаками запалення на тлі ектопії шийки матки й зони трансформації в мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію, їх комплекси.

Привертає увагу те, що частина клітинних елементів плоского епітелію була з дистрофічними змінами або каріопікнозом. В одному препараті визначено “ключові” клітини.

Мазки з ендцервіксу були представлені окремими клітинами й комплексами клітин високого циліндричного епітелію ендцервікального типу з дистрофічними змінами та вакуолізацією цитоплазми деяких клітинних елементів. Привертає увагу велика кількість слизу в препаратах, а також наявність одиничних еритроцитів і лейкоцитів у великій кількості.

Необхідно підкреслити, що в жодному випадку в цитологічних мазках з шийки матки не виявлено клітин атипії.

У пацієнок III групи, у яких за даними об’єктивного й кольпоскопічного дослідження не спостерігалася ознак запального процесу, через 6 місяців використання гормональної контрацепції при цитологічному дослідженні мазків не виявлено жодних патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки. У жодному випадку не виявлено атипії змінених клітин.

За даними анамнезу встановлено, що у 15 (50%) пацієнок групи порівняння до початку дослідження були різні захворювання шийки матки, з приводу яких 12 (40%) жінкам проведено лікування.

При візуальному огляді у 27 (90%) пацієнок шийка матки мала циліндричну форму й нормальні розміри, в 3 (10%) випадках зафіксовано післяпологову гіпертрофію.

Розширену кольпоскопію в жінок групи порівняння проведено за загальноприйнятою методикою, при цьому намічались ділянки шийки матки для прицільного цитологічного дослідження.

Кольпоскопічне дослідження виявило наявність ектопії шийки матки із зоною трансформації в 9 (30%) пацієнок, а в 21 (70%) вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 15 (50%) пацієнок при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского й циліндричного епітеліїв (так звана перехідна зона) знаходилася на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначалося короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася в темно-коричневий колір.

Ектопія шийки матки різних розмірів у поєднанні із зоною трансформації була діагностована у 9 (30%) жінок групи порівняння до початку дослідження. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. Нормальна зона трансформації характеризувалася наявністю метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, острівців циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок групи порівняння до початку дослідження надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, узяті в жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого й проміжного типів. У мазках з ендцервіксу відзначалися клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу та одиничних лейкоцитів.

При вивченні мазків, узятих у жінок з ектопією й зоною трансформації, у мазках з ектоцервіксу на тлі клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого та проміжного типів відзначалися численні клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію. У мазках з ектоцервіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ектоцервікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявлялися комплекси ектоцервікальних і метапластичних клітин.

За даними розширеної кольпоскопії, через 3 місяці в жінок групи порівняння не виявлено жодних патологічних змін або негативної динаміки в кольпоскопічних картинах порівняно з початковими. У 9 (30%) пацієнток встановлено ознаки екто- та ектоцервіциту, з них у 6 (20%) пацієнток з раніше діагностованою ектопією шийки матки й зоною трансформації та 3 (10%) з початково незміненою шийкою матки. При розширеній кольпоскопії відзначалися набряк і гіперемія слизової оболонки піхви й шийки матки. Ділянки циліндричного епітелію, розташовані циркулярно навколо зовнішнього зіву, легко травмувалися ватним тампоном. При обробці розчином 3%-вої оцтової кислоти циркулярно навколо зовнішнього зіву визначалися зона трансформації, відкриті й закриті залози. При проведенні проби Шиллера поверхня шийки матки забарвлювалася нерівномірно за типом “манної крупи”.

За даними розширеної кольпоскопії, через 6 місяців у жінок групи порівняння не було жодних патологічних змін або негативної динаміки в кольпоскопічних картинах порівняно з початковими. У 3 (10%) пацієнток виявлено ознаки екто- та ектоцервіциту, з них у 2 (6,6%) пацієнток з раніше діагностованою ектопією шийки матки й зоною трансформації та 1 (3,3%) з початково незміненою шийкою матки. При розширеній кольпоскопії відзначалися набряк і гіперемія слизової оболонки піхви і шийки матки. Ділянки циліндричного епітелію, розташовані циркулярно навколо зовнішнього зіву, легко травмувалися ватним тампоном. При обробці розчином 3%-вої

оцтової кислоти циркулярно навколо зовнішнього зіву визначалися зона трансформації, відкриті й закриті залози. При проведенні проби Шиллера поверхня шийки матки забарвлювалася нерівномірно за типом “манної крупи”.

Оцінювання мікробіоценозу піхви в жінок групи порівняння до та під час проведення дослідження здійснено на основі бактеріоскопії вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, і культурального дослідження вагінального вмісту.

У більшості пацієнток групи порівняння через 3 місяці від початку дослідження не було жодних ознак запального процесу. При дослідженні бактеріоскопії в мазках на тлі клітин вагінального епітелію поверхневих шарів зустрічалися одиничні лейкоцити в полі зору. В усіх препаратах визначалися лактобацили в помірній або великій кількості. У деяких випадках відзначалися одиничні грампозитивні коки. За результатами культурального дослідження в усіх випадках переважало зростання лактобацил у помірній або великій кількості. Таким чином, у 27 (90%) пацієнток видовий склад вагінальної мікрофлори відповідав нормоценозу.

При дослідженні бактеріоскопії в жінок групи порівняння через 3 місяці тільки у 2(6,6%) жінок був виявлений вагінальний кандидоз. У мазках, забарвлених за Грамом, переважали дріжджові клітини на тлі невеликого числа лактобацил і лейкоцитів 20–25 у полі зору.

При бактеріологічному дослідженні виявлено зростання *Candida albicans* у великій кількості. У 2 (6,6%) жінок при мікроскопії вагінальних мазків зафіксовано бактеріальний вагіноз. У мазках серед клітин вагінального епітелію визначалися “ключові” клітини у великій кількості, спостерігалася відсутність лейкоцитарної реакції, а також наявність одиничних лактобацил у мазках. В 1 (3,3%) жінки був діагностований неспецифічний вагініт, який характеризувався наявністю великого числа лейкоцитів 20–25 в полі зору, невелике число лактобацил серед грампозитивних коків. При культуральному дослідженні спостерігалася зростання епідермального стафілокока.



Таким чином, до кінця третього місяця в жінок групи порівняння у 24 (80%) випадках видовий склад мікрофлори піхви відповідав нормоценозу. За результатами мікроскопічного й культурального дослідження, через 6 місяців від початку дослідження серед жінок групи порівняння в 1 (3,3%) пацієнтки був діагностований бактеріальний вагіноз: у мазках серед клітин вагінального епітелію визначалися велике число “ключових” клітин і масивна кількість мікроорганізмів, представлених морфотипом гарднерел, а при культуральному дослідженні в аеробних умовах зростання мікроорганізмів не виявлено.

У 2 (6,6%) пацієнток був діагностований вагінальний кандидоз, що характеризувався наявністю великого числа дріжджових клітин на тлі одиничних лактобацил і помірно вираженої лейкоцитарної реакції – 20–30 у полі зору. При культуральному дослідженні зафіксовано зростання дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans* у великій кількості.

В інших 27 (90%) пацієнток видовий склад мікрофлори піхви відповідав нормоценозу.

При вивченні цитологічних мазків, узятих з поверхні шийки матки через 3 місяці використання контрацепції у жінок групи порівняння, у яких, за даними об’єктивного й кольпоскопічного дослідження, не спостерігалось ознак запального процесу, не було жодних патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки.

У цитологічних мазках, узятих через 3 місяці після початку дослідження в жінок групи порівняння з області ектопії шийки матки й зони трансформації в мазках з екзоцервіксу, на тлі клітин багат шарового плоского епітелію поверхневого і проміжного типу відзначалися клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію, їх комплекси. Необхідно підкреслити, що в жодному випадку в цитологічних мазках з шийки матки не виявлено клітин атипії.

Через 6 місяців від початку дослідження в жінок групи порівняння у 2 (6,6%) пацієнток з кольпоскопічними ознаками запалення в цитологічних мазках серед незмінених клітин багат шарового плоского епітелію визначалися

клітини високого циліндричного й метапластичного епітелію, а також їх комплекси. У деяких препаратах розташовувалися одиничні міцелії гриба. Мазки з ендocerвіксу були представлені окремими клітинами й комплексами клітин високого циліндричного епітелію. Привертає увагу велика кількість слизу в препаратах, а також наявність одиничних еритроцитів і лейкоцитів у великій кількості. У жодному випадку не виявлено атипово змінених клітин.

У пацієток, у яких, за даними кольпоскопічного дослідження, не спостерігалось ознак запального процесу, у цитологічних мазках не було виявлено жодних патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Стан епітелію шийки матки в обстежених жінок

В жодному випадку не виявлено атипово змінених клітин під час використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла.

У пацієток усіх трьох груп та групи порівняння, за даними кольпоскопічного дослідження та цитологічних мазків через 3 та через

6 місяців від початку дослідження, не виявлено жодних патологічних змін порівняно з початковим станом епітелію шийки матки.

Отже, можна зробити висновок, що використання сучасної гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла не погіршує стану епітелію шийки матки та не призводить до появи атипово змінених клітин.

*Матеріали цього розділу опубліковані в такій праці:*

1. Грідіна І. Б., Авраменко Н. В. Вплив гормональної контрацепції на епітелій шийки матки у жінок з надмірною масою тіла. *Здоровье женщины*. 2017. № 7. С. 120–123.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ БЕЗПЕКИ ВИКОРИСТАННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ В ЖІНОК З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

При використанні гормональної контрацепції жінками з надлишковою масою тіла I, II та III груп під час дослідження в жодної пацієнтки не зареєстровано небажаної вагітності. У жінок групи порівняння теж не спостерігалось випадків настання небажаної вагітності.

#### **4.1. Аналіз впливу гормональної контрацепції на антропометричні показники та артеріальний тиск**

Для вивчення безпеки гормональних контрацептивів у жінок з надмірною масою тіла проведено комплекс загальноклінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження в динаміці.

Данні антропометричних показників у процесі спостереження наведено в табл. 4.1.

У жінок I групи до початку дослідження маса тіла визначалася на рівні  $72,1 \pm 1,61$ , через 3 місяці від початку застосування гормональної контрацепції –  $74,49 \pm 1,25$ , а через 6 місяців –  $72,17 \pm 0,97$  кг ( $p < 0,05$ ).

У пацієнток II групи до початку дослідження маса тіла визначалася на рівні  $75,61 \pm 1,54$  кг, через 3 місяці від початку використання гормональної контрацепції маса тіла становила  $78,93 \pm 1,37$  кг, а через 6 місяців –  $75,49 \pm 1,37$  кг ( $p < 0,05$ ).

У жінок III групи до початку проведення дослідження маса тіла становила  $74,43 \pm 1,8$  кг, через 3 місяці від початку застосування гормональної контрацепції маса тіла була на рівні  $75,49 \pm 1,37$  кг, а через 6 місяців вага майже не змінилася й становила  $74,61 \pm 1,14$  кг ( $p < 0,05$ ).

**Контроль антропометричних показників  
у процесі спостереження (M±m)**

| Показник      | Клінічна група, n=30 | До застосування | Через 3 місяці | Через 6 місяців |
|---------------|----------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Маса тіла, кг | I                    | 72,1±1,61       | 74,49±1,25     | 72,17±0,97      |
|               | II                   | 75,61±1,54      | 78,93±1,37     | 75,49±1,37      |
|               | III                  | 74,43±1,8       | 75,49±1,37     | 74,61±1,14      |
|               | Порівняння           | 76,21±2,06      | 77,81±1,94     | 76,63±1,4       |
| ІМТ           | I                    | 29,28±0,62      | 29,54±0,76     | 29,31±0,73      |
|               | II                   | 28,63±1,37      | 29,87±0,94     | 27,44±1,5       |
|               | III                  | 28,47±1,34      | 29,37±0,9      | 28,49±1,27      |
|               | Порівняння           | 29,81±0,94      | 29,87±1,34     | 29,87±1,27      |
| ОТ/ОС         | I                    | 0,82±0,11       | 0,83±0,11      | 0,82±0,11       |
|               | II                   | 0,82±0,11       | 0,83±0,11      | 0,82±0,11       |
|               | III                  | 0,82±0,11       | 0,82±0,14      | 0,82±0,11       |
|               | Порівняння           | 0,82±0,11       | 0,82±0,14      | 0,82±0,12       |

Що стосується ІМТ, то жінки I клінічної групи до початку використання гормональної контрацепції мали ІМТ на рівні 29,28±0,62, через 3 місяці від початку використання гормональної контрацепції ІМТ становив 29,54±0,76, через 6 місяців ІМТ також не демонстрував будь-якої статистично значущої динаміки й визначався на рівні 29,31±0,73 (p<0,05).

У жінок II групи до початку використання гормональної контрацепції дослідження ІМТ становив 28,63±1,37, через 3 місяці від початку використання

гормональної контрацепції жінками цієї групи ІМТ був  $29,87 \pm 0,94$ , а через 6 місяців дещо знизився до  $27,44 \pm 1,55$  ( $p < 0,05$ ).

У жінок III клінічної групи до початку використання гормональної контрацепції ІМТ був  $28,47 \pm 1,34$ , через 3 місяці від початку експерименту ІМТ дещо збільшився до  $29,37 \pm 0,9$ , а через 6 місяців становив  $28,49 \pm 1,27$  ( $p < 0,05$ ).

У жінок групи порівняння до початку нашого дослідження ІМТ був  $29,81 \pm 0,94$ , через 3 місяці потому ІМТ був  $29,87 \pm 1,34$ , а через 6 місяців –  $29,87 \pm 1,27$  ( $p < 0,05$ ).

ОТ/ОС у жінок I групи до початку використання гормональної контрацепції визначили на рівні  $0,82 \pm 0,11$ , через 3 місяці від початку використання гормональної контрацепції ОТ/ОС  $0,83 \pm 0,11$ , а через 6 місяців становив  $0,82 \pm 0,11$ .

У жінок II клінічної групи до початку дослідження ОТ/ОС визначили аналогічний жінкам I клінічної групи –  $0,82 \pm 0,11$ , через 3 місяці від початку використання гормональної контрацепції ОТ/ОС  $0,83 \pm 0,11$ , а через 6 місяців становив  $0,82 \pm 0,11$ .

У жінок III групи до початку клінічного дослідження ОТ/ОС визначено на рівні  $0,82 \pm 0,11$ , через 3 місяці від початку використання гормональної контрацепції ОТ/ОС становив  $0,82 \pm 0,14$ , а через 6 місяців –  $0,82 \pm 0,11$ .

У жінок групи порівняння до початку дослідження ОТ/ОС був  $0,82 \pm 0,11$ , через 3 місяці від початку застосування гормональної контрацепції ОТ/ОС –  $0,82 \pm 0,14$ , а через 6 місяців –  $0,82 \pm 0,12$ .

Таким чином, статистично достовірної надбавки маси тіла в групах, досліджуваних на тлі гормональної контрацепції не виявлено.

Як свідчать дані табл. 4.2, використання гормональної контрацепції практично не вплинуло на величину артеріального тиску в жінок з надлишковою масою тіла.

**Рівень АТ у жінок з надлишковою масою тіла під час прийому  
гормональної контрацепції (M±m)**

| Група<br>(n=30) | Середні<br>показники АТ<br>(мм рт. ст.) | Спостереження |                   |                    |
|-----------------|---|---------------|-------------------|--------------------|
|                 |   | до прийому    | через<br>3 місяці | через<br>6 місяців |
| I               | Систолічний                             | 115,9±1,24    | 119,4±1,44        | 115,2±1,72         |
|                 | Діастолічний                            | 66,3±1,24     | 65,3±1,56         | 66,3±1,24          |
| II              | Систолічний                             | 119,4±1,44    | 115,9±1,64        | 115,1±1,32         |
|                 | Діастолічний                            | 65,3±1,56     | 66,3±1,24         | 65,0±1,32          |
| III             | Систолічний                             | 115,9±1,24    | 115,9±1,24        | 115,3±1,32         |
|                 | Діастолічний                            | 66,3±1,24     | 65,0±1,32         | 65,0±1,32          |
| Порівняння      | Систолічний                             | 116,5±0,92    | 115,7±1,24        | 115,9±1,24         |
|                 | Діастолічний                            | 65,5±1,36     | 66,5±1,24         | 65,5±1,36          |

Визначено артеріальний тиск у пацієток I групи через 3 місяці використання гормональної контрацепції на рівні 119,4±1,44/66,3±1,56, через 6 місяців АТ становило 115,0±1,72/66,3±1,24 мм рт. ст. ( $p>0,05$ ). Величина артеріального тиску в пацієток II групи через 3 місяці прийому контрацептиву була 115,9±1,64/66,3±1,24, а через 6 місяців від початку використання гормональної контрацепції – 115,1±1,32/65,0±1,32 мм рт. ст. ( $p>0,05$ ). Значення показників артеріального тиску в пацієток III клінічної групи через 3 місяці прийому препарату було 115,9±1,24/65,0±1,32, а через 6 місяців від початку використання гормональної контрацепції – 115,0±1,32/65,0±1,32 мм рт. ст. ( $p>0,05$ ).

## 4.2. Аналіз впливу гормональної контрацепції на систему гемостазу та функцію печінки

Проаналізовано вплив гормональної контрацепції на систему гемостазу та функцію печінки.

Клініко-лабораторні дані, отримані при використанні інтравагінального гормонального контрацептиву жінками I групи, відображено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

### Клініко-лабораторні дані, отримані при використанні інтравагінального гормонального контрацептиву жінками I групи (M±m)

| Показник, од. виміру           | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|--------------------------------|---------------------------------------|--|---|
|                                | початково                             | через 3 місяці застосування контрацепції | через 6 місяців застосування контрацепції |
| Гемоглобін, г/л                | 142,6±4,08                            | 138,1±4,83                               | 139,2±4,48                                |
| Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л | 228,2±10,06                           | 216,9±8,32                               | 227,2±7,37                                |
| Час згортання крові, хв.       | 3,55±0,1                              | 3,56±0,12                                | 3,56±0,12                                 |
| Протромбіновий індекс, %       | 89,4±2,98                             | 89,3±2,79                                | 89,4±2,87                                 |
| Фібриноген, г/л                | 4,41±0,11                             | 4,42±0,12                                | 4,41±0,21                                 |
| Білок, г/л                     | 70,29±2,87                            | 69,45±2,38                               | 72,01 ±3,24                               |
| Сечовина, ммоль/л              | 3,84±0,16                             | 3,38±0,14                                | 4,21±0,16                                 |
| Білірубін, мкмоль/л            | 17,19±0,91                            | 15,77±0,86                               | 14,65±1,92                                |
| Глюкоза, ммоль/л               | 4,47±0,18                             | 4,62±0,17                                | 4,83±0,2                                  |
| АлАТ, од./л                    | 14,9±0,68                             | 17,8±0,91                                | 16,8±0,62                                 |
| АсАТ, од./л                    | 16,7±0,62                             | 15,5±0,56                                | 16,2±0,66                                 |

Зокрема, у жінок I групи через 3 місяці від початку використання гормональної контрацепції відбулося несуттєве зниження рівня гемоглобіну на



3,16%, а через 6 місяців рівень гемоглобіну майже не змінився порівняно з початком дослідження – зафіксоване зниження лише на 0,80%.

Також через 3 місяці дещо знизився рівень тромбоцитів у жінок цієї групи – на 4,95%, аналогічний відсоток зниження тромбоцитів через 6 місяців становив 4,75%, не виходячи за межі допустимої норми.

Після застосування інтравагінального гормонального контрацептиву жінками I групи не підвищувався ризик тромбоеутворення.

Незначне зменшення загального білка крові через 3 і зростання через 6 місяців використання жінками I групи цього препарату на 1,20% і 3,69% відповідно не має для нас суттєвого клінічного значення.

Рівень сечовини через 3 місяці знизився на 11,98%, а через 6 місяців відносно старту використання контрацептиву зафіксоване підвищення на 24,56%, що свідчить не на користь функціональної активності нирок при тривалому використанні препарату, проте цей показник перебуває в межах норми навіть із підвищенням його рівня.

Загальний білірубін знижувався на 8,26 та 7,10% відповідно через 3 та 6 місяців від початку використання контрацептиву, перебуваючи також у межах норми.

Виявлено незначне підвищення глюкози в жінок I групи на 3,36 та 4,55% відповідно через 3 та 6 місяців, проте така елевація не є клінічно значущою, а сам показник не перевищує нормативних значень протягом усього періоду використання препарату.

АлАТ підвищилась на 19,46% через 3 місяці і на 5,62% через 6 місяців, а інший маркер печінкової активності – АсАТ, навпаки, знизився на 7,19% через 3 місяці і на 4,52% через 6 місяців від початку використання контрацептиву.

Отримані результати дають підстави констатувати деяке зниження гемоглобіну впродовж усього періоду дослідження, кількості тромбоцитів через 3 місяці використання препарату, яке нормалізувалося через 6 місяців, вміст білірубину впродовж усього дослідження й аспартатамінотрансферази через 3 місяці застосування гормонального контрацептиву, деяке збільшення

кількості білку крові, сечовини й аланінамінотрансферази до кінця шостого місяця проведення дослідження.

Виявлено вплив вагінального контрацептиву на згортаючу систему крові, який полягає в зменшенні часу згортання крові до кінця дослідження й збільшенні показників протромбінового індексу та фібриногену.

Клініко-лабораторні дані, отримані при використанні гормонального контрацептиву з дезогестрелом жінками II групи, відображено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Клініко-лабораторні дані, отримані при використанні гормонального контрацептиву з дезогестрелом жінками II групи (M±m)**

| Показник, од. виміру           | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|--------------------------------|---------------------------------------|--|---|
|                                | початково                             | через 3 місяці застосування контрацепції | через 6 місяців застосування контрацепції |
| Гемоглобін, г/л                | 141,7±4,9                             | 138,9±4,07                               | 140,9±4,43                                |
| Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л | 240,9±6,38                            | 234,9±6,54                               | 246,5±7,67                                |
| Час згортання крові, хв.       | 3,51±0,11                             | 3,63±0,12                                | 2,88±0,14*                                |
| Протромбіновий індекс, %       | 82,4±2,26                             | 88,4±3,18                                | 91,4±2,51*                                |
| Фібриноген, г/л                | 3,2±0,15                              | 3,9±0,13*                                | 4,33±0,14*                                |
| Білок, г/л                     | 67,33±2,81                            | 66,33±2,48                               | 66,99±2,92                                |
| Сечовина, ммоль/л              | 4,4±0,13                              | 4,2±0,15                                 | 3,5±0,11                                  |
| Білірубін, мкмоль/л            | 11,71 ±0,52                           | 10,71±0,47                               | 10,6±0,56                                 |
| Глюкоза, ммоль/л               | 5,1 ±0,52                             | 6,1 ±0,62                                | 5,7±0,56                                  |
| АлАТ, од./л                    | 18,5±1,17                             | 17,5±1,12                                | 15,3±0,84                                 |
| АсАТ, од./л                    | 14,7±0,47                             | 13,9±0,5                                 | 14,9±0,54                                 |

Примітка: p<0,05 порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Після застосування гормонального контрацептиву з дезогестрелом жінками II групи протягом 3 місяців незначно подовжився час згортання крові на 3,42%, а через 6 місяців відбулося значне скорочення часу на 17,95% ( $p < 0,05$ ), що також свідчить про пришвидшення тромбоутворення (II фази коагуляційного гемостазу) як результат призначення цього контрацептиву в строки понад 3 місяці.

Про це також свідчить зміна гомеостазіологічного статусу обстежених осіб динаміка показника згортання крові. Так, на тлі прийому відповідної пероральної контрацепції, згідно з коагулограмою, спостерігалось збільшення коагуляційної активності: зафіксоване статистично достовірне збільшення показників протромбінового індексу через 6 місяців у жінок II групи на 11% ( $p < 0,05$ ), що також вказує на певне підвищення прокоагуляційних властивостей крові на тлі застосування цього виду контрацептиву.

Статистично значущо зростав і маркер III фази коагуляційного гемостазу – утворення фібрину, фібриногену: у жінок II групи – на 16,77% ( $p < 0,05$ ) через 3 місяці і на 21,88% ( $p < 0,05$ ) через 6 місяців від початку використання гормональної контрацепції, значно підвищуючи ризик тромбозу в цих пацієнток зі збільшенням строку прийому препарату. Незначне зменшення загального білка крові через 3 і 6 місяців використання жінками II групи цього препарату на 1,49% і 1,00% відповідно не має для нас суттєвого клінічного значення.

Це підтверджує наявні літературні дані про істотну активацію прокоагулянтного потенціалу плазми, зі зниженням її протизгортаючої активності та пригніченням системи фібринолізу на тлі прийому гормональних контрацептивів. Однак, клінічно ці лабораторні зміни не виявлено, що не дає підстав говорити про явну гормоніндуковану тромбофілію.

У жінок II групи виявлено через 3 місяці від початку прийому контрацепції статистично незначне зниження рівня гемоглобіну на 1,98%, а через 6 місяців рівень гемоглобіну змінився порівняно із початком

використання гормональної контрацепції на 1,44%, проте цей показник постійно перебував у межах нормативних значень.

Також через 3 місяці дещо знизився рівень тромбоцитів у жінок II групи – на 2,49%, а через 6 місяців – підвищився на 4,94%, не виходячи за межі допустимої норми.

Рівень сечовини через 3 місяці знизився на 4,55%, а через 6 місяців відносно старту використання контрацептиву знизився ще суттєвіше – на 16,67%, перебуваючи в межах норми.

Загальний білірубін також демонстрував статистично незначну депресію значень на 8,54% та 1,03% відповідно через 3 та 6 місяців від початку використання контрацептиву, перебуваючи також у межах норми.

Виявлене незначне підвищення рівня глюкози в жінок II групи – на 5,85% та 6,21% відповідно через 3 та 6 місяців, проте така зміна не є клінічно значущою, а сам показник навіть до використання контрацептиву в деяких жінок трохи перевищує нормативні.

АлАТ у жінок II групи знизилася на 5,41% через 3 місяці і на 12,57% через 6 місяців, а інший маркер печінкової активності – АсАТ знизився зовсім несуттєво – на 1,98% через 3 місяці і на 1,44% через 6 місяців від початку використання контрацептиву.

Отримані результати дають підстави зробити висновок про незначне зниження гемоглобіну впродовж усього періоду дослідження, кількості тромбоцитів через 3 місяці використання препарату, яке нормалізувалося через 6 місяців, вмісту загального білка, білірубину, сечовини, глюкози, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази впродовж усього дослідження в жінок II експериментальної групи. Ці показники завжди перебували в межах нормативних значень.

Також відзначається вплив гормонального контрацептиву з дезогестрелом на згортаючу систему крові жінок II групи, що продемонстровано зменшенням часу згортання крові до кінця дослідження й збільшенням показників протромбінового індексу та фібриногену.

Клініко-лабораторні дані, отримані при використанні гормонального контрацептиву з дроспіреноном жінками III групи, відображено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Клініко-лабораторні дані, отримані при використанні гормонального контрацептиву з дроспіреноном жінками III групи (M±m)**

| Показник, од. виміру           | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|--------------------------------|---------------------------------------|--|---|
|                                | початково                             | через 3 місяці застосування контрацепції | через 6 місяців застосування контрацепції |
| Гемоглобін, г/л                | 140,7±3,8                             | 139,9±2,05                               | 139,9±2,45                                |
| Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л | 238,9±9,72                            | 236,9±8,92                               | 242,5±10,48                               |
| Час згортання крові, хв.       | 3,61±0,11                             | 3,63±0,08                                | 3,12±0,09                                 |
| Протромбінний індекс, %        | 85,4±3,12                             | 87,4±3,1                                 | 88,7±2,33                                 |
| Фібриноген, г/л                | 3,72±0,28                             | 3,73±0,31                                | 3,74±0,33                                 |
| Білок, г/л                     | 67,33±1,9                             | 66,33±2,07                               | 66,33±2,16                                |
| Сечовина, ммоль/л              | 4,34±0,35                             | 4,31±0,29                                | 3,27±0,78                                 |
| Білірубін, мкмоль/л            | 11,61 ±0,63                           | 10,81±0,65                               | 10,4±0,98                                 |
| Глюкоза, ммоль/л               | 5,32±0,18                             | 5,41 ±0,17                               | 5,81±0,12                                 |
| АлАТ, од./л                    | 16,51±0,81                            | 15,30±0,69                               | 15,31±0,73                                |
| АсАТ, од./л                    | 14,72±0,82                            | 13,9±0,74                                | 14,9±0,79                                 |

У жінок III групи через 3 місяці від початку прийому гормональної контрацепції відбулося несуттєве зниження рівня гемоглобіну на 0,57%, а через 6 місяців рівень гемоглобіну майже не змінився порівняно з початком дослідження – зафіксоване підвищення на 0,71%.

Також через 3 місяці дещо знизився рівень тромбоцитів у жінок III групи – на 0,84%, аналогічний відсоток, проте з елевацією рівня тромбоцитів через 6 міс становив 2,36%, не виходячи за межі допустимої норми.

Після застосування гормонального контрацептиву жінками III групи протягом 3 місяців статистично несуттєво пролонгувався час згортання крові на 0,55%, а через 6 місяців відбулося скорочення часу на 16,4%, що свідчить на користь більш уважного спостереження за жінками з надлишковою масою тіла, які бажають використовувати гормональну контрацепцію тривалий час.

Зафіксовано збільшення показників протромбінового індексу через 3 та 6 місяців у жінок III групи на 2,34% та 2,29% відповідно, що також вказує на збільшення прокоагуляційних властивостей крові на тлі застосування цього виду контрацептиву в жінок з надлишковою масою тіла.

Незначне однозначне зменшення загального білка крові через 3 і 6 місяців використання жінками III групи цього препарату на 1,49% відповідно не має для нас суттєвого клінічного значення.

Рівень сечовини через 3 місяці знизився на 2,27%, а через 6 місяців відносно старту використання контрацептиву жінками III групи зафіксоване зниження на 13,95%, що свідчить про повноцінну функціональну активність нирок при тривалому використанні препарату, цей показник перебуває в межах норми.

Загальний білірубін також знижувався на 6,89% та 3,79% відповідно через 3 та 6 місяців від початку використання контрацептиву жінками III групи, перебуваючи також у межах норми.

Виявлено незначне підвищення рівня глюкози в жінок III групи, але сам показник не перевищує нормативних значень протягом усього періоду використання препарату й до початку його вживання.

АлАТ знизилась на 7% через 3 місяці й на аналогічні 7% через 6 місяців, а інший маркер печінкової активності – АсАТ – спочатку знизився на 0,57% через 3 місяці, а потім підвищився на 0,71% через 6 місяців від початку використання контрацептиву жінками III клінічної групи.

Отримані результати дають підстави констатувати незначне зниження гемоглобіну, кількості тромбоцитів та аланінамінотрансферази через 3 місяці використання препарату, яке нормалізувалося через 6 місяців, вмісту загального білка, сечовини, білірубину, аспартатамінотрансферази та глюкози

крові впродовж усього дослідження, проте вищезазначені показники перебувають у межах нормативних значень протягом усього періоду проведення дослідження.

Відзначено вплив орального контрацептиву з дроспериноном на згортаючу систему крові, який виявляється в зменшенні часу згортання крові до кінця дослідження й збільшенні показників протромбінового індексу та фібриногену.

#### 4.3. Аналіз впливу гормональної контрацепції на ліпідний профіль організму

Під час аналізу динаміки показників ліпідного спектра крові в жінок з надлишковою масою тіла, які використовували гормональну контрацепцію, клінічно значущих змін, що виходять за межі нормативних значень, не виявлено.

Дані ліпідограм жінок першої групи відображено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

#### Динаміка параметрів ліпідного спектра крові в жінок I групи (M±m)

| Показник<br>ммоль/л | I група                    |                 |                 | Група контролю             |                 |                 |
|---------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
|                     | до початку<br>контрацепції | через<br>3 міс. | через<br>6 міс. | до початку<br>контрацепції | через<br>3 міс. | через<br>6 міс. |
| Загальний ХС        | 3,8±0,11                   | 4,1±0,09        | 3,7±0,12        | 4,1±0,04                   | 3,9±0,08        | 4,0±0,07        |
| ТГ                  | 1,1±0,08                   | 1,4±0,04        | 1,2±0,09        | 1,2±0,07                   | 1,2±0,08        | 1,1±0,08        |
| ХС-ЛПДНЩ            | 0,4±0,08                   | 0,43±0,09       | 0,41±0,09       | 0,44±0,05                  | 0,44±0,03       | 0,43±0,07       |
| ХС-ЛПНЩ             | 3,6±0,06                   | 4,0±0,08        | 3,7±0,1         | 3,7±0,05                   | 3,6±0,04        | 3,7±0,1         |
| ХС-ЛПВЩ             | 1,5±0,03                   | 1,53±0,01       | 1,73±0,06*      | 1,6±0,08                   | 1,5±0,05        | 1,6±0,07        |
| КА                  | 1,59±0,08                  | 1,58±0,07       | 1,14±0,01*      | 1,56±0,02                  | 1,6±0,07        | 1,5±0,04        |

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Динаміку параметрів ліпідного спектра крові в жінок кожної клінічної групи ми порівняли з аналогічними показниками групи контролю. Загальною

тенденцією всіх експериментальних груп було збільшення рівнів ХС-ЛПВЩ упродовж усього терміну використання препарату контрацепції. Ми виявили статистично значущі зміни ( $p < 0,05$ ), що суттєво впливають на подальшу тактику щодо цього методу контрацепції, вже до 6 місяця спостереження в обстежених нами жінок. Така тенденція закономірно супроводжувалася зниженням коефіцієнта атерогенності (КА), що відбиває співвідношення фракцій ХС-ЛПВЩ і ХС-ЛПНЩ у міжклітинній рідині, упродовж усього терміну експериментального спостереження. Формула розрахунку виглядає так:

$$КА = (\text{загальний ХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}.$$

У першій клінічній групі рівень ЛПВЩ до початку прийому гормональної контрацепції становив  $1,5 \pm 0,03$ , КА  $1,59 \pm 0,08$ , через 3 місяці використання гормональної контрацепції відзначена певна елевация ЛПВЩ до  $1,53 \pm 0,01$ , КА становив  $1,58 \pm 0,07$ , а через 6 місяців ЛПВЩ продовжують зростати до  $1,73 \pm 0,06$  ммоль/л, КА достовірно знижується до  $1,14 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ).

Данні ліпідогам жінок II групи відображено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

**Динаміка параметрів ліпідного спектра крові в жінок II групи ( $M \pm m$ ), ммоль/л**

| Показники    | II група                |                 |                   | Група контролю          |                 |                 |
|--------------|-------------------------|-----------------|-------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
|              | до початку контрацепції | через 3 міс.    | через 6 міс.      | до початку контрацепції | через 3 міс.    | через 6 міс.    |
| Загальний ХС | $3,9 \pm 0,2$           | $4,1 \pm 0,1$   | $3,8 \pm 0,08$    | $4,1 \pm 0,8$           | $3,9 \pm 0,04$  | $4,0 \pm 0,02$  |
| ТГ           | $1,2 \pm 0,06$          | $1,4 \pm 0,08$  | $1,1 \pm 0,02$    | $1,2 \pm 0,04$          | $1,2 \pm 0,03$  | $1,10 \pm 0,05$ |
| ХС-ЛПДНЩ     | $0,44 \pm 0,08$         | $0,43 \pm 0,09$ | $0,43 \pm 0,09$   | $0,44 \pm 0,05$         | $0,44 \pm 0,03$ | $0,43 \pm 0,07$ |
| ХС-ЛПНЩ      | $3,70 \pm 0,16$         | $4,1 \pm 0,19$  | $3,7 \pm 0,12$    | $3,7 \pm 0,05$          | $3,6 \pm 0,04$  | $3,7 \pm 0,1$   |
| ХС-ЛПВЩ      | $1,52 \pm 0,07$         | $1,59 \pm 0,08$ | $1,69 \pm 0,07^*$ | $1,6 \pm 0,06$          | $1,5 \pm 0,08$  | $1,6 \pm 0,09$  |
| КА           | $1,6 \pm 0,03$          | $1,59 \pm 0,04$ | $1,25 \pm 0,02^*$ | $1,56 \pm 0,02$         | $1,6 \pm 0,07$  | $1,5 \pm 0,04$  |

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.



Не виявлено клінічно й статистично достовірно значущих змін показників ліпідного спектра крові в жінок II групи, що виходять за межі нормативних значень. У жінок II групи рівень ЛПВЩ до початку прийому гормональної контрацепції становив  $1,52 \pm 0,07$ , КА  $1,6 \pm 0,3$ , через 3 місяці використання гормональної контрацепції ЛПВЩ підвищилися до  $1,59 \pm 0,08$ , КА знизився відповідно до  $1,59 \pm 0,04$ , через 6 місяців ЛПВЩ також підвищилися достовірно до  $1,69 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), КА продовжив падіння (більше ніж на 20%) до  $1,25 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ).

Дані ліпідогам жінок III групи відображено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

**Динаміка параметрів ліпідного спектра крові  
в жінок III групи ( $M \pm m$ ), ммоль/л**

| Показники    | III група               |                   |                   | Група контролю          |                 |                 |
|--------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
|              | до початку контрацепції | через 3 міс.      | через 6 міс.      | до початку контрацепції | через 3 міс.    | через 6 міс.    |
| Загальний ХС | $4,1 \pm 0,2$           | $4,1 \pm 0,3$     | $3,8 \pm 0,4$     | $4,1 \pm 0,3$           | $3,9 \pm 0,2$   | $4,0 \pm 0,2$   |
| ТГ           | $1,1 \pm 0,03$          | $1,4 \pm 0,03$    | $1,2 \pm 0,05$    | $1,2 \pm 0,06$          | $1,2 \pm 0,04$  | $1,1 \pm 0,02$  |
| ХС-ЛПДНЩ     | $0,44 \pm 0,07$         | $0,43 \pm 0,09$   | $0,41 \pm 0,06$   | $0,44 \pm 0,05$         | $0,44 \pm 0,03$ | $0,43 \pm 0,07$ |
| ХС-ЛПНЩ      | $3,7 \pm 0,08$          | $4,0 \pm 0,04$    | $3,7 \pm 0,03$    | $3,7 \pm 0,05$          | $3,6 \pm 0,04$  | $3,7 \pm 0,09$  |
| ХС-ЛПВЩ      | $1,5 \pm 0,07$          | $1,61 \pm 0,08^*$ | $1,77 \pm 0,03^*$ | $1,6 \pm 0,11$          | $1,50 \pm 0,12$ | $1,6 \pm 0,10$  |
| КА           | $1,73 \pm 0,03$         | $1,55 \pm 0,06^*$ | $1,15 \pm 0,04^*$ | $1,56 \pm 0,02$         | $1,6 \pm 0,07$  | $1,5 \pm 0,04$  |

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Базуючись на отриманих нами даних (табл. 4.8), зазначимо, що показники ліпідного спектра крові в жінок з надлишковою масою тіла III клінічної групи відповідали нормативним значенням і були цілком порівнянні з даними контрольної групи. Рівень ЛПВЩ до початку прийому гормональної контрацепції жінками III групи становив  $1,5 \pm 0,07$ , КА  $1,73 \pm 0,03$ , через 3 місяці

використання гормональної контрацепції ми визначили у жінок цієї групи ЛПВЩ на рівні  $1,61 \pm 0,08$ , КА  $1,55 \pm 0,06$ , а після 6 місяців використання гормональної контрацепції значення ЛПВЩ становило  $1,77 \pm 0,03$  ммоль/л, КА був  $1,15 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ). Тобто реєструється поліпшення ліпідного профілю крові при використанні відповідного методу гормональної контрацепції.

У жінок групи контролю ЛПВЩ до початку дослідження несуттєво відрізнялися від аналогічного показника III експериментальної групи й становили  $1,6 \pm 0,06$ , КА був на рівні  $1,56 \pm 0,2$ , через 3 місяці ЛПВЩ були в контрольній групі  $1,50 \pm 0,08$ , КА  $1,6 \pm 0,07$ , через 6 місяців ЛПВЩ визначили на рівні значень початку нашого дослідження –  $1,60 \pm 0,09$  ммоль/л, КА  $1,5 \pm 0,04$ . Таким чином, динаміка була недостовірною, параметри ліпідної панелі мали лише тенденцію до нормалізації.

Зміна змісту параметрів ліпідного спектра впродовж використання гормональної контрацепції в пацієток усіх груп була в межах нормативних значень.

Узагальнені результати дослідження дають підстави зробити висновок про відсутність негативних змін параметрів ліпідного спектра крові на тлі застосування гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла.

#### **4.4. Аналіз впливу гормональної контрацепції на рівень гормонів**

Здійснено дослідження впливу гормональної контрацепції на рівень гормонів жирової тканини (лептин, адипонектин), гіпофіза (пролактин), наднирників (кортизол) та яєчників (естрадіол) у жінок з надлишковою масою тіла.

Активність адипокінів на тлі використання інтравагінального гормонального контрацептиву жінками I групи відображено в табл. 4.9.

**Активність адипокінів на тлі використання інтравагінального  
гормонального контрацептиву жінками I групи (M±m)**

| Показник, од. виміру | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|----------------------|---------------------------------------|--|---|
|                      | початково                             | через 3 місяці<br>застосування<br>контрацепції | через 6 місяців<br>застосування<br>контрацепції |
| Лептин, пг/мл        | 5,28±0,64                             | 5,17±0,41                                      | 5,08±0,39                                       |
| Адипонектин, мкг/ мл | 4,63±0,27                             | 5,68±0,26*                                     | 7,51±0,37*                                      |

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Отримані результати демонструють, що в жінок I групи на тлі використання інтравагінального гормонального контрацептиву відбувається статистично несуттєве зниження рівня анорексогенного пептидного гормону лептину: через 3 місяці – на 1,98%, через 6 місяців – на 1,44%.

Рівень протизапального та антиатерогенного пептиду адипонектину, навпаки, у жінок I групи підвищувався статистично значущо: на 22,7% – через 3 місяці застосування гормонального контрацептиву ( $p < 0,05$ ), на 24,3 % – через 6 місяців, що загалом має позитивне значення для організму жінки.

Гормональний гомеостаз при використанні інтравагінального гормонального контрацептиву жінками I групи відображено в табл. 4.10.

Отримані дані щодо жінок I групи, які використовували інтравагінальний гормональний контрацептив, свідчать про незначне підвищення рівня пролактину – на 4,20% через 3 місяці, а через 6 місяців рівень пролактину продемонстрував елевацію на 10,69%, і хоча сам показник не перевищував нормативних значень протягом усього періоду використання препарату, це потребує додаткового спостереження за жінками з надлишковою масою тіла I групи.

**Рівень гормонів при використанні інтравагінального гормонального контрацептиву жінками I групи (M±m)**

| Показник, од. виміру | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|----------------------|---------------------------------------|--|---|
|                      | початково                             | через 3 місяці застосування контрацепції | через 6 місяців застосування контрацепції |
| Пролактин, МЕ/л      | 285,5±7,92                            | 297,5±8,21                               | 329,3±10,39                               |
| Естрадіол, пг/мл     | 134,87±6,41                           | 137,53±5,26                              | 135,87±7,84                               |
| Кортизол, мкг/дл     | 13,13±0,73                            | 15,781±0,81                              | 14,292±0,55                               |
| Інсулін, мкЕд/мл     | 10,78±0,42                            | 11,21±0,53                               | 12,11±1,08                                |

Естрадіол на третій місяць використання жінками I групи інтравагінального гормонального контрацептиву підвищився зовсім несуттєво – на 1,97%, а через 6 місяців – на 1,21%, перебуваючи в межах норми та не маючи статистичної значущості.

Також відбулося збільшення значень кортизолу на тлі використання інтравагінального гормонального контрацептиву жінками I групи. Так, через 3 місяці від початку дослідження рівень кортизолу збільшився на 20,19%, а через 6 місяців – на 9,44%, при цьому сам показник не перевищував нормативних значень протягом усього періоду використання препарату. Динаміка інсуліну також була статистично незначущою.

Активність адипокінів на тлі використання гормонального контрацептиву з дезогестрелом жінками II групи відображено в табл. 4.11.

Наведені дані свідчать, що в жінок II групи на тлі використання гормонального контрацептиву відбувається зниження рівня анорексогенного пептидного гормону лептину через 3 місяці – на 26,72% ( $p<0,05$ ), а через 6 місяців – на 13,02%, що може призводити до підвищення апетиту в таких жінок.

**Активність адипокінів на тлі використання гормонального контрацептиву з дезогестрелом жінками II групи (M±m)**

| Показники           | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|---------------------|---------------------------------------|--|---|
|                     | початково                             | через 3 місяці застосування контрацепції | через 6 місяців застосування контрацепції |
| Лептин, пг/мл       | 9,43±0,29                             | 6,91±0,31*                               | 6,02±0,23*                                |
| Адипонектин, мкг/мл | 2,91±0,18                             | 5,19±0,18 *                              | 6,28±0,26 *                               |

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Рівень протизапального та антиатерогенного пептиду адипонектину, навпаки, у жінок II групи підвищувався статистично значущо – на 78,6% через 3 місяці застосування гормонального контрацептиву ( $p < 0,05$ ) і на 21% через 6 місяців, що загалом має позитивне значення для організму жінки.

Рівень гормонів при використанні гормонального контрацептиву жінками II групи відображено в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

**Рівень гормонів при використанні гормонального контрацептиву з дезогестрелом жінками II групи (M±m)**

| Показники        | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|------------------|---------------------------------------|--|---|
|                  | початково                             | через 3 місяці застосування контрацепції | через 6 місяців застосування контрацепції |
| Пролактин, МЕ/л  | 285,5±12,16                           | 297,5±8,58                               | 329,3±11,25                               |
| Естрадіол, пг/мл | 134,87±9,16                           | 137,53±7,88                              | 135,87±5,52                               |
| Кортизол, мкг/дл | 13,13±0,37                            | 15,78±0,46                               | 14,29±0,41                                |
| Інсулін, мкЕд/мл | 9,13±0,29                             | 11,13±0,41                               | 12,21±0,97                                |

Отримані дані щодо жінок II групи, які використовували гормональний контрацептив з дезогестрелом, свідчать про незначне підвищення рівня пролактину – на 4,20% на третій місяць обстеження, а на шостий місяць рівень пролактину продемонстрував елевацію на 10,69%, що потребує додаткового спостереження за жінками цієї групи, хоча сам показник і перебував весь час у межах нормативних значень.

Естрадіол через 3 місяці використання жінками II групи гормонального контрацептиву з дезогестрелом підвищився зовсім несуттєво – на 1,97%, а через 6 місяців – на 1,21%, перебуваючи в межах норми та не маючи статистичної значущості.

Також відбулося збільшення значень кортизолу на тлі використання гормонального контрацептиву жінками II групи. Так, через 3 місяці рівень кортизолу збільшився на 20,19%, а через 6 місяців – на 9,44%. Але сам показник весь час перебував у межах нормативних значень.

Активність адипокінів на тлі використання гормонального контрацептиву з дроспіреноном жінками III групи відображено в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

**Активність адипокінів на тлі використання гормонального контрацептиву з дроспіреноном жінками III групи (M±m)**

| Показники           | Жінки з надлишковою масою тіла (n=30) |  |   |
|---------------------|---------------------------------------|--|---|
|                     | початково                             | через 3 місяці застосування контрацепції | через 6 місяців застосування контрацепції |
| Лептин, пг/мл       | 6,38±0,22                             | 5,27±0,19                                | 4,18±0,2*                                 |
| Адипонектин, мкг/мл | 3,28±0,09                             | 6,27±0,19*                               | 6,87±0,21*                                |

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Отримані дані свідчать, що в жінок III групи на тлі застосування гормонального контрацептиву відбувається статистично значуще зниження

рівня анорексогенного пептидного гормону лептину: через 3 місяці – на 17,22%, а через 6 місяців – на 20,86%, через що можливо збільшення апетиту під час прийому препарату.

Рівень протизапального та антиатерогенного пептиду адипонектину, навпаки, у жінок III групи підвищувався також статистично значущо: на 91,2% – через 3 місяці застосування гормонального контрацептиву, на 8,73% – через 6 місяців, що сприяє зниженню ваги жінки при довготривалому використанні цього контрацептиву.

Рівень гормонів при використанні гормонального контрацептиву з дроспіреноном жінками III групи відображено в табл. 4.14.

Таблиця 4.14

**Рівень гормонів при використанні гормонального контрацептиву  
з дроспіреноном жінками III групи ((M±m)**

| Показники        | Жінки з надлишковою масою тіла |  |   |
|------------------|--------------------------------|--|---|
|                  | початково                      | через 3 місяці<br>застосування<br>контрацепції | через 6 місяців<br>застосування<br>контрацепції |
| Пролактин, МЕ/л  | 287,11±12,6                    | 385,02±11,45                                   | 387,07±9,74*                                    |
| Естрадіол, пг/мл | 162,87±10,95                   | 142,87±8,03                                    | 128,7±11,99                                     |
| Кортизол, мкг/дл | 13,84±1,08                     | 13,75±0,89                                     | 13,7±0,94                                       |
| Інсулін, мкЕд/мл | 9,04±0,59                      | 11,23±1,03                                     | 12,84±1,07                                      |

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Результати обстеження жінок III групи з використанням гормонального контрацептиву з дроспіреноном свідчать про найбільше статистично значуще підвищення рівня пролактину – на 25,32% на третій місяць обстеження, але показники не виходили за межі нормативних значень.

Естрадіол через 3 місяці використання жінками III групи гормонального контрацептиву знизився на 12,28%, а через 6 місяців – на 9,92%, ці показники також не виходили за межі нормативних значень.

Зафіксовано незначне збільшення значень кортизолу на тлі використання гормонального контрацептиву з дроспіреноном жінками III групи. Так, через 3 місяці рівень кортизолу збільшився на 4,45%, а через 6 місяців – знизився на 4,36%, не маючи статистичної значущості для нашого дослідження.

Зафіксоване незначне збільшення значень інсуліну на тлі використання гормонального контрацептиву жінками всіх трьох групи, але ці показники не виходили за межі нормативних значень.

#### 4.5. Аналіз впливу гормональної контрацепції на стан інсулінорезистентності

При вивченні співвідношення інсуліну й глюкози як непрямого показника чутливості рецепторів інсуліну в тканинах у ході дослідженні виявлено збільшення індексу НОМА в II і III групах пацієток, що свідчить про зниження чутливості до інсуліну при прийомі гормональних контрацептивів серед жінок цих груп. У пацієток I групи й групи порівняння не зафіксовано збільшення індексу НОМА під час дослідження (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

#### Рівень індексу НОМА у жінок досліджуваних груп (M±m)

| Група<br>(n=30) | Жінки з надлишковою масою тіла |  |   |
|-----------------|--------------------------------|--|---|
|                 | початково                      | через 3 місяці<br>застосування<br>контрацепції | через 6 місяців<br>застосування<br>контрацепції |
| I               | 2,13±0,16                      | 2,21±0,16                                      | 2,17±0,17                                       |
| II              | 2,15±0,16                      | 2,98±0,14*                                     | 3,71±0,23* <sup>#</sup>                         |
| III             | 2,13±0,16                      | 2,92±0,17*                                     | 3,53±0,19* <sup>#</sup>                         |
| Порівняння      | 2,27±0,32                      | 2,38±0,38                                      | 2,31±0,27                                       |

Примітки: \* p<0,05 порівняно з даними, отриманими до початку дослідження, <sup>#</sup> p<0,05 порівняно з даними через 3 місяці застосування контрацепції.



У процесі обстеження жінок I групи визначено, що індекс НОМА до початку дослідження становив  $2,13 \pm 0,16$ , через 3 місяці прийому жінками цієї групи гормональної контрацепції індекс НОМА визначали на вищому рівні –  $2,21 \pm 0,16$ , а через 6 місяців індекс НОМА знизився й становив  $2,17 \pm 0,17$  ( $p > 0,05$  для всіх порівнянь). Тобто достовірних змін цього показника за весь цикл використання гормональної контрацепції в I групі не виявлено.

Що стосується жінок II клінічної групи, то індекс НОМА ми визначили до терапії на рівні  $2,15 \pm 0,16$ , через 3 місяці прийому гормональної контрацепції у цих жінок індекс НОМА почав зростати й зафіксований на рівні  $2,98 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ), а через 6 місяців цей показник знову суттєво збільшився і становив уже  $3,71 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ), що свідчить про статистично значуще погіршення інсулінорезистентності на тлі лікування в жінок цієї групи.

До початку дослідження в жінок III групи індекс НОМА був  $2,13 \pm 0,16$ , через 3 місяці застосування гормональної контрацепції жінки цієї групи мали індекс НОМА на рівні  $2,92 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців індекс НОМА в них становив  $3,53 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ). Ці факти також надають змогу відзначити прогресування порушень процесів метаболічної відповіді на ендогенний інсулін при використанні оральної гормональної контрацепції жінками з надлишковою масою тіла.

Зіставляючи значення індексу НОМА досліджуваних груп жінок із групою порівняння, можна констатувати, що індекс НОМА до початку нашого дослідження був  $2,27 \pm 0,32$ , через 3 місяці індекс НОМА в цієї групи жінок збільшився до  $2,38 \pm 0,38$ , а через 6 місяців індекс НОМА демонстрував зниження на рівні  $2,31 \pm 0,37$  ( $p < 0,05$ ). Таким чином, отримані дані дають підстави вважати, що збільшення індексу НОМА змушує з обережністю підходити до призначення оральних гормональних контрацептивів у пацієнок з проявами інсулінорезистентності.

Аналіз результатів проведеного дослідження про безпеку використання гормональних контрацептивів у жінок з надмірною масою тіла свідчить, що величина артеріального тиску не має тенденції до зростання як через 3 місяці,

так і через 6 місяців використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла. Не має негативного впливу гормональна контрацепція й на антропометричні показники в жінок з надлишковою масою тіла. Не спостерігалось негативного впливу на рівні показників ліпідного спектра крові. У жінок II групи під час використання гормональної контрацепції з дезогестрелом статистично достовірно підвищувався ризик тромбоутворення зі збільшенням строку прийому препарату. У пацієток з надлишковою масою тіла не спостерігалось проявів інсулінорезистентності при використанні інтравагінального гормонального контрацептиву. Оральний прийом гормональних контрацептивів сприяє розвитку інсулінорезистентності, що підтверджується збільшенням індексу НОМА на 72,6% та 65,7% відповідно у II та III групах ( $p < 0,05$ ).

Отже, варто з більшою обережністю підходити до підбору гормональної контрацепції для у пацієток з надлишковою масою тіла, оскільки ризик ускладнень і побічних ефектів у цій групі жінок вище, що збігається з даними, представленими в літературі [43; 62; 160].

*Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:*

1. Круть Ю. Я., Грідіна І. Б., Авраменко Н. В. Досвід використання різних видів гормональної контрацепції у молодих жінок з надмірною масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2015. № 2–3. С. 176–179.

2. Грідіна І. Б. Інтравагінальна гормональна контрацепція в жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. № 6. С. 57–59.

## РОЗДІЛ 5

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИКОРИСТАНИХ МЕТОДІВ КОНТРАЦЕПЦІЇ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ В ЖІНОК З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

Важливим завданням цього дослідження було вивчення питань надійності, прийнятності, безпеки застосування гормональних контрацептивів у жінок з надмірною масою тіла. Важливими також є суб'єктивна оцінка цих препаратів жінками з надмірною масою тіла і їх думка про гормональні засоби контрацепції. Тому в ході дослідження здійснено порівняльний аналіз використання жінками з надмірною масою тіла орального й інтравагінального гормональних контрацептивів, а також бар'єрного методу контрацепції (презерватив).

Ефективність досліджених гормональних контрацептивів, за даними проведених спостережень, становить 100%: при їх використанні в жодної пацієнтки не зареєстровано небажаної вагітності.

При УЗД органів малого тазу в пацієток з надмірною масою тіла всіх трьох груп, які приймали гормональні контрацептиви, середні показники як до початку прийому гормональної контрацепції, так і під час прийому, відповідали аналогічним розмірам у здорових жінок репродуктивного віку.

Ультразвукове дослідження яєчників не виявило жодних патологічних змін у яєчниках, їх середні розміри відповідали віковій нормі в жінок усіх трьох груп як до початку прийому, так і під час прийому гормональної контрацепції.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу не виявило патологічних змін у 21 (70%) пацієнтки I групи, міома матки малих розмірів діагностована в 6 (20%), аденоміоз – у 3(10%) жінок I групи як до початку прийому гормональної контрацепції, так і під час прийому гормональної контрацепції.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу не виявило патологічних змін у 24(80%) пацієнток II групи, міома матки малих розмірів діагностована у 3 (10%), аденоміоз – у 3(10%) жінок II групи як до початку прийому гормональної контрацепції, так і під час прийому гормональної контрацепції.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу не виявило патологічних змін у 25(83%) пацієнток III групи, міома матки малих розмірів діагностована у 2 (7%), аденоміоз – у 3(10%) жінок III групи як до початку прийому гормональної контрацепції, так і через 6 місяців прийому гормональної контрацепції.

При ультразвуковому дослідженні в жінок усіх трьох груп патології ендометрію виявлено не було як до, так і під час прийому гормональної контрацепції.

Сумарна суб'єктивна оцінка використання всіх контрацептивів виявилася позитивною: по 60% жінок з надмірною масою тіла, які використовують оральний контрацептив, з II і III груп залишилися задоволені обраним методом контрацепції, 78,6% – задоволені інтравагінальним. Для порівняння при використанні бар'єрних контрацептивів (за даними опитування) 30% жінок не було задоволено цим методом (табл. 5.1).

По 40% жінок з надмірною масою тіла з II і III груп, які використовують оральний контрацептив, зазначили, що вони не зазнають труднощів при використанні таблетованого препарату.

Під час дослідження не спостерігалось жодного випадку настання небажаної вагітності. Жінки всіх груп дали сумарну позитивну оцінку обраному методу контрацепції. Найбільший процент жінок, задоволених обраним методом контрацепції та найкраща комплаєнтність препарату спостерігалися в I групі (42,9% та 78,6% відповідно,  $p < 0,05$ ).

### Суб'єктивна оцінка різних методів гормональної контрацепції жінками

| Показник                             | Оральний контрацептив  | Інтравагінальний контрацептив   | Бар'єрний контрацептив                    |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Контрацептивний ефект                | 100%   | 100%  | 100%                                      |
| Сумарна суб'єктивна оцінка препарату | Позитивна  |   |   |
| Задоволеність вибраним методом       | 60%  | 78,6%   | 30%                                       |
|                                      | p<0,05 <sup>1</sup>   p<0,05 <sup>2</sup>  | p<0,05 <sup>3</sup>   p>0,05 <sup>2</sup>                                       | p<0,05 <sup>3</sup>   p>0,05 <sup>1</sup> |
| Відсутність технічних труднощів      | 40%  | 42,9%   | 20%                                       |
|                                      | p>0,05 <sup>1</sup>   p<0,05 <sup>2</sup>  | p>0,05 <sup>3</sup>   p<0,05 <sup>2</sup>                                       | p<0,05 <sup>3</sup>   p<0,05 <sup>1</sup> |
| Комплаєнтність препарату             | 70%  | 78,6%   | 33,3%                                     |
|                                      | p>0,05 <sup>1</sup>   p<0,05 <sup>2</sup>  | p>0,05 <sup>3</sup>   p<0,05 <sup>2</sup>                                       | p<0,05 <sup>3</sup>   p<0,05 <sup>1</sup> |
| Переваги препарату                   |  | Відсутня необхідність постійно пам'ятати про препарат і регулярно його приймати |   |
|                                      | Навички використання гормональних методів контрацепції – досвід для майбутнього застосування сучасних методів контрацепції |   |   |

<sup>1</sup> порівняно з інтравагінальним пристроєм;

<sup>2</sup> в порівняно з презервативом;

<sup>3</sup> порівняно з оральним контрацептивом.

При використанні гормональних контрацептивів, особливо в перші місяці, пацієнтками суб'єктивно відзначені такі негативні особливості: для таблетованого контрацептиву в II і III групах – необхідність регулярного щоденного використання (47,1%), для інтравагінального кільця – відчуття дискомфорту, чужорідного тіла в піхві під час статевого контакту, побоювання ненадійної фіксації кільця в піхву, посилення болю (21,5%), для презерватива – залежність від партнера й ненадійність, подразнення слизових оболонок (18,4%). Варто зауважити, що названі явища й неприємні відчуття поступово (упродовж двох-трьох місяців) зникли. Проте, у ряді випадків вони стали

причиною відмови від подальшого використання методу контрацепції (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

### Комфортність використання різних методів гормональної контрацепції

| Показник                            | Оральний контрацептив                    |              | Інтравагінальний контрацептив  |              | Бар'єрний контрацептив  |              |
|-------------------------------------|--|--------------|--|--------------|---|--------------|
| Труднощі застосування               | Необхідність регулярного прийому (47,1%) |              | Відчуття дискомфорту, чужорідного тіла, боязнь ненадійної фіксації (21,5%) |              | Залежність від партнера і ненадійність, подразнення слизових оболонок (18,4%) |              |
|                                     | $p < 0,05^1$                             | $p < 0,05^2$ | $p < 0,05^3$   | $p < 0,05^2$ | $p < 0,05^3$  | $p < 0,05^1$ |
| Відмова від подальшого використання | 0%                                       |              | 0%   |              | 10%   |              |
|                                     | $p < 0,05^1$                             | $p > 0,05^2$ | $p < 0,05^3$   | $p < 0,05^2$ | $p > 0,05^3$  | $p > 0,05^1$ |

<sup>1</sup> порівняно з інтравагінальним пристроєм;

<sup>2</sup> порівняно з презервативом;

<sup>3</sup> порівняно з оральним контрацептивом.

За словами учасниць дослідження, їх сексуальні партнери переважно були задоволені тією обставиною, що їх партнерка користується гормональною контрацепцією.

Практично всі жінки з надлишковою масою тіла І групи зазначили, що введення й видалення інтравагінального гормонального кільця технічно виконувати легко. Якщо перше введення препарату частіше проводив лікар, то повторне введення й витягання робила сама пацієнтка.

Через місяць використання тільки одна жінка І групи (3%) зазнавала труднощів з введенням та одна жінка (3%) – з видаленням кільця, решта пацієнток впоралися із цим без проблем.

Деякі питання при консультуванні жінок І групи були пов'язані із сексуальними стосунками та відчуттями при статевому контакті у зв'язку з

використанням кільця. При статевих контактах 18 жінок (60%) не вказали ніяких неприємних відчуттів; 9 жінок (30%) відчували в перші місяці використання інтравагінального гормонального контрацептиву посилення слизових виділень з піхви, які цілком зникли з подовженням терміну використання контрацептиву; 3 жінки (10%) були задоволені посиленням слизових виділень з піхви, оскільки до використання інтравагінальної гормональної контрацепції відчували надмірну сухість піхви.

Опитування партнерів виявило таке: 18 чоловіків (75%) у перший місяць і 22 чоловіки (78,6%) через 3 і 6 місяців використання препарату не відчували присутності кільця. Ті ж, хто відчував кільце, визначили свої відчуття як нейтральні.

Серед чинників, що дозволили оцінити інтравагінальний гормональний контрацептив позитивно, перше місце, на думку пацієнток І групи, належить тій обставині, що не потрібно постійно пам'ятати про препарат і відпадає необхідність у регулярному прийомі. На це вказали 10 жінок з надлишковою масою тіла (33,3%) І групи через місяць застосування препарату і 12 жінок (40,0%) – через 6 місяців. Вісім жінок (26,6%) у кінці дослідження зазначили, що основною перевагою є легкість застосування контрацептиву, 20 жінок (66,7%) І групи вважають, що цей метод регулює менструальний цикл.

Аналіз ставлення до використання гормонального вагінального кільця жінками І групи показав, що:

– дуже важлива оцінка психологічної особливості пацієнток, рівень їх невротизації;

– необхідно здійснювати диспансерне спостереження, у ході якого можливі додаткові роз'яснення про застосування вагінального кільця.

У більшості випадків учасницями І групи дослідження суб'єктивно були виділені позитивні ефекти від застосування цього контрацептиву. Усі жінки І групи назвали декілька додаткових позитивних ефектів, крім переконливої терапевтичної дії, про яку буде сказано нижче.

Виявлено, що суб'єктивне ставлення до вагінального пристрою змінюється в міру використання кільця.

Показово, що з додаткових ефектів гормональної контрацепції жінки з надмірною масою тіла, які взяли участь у дослідженні, суб'єктивно на перше місце поставили підвищення самооцінки, упевненість у собі (тобто зменшення ризику небажаної вагітності, упевненість у препараті), на це вказали 70% жінок, які застосовували з метою контрацепції оральний контрацептив, 78,6% – інтравагінальне кільце.

Жінки, які використовували презерватив, відзначали невпевненість, підвищену тривожність, перепади настрою, невдоволення партнера вибраним методом контрацепції. Також на тлі гормональної контрацепції було виявлено зменшення проявів дисменореї у 70,0%, 60,0% та 80,0% жінок ( $p < 0,05$ ), відповідно), зменшення обсягу менструальних виділень (52,9%, 60,7%, 54,5% ( $p < 0,05$ ) відповідно), полегшення ПМС у 63,3%, 60% та 73,3% жінок відповідно по групах ( $p < 0,05$ ).

Жінки, які використовували презерватив, були позбавлені цих позитивних неконтрацептивних ефектів.

Жінки з надлишковою масою тіла до початку дослідження віддавали перевагу оральним контрацептивам (40%,  $n=12$ ) і презервативам (30%,  $n=9$ ). Через 6 місяців 22 осіб (78,6%) віддали перевагу гормональному кільцю ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.1).

Жінки з надлишковою масою тіла, які використали один з методів гормональної контрацепції, у більшості випадків відзначили свою перевагу (комплаєнтність) методу контрацепції, який вони використали в процесі дослідження: 70% пацієнток зауважили, що кращим способом для них є оральні контрацептиви, 78,6% відзначили оптимальність інтравагінального пристрою, для 33,3% найбільш прийнятним виявився презерватив.



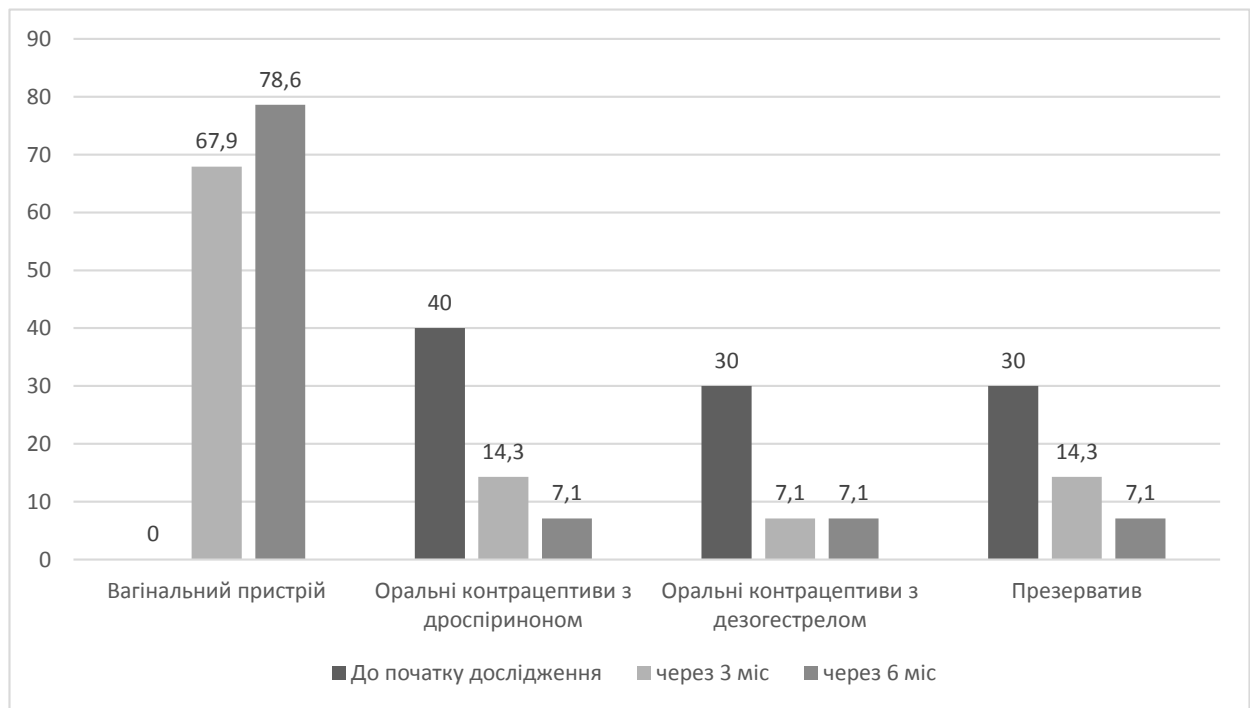


Рис. 5.1. Розподіл віддання переваги методу контрацепції до початку використання й після застосування вагінального пристрою

Отримані результати свідчать про появу мізерних міжменструальних кров'яних виділень у перші три місяці прийому при використанні орального гормонального контрацептиву в 35,3% жінок II і III груп, при використанні вагінального кільця – в 20,7%, при застосуванні презерватива – в 0% випадків.

Збереження найбільш стабільного менструального циклу виникає при використанні інтравагінального кільця, яке забезпечує рівномірне вивільнення гормонів з кільця й не допускає (на відміну від оральних контрацептивів) коливання рівня гормонів у сироватці крові.

Масталгія перед місячними (як прояв передменструального синдрому) до початку використання орального контрацептиву турбувала 6 жінок з надлишковою масою тіла (20%) II групи. Через 3 місяці ті жінки, які раніше відзначали надмірну чутливість молочних залоз, вказали на поліпшення стану. На масталгію як на побічну дію гормональної контрацепції через 3 місяці використання орального контрацептиву вказали 3 жінки II групи (10%), через 6 місяців цього ускладнення вже не було.

Масталгія перед місячними (як прояв передменструального синдрому) до початку використання орального контрацептиву турбувала 6 жінок з надлишковою масою тіла III групи (20%). Через 3 місяці жінки цієї групи, які раніше відзначали надмірну чутливість молочних залоз, вказали на поліпшення стану. На масталгію як на побічну дію гормональної контрацепції через 3 і 6 місяців використання орального контрацептиву не вказала жодна жінка III групи.

У жінок III групи під час застосування гормональної контрацепції скарг на лабільність настрою не було.

Під час дослідження в жінок з надлишковою масою тіла, які використовували гормональну контрацепцію, спостерігалися корисні неконтрацептивні ефекти у вигляді: регулярної менструальноподібної кровотечі, постійної високої стабільності циклу із самого початку прийому, сприятливого зниження тривалості й інтенсивності менструальноподібної кровотечі.

Виявлено позитивний лікувальний ефект при застосуванні препарату в пацієнок, які страждають на дисменорею й передменструальний синдром. Причому виражений ефект у ряді випадків відзначався вже через 3 місяці застосування препарату.

До початку використання комбінованого гормонального кільця на дисменорею страждали 21 жінка з надлишковою масою тіла I групи (70%), при цьому 9 (30%) зазначали виражені, 12 (40%) – помірні симптоми. Уже через 3 місяці використання кільця усі пацієнтки скаржилися на слабкі прояви дисменореї. А через 6 місяців симптоми дисменореї відзначили всього 9 (30%) пацієнок ( $p < 0,05$ ), причому в слабкій формі.

До початку використання вагінального кільця передменструальний синдром турбував 19 жінок з надлишковою масою тіла (63,3%) I групи, що відзначали тяжкий його прояв. Через 6 місяців використання кільця 11 (26,7%) жінок засвідчили слабкі прояви симптомів ПМС ( $p < 0,05$ ).

У жінок з надлишковою масою тіла, які використовували інтравагінальний гормональний контрацептив, відзначаються корисні неконтрацептивні ефекти у вигляді регулярної менструальноподібної кровотечі в середньому через  $27,1 \pm 1,2$  дня, постійний стабільний цикл із самого початку прийому, зниження тривалості й інтенсивності менструальноподібної кровотечі. В усіх учасниць дослідження менструальноподібна кровотеча починалася через 2–3 дні після видалення кільця.

Дев'ять жінок з надлишковою масою тіла (30%) вже в перший місяць відзначили зменшення тривалості менструацій до 4–5 днів. Через 6 місяців 14 пацієток (50%) підтвердили вказану властивість цього контрацептивного препарату. Середня тривалість місячних при використанні кільця становила  $4,6 \pm 0,9$  дня.

Через 3 місяці використання гормонального вагінального кільця 20 жінок з надлишковою масою тіла (66,7%) I групи відзначили зменшення обсягу крові, що втрачалася ( $p < 0,05$ ).

Жінки II групи під час використання гормональної контрацепції особливо виділили підвищення самооцінки, упевненість у собі ( $p < 0,05$ ), а також зменшення обсягу менструальних виділень (66,7%,  $n=20$ ), зменшення проявів дисменореї та передменструального синдрому (60,0%,  $n=18$ ) ( $p < 0,05$ ). Крім того, виявлено регулярність менструального циклу ( $p < 0,05$ ) і поліпшення стану шкіри (40,0%,  $n=12$ ) ( $p < 0,05$ ). Після закінчення дослідження нас цікавила думка пацієток про те, які методи контрацепції жінки з надмірною масою тіла є кращими. До початку дослідження вони вважали, що кращим методом контрацепції для них є чоловічий презерватив (80%,  $n=24$ ).

Після початку використання орального контрацептиву їх думка змінилася: 21 жінка II групи віддала перевагу гормональному оральному контрацептиву.

Певний інтерес становить питання про лабільність настрою в жінок з надлишковою масою тіла II групи при застосуванні гормональної контрацепції, оскільки до початку дослідження 6 пацієток (20%) II групи відзначали в себе

психологічну нестійкість, але при цьому вони не приймали гормональних контрацептивів.

Через 3 і 6 місяців у 3 жінок (10%) II групи все ж відзначалася лабільність настрою. Це може бути пов'язано з підвищеною настороженістю до появи нового в їх житті, зокрема, орального контрацептиву. Тому при консультуванні жінок з надлишковою масою тіла з питань контрацепції необхідно враховувати рівень їх невротизації, занепокоєння й налаштовувати на позитивний результат. Варто детально інформувати про можливі побічні явища для запобігання негативним реакціям на препарат.

З позитивних якостей гормонального контрацептива з дезогестрелом жінки з надлишковою масою тіла II групи зазначили, крім контрацептивного ефекту, його здатність регулювати менструальний цикл. На це через 3 місяці застосування вказали 20 осіб (66,7%), а через 6 місяців – 30 жінок II групи ( $p < 0,05$ ). В усіх жінок II групи менструальноподібна кровотеча починалася через 2–3 дні після припинення прийому таблеток. Менструальний цикл становив  $27 \pm 1,01$  дня.

Відзначено позитивний лікувальний ефект при застосуванні гормонального контрацептиву з дезогестрелом у пацієток II групи, які страждають на дисменорею й передменструальний синдромом. Причому виражений ефект у ряді випадків спостерігався вже через 3 місяці після початку прийому препарату; 18 жінок (60%) II групи до початку використання гормональної контрацепції відзначали явища дисменореї, причому у 6 (20%) спостерігалися виражені й у 12 (40%) помірні прояви цієї патології.

Через 3 місяці 18 (60%) пацієток II групи відзначали незначні прояви дисменореї під час менструації ( $p < 0,05$ ).

На передменструальний синдром (ПМС) до початку дослідження страждали 18 жінок (60%) II групи, у 6 (20%) були виражені ознаки цього синдрому й у 12 (40%) – помірні.

Через 3 місяці застосування гормональної контрацепції 3 жінки (10%) II групи засвідчили повне купірування симптомів ПМС, через 6 місяців у 3 (10%) збереглися слабкі прояви ПМС ( $p < 0,05$ ).

У жінок з надлишковою масою тіла III групи спостерігалися корисні неконтрацептивні ефекти не лише у вигляді регулярної менструальноподібної кровотечі, постійної високої стабільності циклу із самого початку прийому, а й у зниженні тривалості та інтенсивності менструальноподібної кровотечі, які коливалися від трьох до п'яти днів.

Через 3 місяці застосування орального гормонального контрацептиву 27 жінок з надлишковою масою тіла (90%) III групи суб'єктивно відзначили зменшення обсягу крові, що втрачалася. Менструальний цикл становив  $28 \pm 1,01$  дня.

Жінки III групи, які використовували гормональний контрацептив з дросперіноном, додаткові позитивні ефекти спостерігали частіше, ніж жінки II групи. Серед них жінки з надлишковою масою тіла III групи особливо відзначили підвищення самооцінки, упевненість у собі (80%,  $n=24$ ). Виявлено позитивний лікувальний ефект при застосуванні гормонального контрацептиву з дросперіноном у жінок з надлишковою масою тіла III групи, які страждали на дисменорею й передменструальний синдром. Причому виражений ефект у більшості випадків відзначався вже через 3 місяці після початку прийому препарату. А 24 жінок (80%) відзначали явища дисменореї, причому в 6 спостерігалися виражені й у 18 – помірні прояви цієї патології. Через 9 місяці 6 (30%) пацієнтки відмічали прояви дисменореї під час менструації ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців прийому на слабкі прояви дисменореї скаржилося 6 (20%) жінок.

На передменструальний синдром (ПМС) до початку дослідження, серед жінок III групи страждали 22 жінки (73,3%), у 10 були виражені ознаки цього синдрому, у 12 – помірні.

Через 3 місяці застосування гормонального контрацептиву 3 жінки (10%) III групи засвідчили повне купірування симптомів ПМС, через 6 місяців у 8 жінок (26,7%) збереглися слабкі прояви ПМС ( $p < 0,05$ ).

Однією із скарг, з якою жінки з надлишковою масою тіла звертаються по допомогу до лікаря гінеколога, є прояви акне на тілі й обличчі. У дослідженні прояви акне спостерігалася у 23 (76,7) жінок III групи. Через 3 місяці застосування гормонального контрацептиву з дросперіноном 10% жінок вказали на значне зменшення вугрового висипу, а через 6 місяців прояви акне значно зменшилися в усіх жінок III групи ( $p < 0,05$ ). Зауважимо, що жодна із жінок не отримувала жодного додаткового лікування.

Після закінчення дослідження нас цікавила думка пацієнток про те, які методи контрацепції, на думку жінок з надлишковою масою тіла, є кращими. Так само, як і в II групі, до початку дослідження жінки III групи вважали, що кращим методом контрацепції для них є чоловічий презерватив (80%,  $n=24$ ).

Після початку використання орального контрацептиву їх думка змінилася: 24 жінки ( $p < 0,05$ ) віддали перевагу гормональному оральному контрацептиву з дросперіноном.

Ми провели оцінювання якості життя жінок з надлишковою масою тіла, які використовували різні методи контрацепції. Обстеження проведено за допомогою анкетування, яке включало:

– загальну частину (вік, сімейний стан, освіта, професія, рід діяльності, особливості роботи, фізична активність, загальний анамнез, захворювання, акушерський і гінекологічний анамнез);

– анамнестичні дані щодо контрацепції (тип і тривалість використання контрацептивних засобів);

– опитувальники-шкали – опитувальник якості життя SF-36, сексуальна формула жіноча (модифікована).

Одним з неспецифічних методів, що найбільшою мірою відображають вплив гормональної контрацепції на якість життя, є шкала SF-36 (Додаток Б).

Вона надійна й чутлива, слугує для оцінювання впливу стану здоров'я на основні види повсякденної діяльності пацієнток.

Обробка відповідей на запитання анкети надає змогу оцінити якість життя обстежуваних за 8 параметрами: фізичним (PF) і соціальним (SF) функціонуванням, рольовим функціонуванням, зумовленим фізичним (RP) і емоційним (RE) станом, інтенсивністю болю (RP), загальним станом здоров'я (GH), життєвою активністю (VT) і психічним здоров'ям (MH).

Анкетування пацієнток за SF-36 проведено тричі: перед початком використання гормональної контрацепції, через 3 і через 6 місяців від початку використання гормональної контрацепції. Анкетні бланки пацієнтки заповнювали самостійно.

Встановлено, що початково в пацієнток усіх груп був відносно низький рівень ЯЖ, що відбиває психоемоційний компонент здоров'я: життєвої активності (VT) і рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (RE), що, можливо, спричинено використанням ненадійних методів контрацепції, а також наявністю патології менструального циклу в низки пацієнток.

Так, тенденція до поліпшення показників якості життя в пацієнток I групи спостерігалася з 12 тижня, що виявлялося в поліпшенні всіх показників порівняно з початковими даними і, ймовірно, зумовлено високим контрацептивним ефектом препарату, що знижує страх перед можливим настанням незапланованої вагітності й терапевтичним ефектом вагінального кільця при дисменореї.

При дослідженні якості життя пацієнток, які використовували КОК, упродовж перших 3 місяців застосування були зареєстровані побічні реакції у вигляді міжменструальних кров'яних виділень, які чинили негативну дію на якість життя. У міру збільшення тривалості контрацепції сумарні показники якості життя до 6 місяця контрацепції достовірно покращились серед жінок як II групи, так і III. Достовірно кращими ці показники були серед жінок, III групи, які використовували гормональний контрацептив з дроспіреноном, імовірно,

через його неконтрацептивні антиандрогенні косметичні властивості. У групі жінок, які використовували презерватив, показники якості життя не змінилися.

У жінок I групи до кінця 6-го місяця використання гормональної контрацепції зафіксовано достовірне поліпшення не декількох, а всіх показників якості життя : RP –  $94,8 \pm 15,7$  (початково  $85,1 \pm 21,0$ ), BP –  $92,4 \pm 8,0$  ( $p < 0,05$ ), GH –  $80,6 \pm 8,2$  (початково  $72,3 \pm 8,7$ ), VT –  $89,8 \pm 6,5$  (початково  $71,5 \pm 6,1$ ), SF –  $94,8 \pm 7,2$  (початково  $82 \pm 6,4$ ) і RE –  $92,2 \pm 10,9$  ( $p < 0,001$ ).

У жінок II групи до кінця 6-го місяця використання гормональної контрацепції відзначено достовірне поліпшення більшості показників якості життя: RP –  $93,8 \pm 16,1$  (початково  $85,1 \pm 21,0$ ), VT –  $83,8 \pm 6,5$  (початково  $71,5 \pm 6,1$ ), SF –  $97,8 \pm 6,2$  (початково  $82 \pm 6,4$ ) і RE –  $91,3 \pm 7,9$  ( $p < 0,001$ ).

У жінок III групи до кінця 6-го місяця використання гормональної контрацепції виявлено достовірне поліпшення всіх показників якості життя: RP –  $93,8 \pm 14,7$  (початково  $84,1 \pm 11,0$ ), BP –  $91,4 \pm 8,0$  ( $p < 0,05$ ), GH –  $79,6 \pm 8,2$  (початково  $73,3 \pm 8,4$ ), VT –  $87,4 \pm 6,5$  (початково  $70,5 \pm 4,1$ ), SF –  $93,8 \pm 5,2$  (початково  $82 \pm 6,4$ ) і RE –  $91,2 \pm 9,9$  ( $p < 0,001$ ).

У жінок групи контролю, які не використовували гормональної контрацепції, не спостерігалось поліпшення показників якості життя: RP –  $85,8 \pm 15,7$  (початково  $85,1 \pm 16,0$ ), BP –  $82,4 \pm 8,0$  ( $p < 0,05$ ), GH –  $72,6 \pm 8,2$  (початково  $72,3 \pm 8,7$ ), VT –  $718,8 \pm 6,5$  (початково  $71,5 \pm 6,1$ ), SF –  $81,8 \pm 7,2$  (початково  $82 \pm 6,4$ ) і RE –  $82,2 \pm 10,9$  ( $p < 0,001$ ).

Поліпшення якості сексуального життя відзначалося в усіх трьох групах жінок, які приймали гормональну контрацепцію. Це позначилося на щотижневому числі статевих актів, що збільшилися в I групі жінок з  $1,7 \pm 1,0$  до  $3,4 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$ ), а в II і III – з  $1,9 \pm 1,2$  до  $3,6 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$ ). На нашу думку, це пов'язано з упевненістю жінок у надійності обраного засобу контрацепції та задоволенні статевих партнерів обраним засобом контрацепції. Оцінка якості сексуального життя за 5 категоріями показала, що жінки I групи демонстрували вищий бал задоволеності порівняно з пацієнтками II та III груп ( $27,7 \pm 6,0$  і



24,3±5,1 відповідно,  $p<0,05$ ). Жодна жінка I групи не скаржилась на зниження лібідо. Якість та частота сексуального життя залишилась без змін у жінок, які використовували презерватив.

Порівняльний аналіз якості життя пацієнок з надлишковою масою тіла свідчить, що використання ними сучасної гормональної контрацепції забезпечує підвищення рівня фізичного й психологічного комфорту – спостерігається достовірне поліпшення працездатності, фізичної та життєвої активності, якості сексуального життя, що, на наш погляд, зумовлено високим контрацептивним ефектом, який знижує страх перед можливим настанням небажаної вагітності, позитивним впливом гормональної контрацепції на менструальну функцію й неконтрацептивними лікувальними та косметичними властивостями гормональної контрацепції.

*Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:*

1. Грідіна І. Б. Побічні реакції на тлі застосування гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла. *Здоровье женщины*. 2016. № 1. С. 160–161.
2. Грідіна І. Б., Авраменко Н. В. Оцінка якості життя жінок з надмірною вагою тіла на фоні прийому гормональної контрацепції. *Актуальні питання акушерства і гінекології*. 2013. № 2. С. 152–157.

## РОЗДІЛ 6

### ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ І ВИСНОВКИ

Розробка та впровадження методів збереження репродуктивного здоров'я жінки, зокрема методів контрацепції, визнані пріоритетним напрямом сучасної медицини, і цей напрям постійно розвивається в усьому світі.

Відомо, що серед численних методів контрацепції найбільш ефективним і прийнятним методом запобігання небажаних вагітностей є гормональна контрацепція [1; 4], яка може здійснюватись різним чином та має диференційовані показання залежно від особливостей стану здоров'я жінок.

Особливий інтерес становить стан надлишкової ваги в жінок, оскільки це є пограничним станом, а тому чіткі показання та протипоказання до використання в них гормональної контрацепції досі відсутні.

Нові можливості для гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла відкривають розробки нових шляхів надходження гормонів в організм (гормональні релізінг-системи (ГРС) пролонгованої дії з різними способами введення) та створення нових прогестинів, які мають антиандрогенну, антиальдостеронову дію, не впливають на систему P450 цитохрому печінки.

Ці новітні препарати та технології зумовили можливість їх використання в жінок з ожирінням. Але вплив їх на стан жінок з надлишковою масою, доцільність саме їх застосування досі не доведені. Не визначено їх побічної дії та не встановлено лікувального ефекту за наявності надлишкової маси, не існує алгоритму персоніфікованого підбору методу гормональної контрацепції в жінок із зайвою масою тіла.

Саме тому метою дослідження стало зменшення негативних наслідків використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла та покращення якості їх життя шляхом удосконалення алгоритму підбору методу гормональної контрацепції на підставі визначення їх негативних проявів і лікувальних неконтрацептивних ефектів.

Дизайн дослідження складався із чотирьох етапів. На першому етапі (аналітичному) проаналізовано літературні джерела (усього 220) і здійснено патентний пошук.

На другому етапі дослідження сформовано основну групу пацієнтів за критеріями включення – виключення, до якої увійшли 90 жінок з надлишковою масою тіла у віці від 25 до 39 років, які бажали використовувати гормональну контрацепцію. До групи порівняння включено жінок з надлишковою масою тіла (30 жінок), які не використовували гормональної контрацепції.

На третьому етапі здійснено клінічне обстеження жінок, проаналізовано скарги, вивчено акушерський, гінекологічний, соматичний, спадковий анамнез, проведено анкетування за допомогою опитувальника SF-36.

На четвертому етапі проаналізовано отримані дані. Розроблено алгоритм підбору методу гормональної контрацепції на підставі вивчення впливу цих методів на здоров'я і якість життя жінок з надлишковою масою тіла, визначено доцільність та переваги розробленого алгоритму.

Після проведення першого етапу дослідження, який надав змогу визначити “білі плями” при використанні гормональної контрацепції, сформовано мету й деталізовані завдання дослідження.

На другому етапі жінок розподілено на чотири групи.

I група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували як контрацепцію внутрішньовагінальну гормональну систему, яка вивільняє 15 мкг етинілестрадіолу та 120 мкг етоногестрелу щоденно;

II група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували мікродозований КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу й 150 мкг дезогестрелу;

III група – жінки з надлишковою масою тіла, які використовували мікродозований КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону;

IV група (порівняння) – 30 жінок із зайвою вагою які застосовували як контрацептивний засіб презервативи.

Критеріями включення до групи жінок, які використовували гормональні методи, стали: бажання пацієнтки скористатися гормональним методом контрацепції; відсутність протипоказань для прийому препаратів статевих гормонів протягом півроку до початку дослідження згідно з критеріями ВООЗ; надлишкова маса тіла ІМТ 25,0–29,9.

Критерії виключення: наявність протипоказань до застосування гормональних методів контрацепції, гіпотиреоз, гіперпролактинемія, гіперкортицизм, надниркова гіперандрогенія.

Використано такі методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні – для дослідження гормонального профілю (пролактин, естрадіол, лептин, адипонектин, кортизол), морфологічні – для дослідження на атипові клітини, інструментальні – для проведення кольпоскопічного дослідження шийки матки, ультразвукового дослідження органів малого тазу, вимірювання артеріального тиску, анкетування – для оцінювання якості життя, статистичні – для визначення достовірності отриманих результатів.

У роботі вперше вивчено вплив різних методів гормональної контрацепції на якість життя жінок з надлишковою масою тіла.

Доповнено наукові знання щодо визначення характеру й частоти побічних реакцій при їх застосуванні в цієї групи жінок, оцінено переваги та недоліки різних методів гормональної контрацепції.

Уточнено вплив гормональної контрацепції на параметри системи гемостазу в жінок з надлишковою масою тіла. Визначено вплив гормональної контрацепції на ліпідний профіль жінок з надлишковою масою тіла. Доповнено наукові знання щодо впливу гормональної контрацепції на стан інсулінорезистентності в жінок з надлишковою масою тіла. Набуло подальшого розвитку вивчення гормонів жирової тканини в жінок з надлишковою масою тіла, які використовують різні методи гормональної контрацепції.

На підставі вивчення впливу різних методів гормональної контрацепції на здоров'я та якість життя жінок з надлишковою масою створено алгоритм підбору методу гормональної контрацепції для них.

Показано необхідність додаткового обстеження жінок з надлишковою масою тіла для вибору методу гормональної контрацепції, а саме визначення наявності стану інсулінорезистентності (індекс НОМА) та гемокоагуляційного потенціалу крові. Доведено, що сучасні гормональні контрацептиви є високоефективним та прийнятним методом запобігання небажаній вагітності в жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла.

Результати аналізу динаміки антропометричних показників у жінок з надмірною масою тіла всіх досліджених груп протягом терміну спостереження (6 місяців) довели відсутність імовірного наростання ІМТ. Деталізоване спостереження продемонструвало, що в пацієток з надмірною масою тіла на тлі використання гормональних методів контрацепції спостерігалось невірогідне збільшення маси тіла через 3 місяці (I група – на 3,5%, II група – на 4,6%, III група – на 2,6%,  $p > 0,05$ ). Але до кінця 6-го місяця використання контрацепції маса тіла поверталась до початкового рівня. Вірогідної різниці в динаміці маси тіла при застосуванні досліджених методів гормональної контрацепції не було. Для підтвердження отриманих результатів додатково визначено об'єм талії, об'єм стегон та коефіцієнт їх відношення, що є одним з основних критеріїв розвитку метаболічного синдрому. У жінок з надлишковою масою тіла всіх трьох груп під час вживання гормональної контрацепції не виявлено статистично достовірного збільшення цих параметрів, що свідчить про принципову можливість використання гормональних контрацептивів за наявності зайвої ваги.

Відомо, що надлишкова маса тіла несприятливо впливає на артеріальний тиск людини. Тобто зайва вага не тільки змінює задоволеність естетикою тіла, а й створює передумови для розвитку артеріальної гіпертонії, інфарктів, інсультів. Тому в роботі проведено зіставлення антропометричних показників з показниками артеріального тиску на тлі застосування гормональних контрацептивів. У ході дослідження визначено, що використання гормональної контрацепції практично не вплинуло на рівень артеріального тиску в жінок з надлишковою масою тіла. Рівень артеріального тиску в пацієток I групи через

3 місяці використання гормональної контрацепції був на рівні  $119,4 \pm 1,44 / 65,3 \pm 1,56$ , через 6 місяців –  $115,0 \pm 1,72 / 66,3 \pm 1,24$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Величина артеріального тиску в пацієток II групи через 3 місяці прийому контрацептиву становила  $115,9 \pm 1,64 / 66,3 \pm 1,24$ , а через 6 місяців –  $115,1 \pm 1,32 / 65,0 \pm 1,32$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Значення показників артеріального тиску в пацієток III клінічної групи через 3 місяці прийому препарату було  $115,9 \pm 1,24 / 65,0 \pm 1,32$ , а через 6 місяців від початку використання гормональної контрацепції –  $115,3 \pm 1,32 / 65,0 \pm 1,32$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Тобто навіть тенденції до підвищення тиску в жінок із надлишковою вагою при використанні гормональної контрацепції не спостерігалось.

Згідно з даними літератури, одним з основних можливих побічних ефектів гормональної контрацепції є розвиток серцево-судинних захворювань, а саме: венозного тромбозу, ускладненого легеневої тромбоемболією або без такої; цереброваскулярних уражень (інсульт або субарахноїдальні крововиливи); гострого інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця [46; 72]. Тому було проведено аналіз впливу гормональної контрацепції на систему гемостазу та функцію печінки за наявності надлишкової маси в жінок.

Виявилось, що максимальні зміни мале місце в жінок, які приймали препарати з дезогестрелом (II група). Так, у жінок II групи протягом 3 місяців використання гормональної контрацепції подовжився час згортання крові на 3,42%, а через 6 місяців відбулося значне скорочення часу на 17,95% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про прискорення тромбоутворення (II фази коагуляційного гемостазу) як результат призначення гормонального контрацептиву в строки понад 3 місяці.

Про це також свідчать зміна гомеостазіологічного статусу обстежених осіб, динаміка показника згортання крові. Так, на тлі прийому відповідної пероральної контрацепції до закінчення дослідження, згідно з коагулограмою, спостерігалось збільшення коагуляційної активності: зафіксовано статистично достовірне збільшення показників протромбінового індексу через 6 місяців у жінок II групи на 11% ( $p < 0,05$ ), що також вказує на певне підвищення

прокоагуляційних властивостей крові на тлі застосування цього виду контрацептиву. Це підтверджує наявні літературні дані про істотну активацію прокоагулянтного потенціалу плазми зі зниженням її протизгортаючої активності й пригніченням системи фібринолізу на тлі прийому гормональних контрацептивів. Однак клінічно ці лабораторні зміни ніяк не виявлялися в досліджених пацієнток.

У I та III групах статистично достовірних змін показників коагулограми не зафіксовано.

Негативного впливу на функцію печінки в жінок з надлишковою масою тіла під час використання гормональної контрацепції не виявлено. У жінок I групи загальний білірубін знижувався на 8,26% та 7,10% відповідно через 3 та 6 місяців від початку використання гормонального контрацептиву, перебуваючи весь час у межах норми. Загальний білірубін також демонстрував статистично незначну депресію значень на 8,54% та 1,03% відповідно через 3 та 6 місяців від початку використання гормонального контрацептиву жінками II групи, перебуваючи також у межах норми. У жінок III групи від початку використання гормонального контрацептиву загальний білірубін знижувався на 6,89% та 3,79% відповідно через 3 та 6 місяців, перебуваючи також у межах норми. У жінок усіх трьох груп, незалежно від обраного гормонального контрацептиву, не спостерігалось вірогідних змін аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази впродовж усього дослідження. Ці показники завжди перебували в межах нормативних значень.

Щодо ліпідного обміну, то використання гормональної контрацепції продемонструвало позитивний лікувальний ефект при її застосуванні в жінок з надлишковою масою тіла. Динаміка параметрів ліпідного спектра крові в жінок кожної клінічної групи була порівняна з аналогічними показниками групи контролю. Загальною тенденцією для всіх груп було збільшення рівнів ХС-ЛПВЩ упродовж усього терміну використання гормональної контрацепції. Виявлено статистично значущі зміни ( $p < 0,05$ ) вже до 6-го місяця спостереження в обстежених жінок. Така тенденція закономірно

супроводжувалася зниженням коефіцієнта атерогенності (КА), що відбиває співвідношення фракцій ХС-ЛПВЩ і ХС-ЛПНЩ у міжклітинній рідині, упродовж усього терміну використання гормональної контрацепції.

У жінок I групи рівень до початку прийому гормональної контрацепції КА становив  $1,59 \pm 0,08$ , через 3 місяці використання гормональної контрацепції –  $1,58 \pm 0,07$ , через 6 місяців –  $1,14 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ). Тобто за 6 місяців використання гормональних контрацептивів КА знизився на 28,3%.

У жінок II групи також КА за 6 місяців знизився на 21,9%. Так, якщо до початку прийому гормональної контрацепції КА в них становив  $1,6 \pm 0,03$ , через 3 місяці використання гормональної контрацепції –  $1,59 \pm 0,04$ , через 6 місяців –  $1,25 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ).

Аналогічні дані одержано щодо жінок III групи. У них до початку прийому гормональної контрацепції КА становив  $1,73 \pm 0,03$ , через 3 місяці використання гормональної контрацепції –  $1,55 \pm 0,06$ , через 6 місяців –  $1,15 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ). Тобто спостерігалось зниження процесу атерогенезу на 33,5%.

Вміст ЛПНЩ та тригліцеридів упродовж використання гормональної контрацепції в пацієток усіх груп був у межах нормативних значень і достовірно не змінювався ( $p > 0,05$ ). Узагальнені результати дослідження надають змогу зробити висновок не лише про відсутність негативного впливу гормональної контрацепції на ліпідний спектр крові в жінок з надлишковою масою тіла, а й на створення умов для зменшення атерогенного напруження.

При вивченні стану вуглеводного обміну виявлено тенденцію до підвищення глюкози в жінок усіх трьох груп під час використання гормональної контрацепції, у жінок I групи – на 3,36% та 4,55% відповідно через 3 та 6 місяців, у жінок II групи – на 5,85% та 6,21% відповідно через 3 та 6 місяців, у жінок III групи – на 4,75% та 5,75% відповідно через 3 та 6 місяців. Проте така елевація не є клінічно значущою, а сам показник не перевищує нормативних значень протягом усього періоду використання гормонального препарату.



Зафіксоване збільшення значень інсуліну на тлі використання гормонального контрацептиву жінками всіх трьох групи, але ці показники також не виходили за межі нормативних значень.

При дослідженні співвідношення інсуліну й глюкози як непрямого показника чутливості рецепторів інсуліну в тканинах виявлено збільшення індексу НОМА в II і III групах на 72,6% та 65,7% відповідно ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження чутливості до інсуліну при прийомі гормональних контрацептивів серед жінок цих груп. У пацієток I групи та групи контролю збільшення індексу НОМА не спостерігалось.

Таким чином, отримані в ході дослідження дані дають підстави вважати, що збільшення індексу НОМА, яке відображає стан інсулінорезистентності в організмі, змушує з обережністю підходити до призначення оральних гормональних контрацептивів у пацієток з надлишковою масою тіла та попередньо визначати наявність у них стану інсулінорезистентності. За наявності стану інсулінорезистентності та лікувальних показань до призначення саме оральних контрацептивів необхідно одночасно призначати жінкам препарати метформіну в індивідуальному дозуванні.

Залишається відкритим питання щодо впливу на розвиток раку шийки матки шляхів введення комбінованого гормонального контрацептиву, а саме можливості використання місцевого застосування орального контрацептиву з естрогенами. У літературі на сьогодні триває дискусія щодо місцевого застосування естрогенів. Тому проведено дослідження стану епітелію шийки матки до та під час використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою вагою, тобто з потенційним депо естрогенів у жировій тканині.

Стан шийки матки в жінок з надлишковою масою тіла оцінювали за результатами комплексного кольпоскопічного дослідження в усіх групах жінок до початку дослідження, через 3 та через 6 місяців. Кольпоскопічне дослідження до початку застосування гормональної контрацепції в жінок I групи виявило наявність ектопії шийки матки в 6 (20%) пацієток, у решти 24

(80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм.

У жінок II групи кольпоскопічне дослідження виявило наявність ектопії шийки матки із зоною трансформації у 12 (40%) пацієток, у решти 18 (60%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм.

Кольпоскопічне дослідження до початку застосування гормональної контрацепції в жінок III групи виявило наявність ектопії шийки матки в 6 (20%) пацієток, в решти 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм.

У пацієток групи порівняння кольпоскопічне дослідження виявило наявність ектопії шийки матки із зоною трансформації в 9 (30%), у решти 21 (70%) жінки вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. Цитологічне дослідження мазків у жінок усіх досліджених груп перед застосуванням гормональної контрацепції надало змогу виключити запальні, передпухлинні й пухлинні процеси шийки матки.

Таким чином, ретельне спостереження за пацієтками всіх трьох груп та групи порівняння за допомогою кольпоскопічного дослідження та цитологічних мазків через 3 та через 6 місяців від початку дослідження не виявило жодних патологічних змін порівняно з початковим станом епітелію шийки матки.

Тривалий прийом гормональних препаратів завжди позначається на стані власної продукції гормонів організмом. Тому логічним подовженням роботи було дослідження впливу гормональної контрацепції на рівень гормонів гіпофіза (пролактин), наднирників (кортизол), яєчників (естрадіол) та жирової тканини (лептин, адипонектин) у жінок з надлишковою масою тіла.

Отримані дані свідчать, що в жінок I та II груп рівень пролактину незначно підвищується – на 4,2% через 3 місяці обстеження, а через 6 місяців рівень пролактину продемонстрував елевацію на 10,69%, хоча сам показник не

перевищував нормативних значень протягом усього періоду використання гормональної контрацепції.

Результати обстеження жінок III групи свідчать про найбільше статистично значуще підвищення рівня пролактину на 25,32% на 3-й місяць обстеження, хоча показники не виходили за межі нормативних значень, це потребує додаткового спостереження за жінками з надлишковою масою тіла під час використання гормональної контрацепції.

У жінок усіх трьох груп на тлі використання гормональної контрацепції зміни рівнів естрадіолу та кортизолу перебували увесь час у межах норми та не мали статистичної значущості.

Отримані результати демонструють, що в жінок I групи на тлі використання гормонального контрацептиву відбувається статистично несуттєве зниження рівня анорексогенного пептидного гормону лептину: через 3 місяці – на 1,98%, а через 6 місяців – на 1,44%.

У жінок II та III груп на тлі застосування гормонального контрацептиву відбувається статистично значуще зниження рівня анорексогенного пептидного гормону лептину: через 3 місяці – на 26,72% та на 17,22% (відповідно по групах,  $p < 0,05$ ), а через 6 місяців на 13,02% та на 20,86% (відповідно по групах,  $p < 0,05$ ), унаслідок чого можливо збільшення апетиту під час прийому гормональної контрацепції в жінок цих груп.

Рівень протизапального та антианорексогенного пептиду адипонектину, навпаки, у жінок III групи підвищувався також статистично значущо: на 91,2% – через 3 місяці застосування гормонального контрацептиву і на 8,73% – через 6 місяців, що сприяє зниженню ваги жінки при довготривалому використанні цього контрацептиву. Саме це зафіксовано при спостереженні за масою тіла жінок протягом прийому гормональних контрацептивів. На тлі прийому оральних препаратів вага збільшувалась упродовж перших 3 місяців та приходила до норми до кінця 6-го місяця застосування оральної контрацепції. При цьому можна зробити висновок, що головним чинником є шлях надходження гормонів в організм жінки. Саме оральний прийом препаратів

здійснював зміни продукції лептину та адипонектину, тоді як вагінальне застосування гормонів не позначалося на їх продукції.

Крім об'єктивних методів оцінювання впливу фармакологічних препаратів, існують ще й суб'єктивні. Саме особистісна оцінки впливу препарату частіше за все буває причиною відмови від його застосування.

Тому в роботі надано оцінку якості життя жінок з надлишковою масою тіла, які використовували різні методи контрацепції. Одним з неспецифічних методів, що найбільшою мірою відображає вплив гормональної контрацепції на якість життя, є шкала SF-36. Вона надійна й чутлива та слугує для оцінювання впливу стану здоров'я на основні види повсякденної діяльності пацієнток.

Обробка відповідей на запитання анкети надає змогу оцінити якість життя обстежуваних за 8 параметрами: фізичним (PF) і соціальним (SF) функціонуванням, рольовим функціонуванням, зумовленим фізичним (RP) і емоційним (RE) станом, інтенсивністю болю (RP), загальним станом здоров'я (GH), життєвою активністю (VT) і психічним здоров'ям (MH).

Встановлено, що на початку дослідження в пацієнток усіх груп був відносно низький рівень ЯЖ, що відбиває психоемоційний компонент здоров'я: життєву активність (VT) і рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), що, можливо, спричинене використанням ненадійних методів контрацепції, а також наявністю патології менструального циклу в низки пацієнток.

При дослідженні якості життя пацієнток, які використовували гормональну контрацепцію, упродовж перших 3 місяців застосування зареєстровано побічні реакції у вигляді міжменструальних кров'яних виділень та мастодинії, які чинили негативну дію на якість життя. Зі збільшенням тривалості контрацепції сумарні показники якості життя до 6-го місяця контрацепції достовірно покращились серед жінок усіх груп, що знайшло відображення в поліпшенні емоційного стану (89,9%, 86,7%, 88,4% відповідно у I, II, III групах) і фізичного (76%, 74%, 78% відповідно I, II, III групах) здоров'я.

Для визначення об'єктивності особистісного сприйняття впливу методу контрацепції на об'єктивний стан організму проведено статистичну обробку отриманих даних та визначено кореляційні зв'язки між показниками гормонально-метаболічного статусу досліджуваної когорти жінок та їх власною оцінкою стану за анкетною якістю життя.

Для встановлення не лише виразності різних у середніх значеннях за групами, а й ступеня та спрямованості взаємозв'язку між вивченими ознаками проведено кореляційний аналіз за Spearman з подальшою оцінкою коефіцієнтів R. Кореляційну матрицю доменів показників якості життя загалом у групі пацієнок початково до вживання гормональної контрацепції наведено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

**Кореляційна матриця доменів показників якості життя загалом  
у групі пацієнок до вживання гормональної контрацепції**

| Показники                | PF     | RP     | BP     | RE     | SF     | VT     | MH     |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Кортизол                 | -0,17  | -0,08  | -0,26* | -0,22  | -0,34* | -0,11  | -0,37* |
| Лептин                   | -0,26  | -0,23  | -0,22  | -0,29* | -0,41* | -0,17* | -0,29  |
| Адипонектин              | -0,21  | -0,13  | -0,2   | -0,31* | -0,29* | -0,12  | -0,3*  |
| Коефіцієнт атерогенності | -0,33* | -0,24* | -0,19  | -0,32* | -0,21  | -0,17  | -0,3*  |
| Індекс НОМА              | -0,3*  | -0,25  | -0,22  | -0,26  | -0,37* | -0,22  | -0,26  |

Примітка. \* статистична значущість коефіцієнта кореляції Spearman,  $p < 0,05$ .

Як свідчать отримані до початку використання гормональної контрацепції дані, гормон хронічного стресу організму кортизол має обернений зв'язок слабкої сили з такими показниками оцінювання якості життя, згідно з опитувальником "SF-36 HEALTH STATUS SURVEY", як фізичне функціонування, вплив фізичного стану на рольове функціонування. Тобто рівень кортизолу не має суттєвого ( $p > 0,05$ ) впливу на вищезазначені показники якості життя пацієнок.

Слабкий обернено пропорційний кореляційний зв'язок до початку використання гормональних контрацептивів виявлено між кортизолом і такими показниками, як: інтенсивність болю ( $R = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ); вплив емоційного стану на рольове функціонування,  $R = -0,22$ ,  $p > 0,05$ ); соціальне функціонування  $R = -0,34$  ( $p < 0,05$ ); Mental Health (ментальне здоров'я)  $R = -0,37$  при  $p < 0,05$ ). Таким чином, з довготривалим збільшенням рівня кортизолу в організмі жінок посилюється інтенсивність больових відчуттів, вплив емоційного стану на рольове та соціальне функціонування зростає, а самооцінка психічного здоров'я погіршується.

Лептин, як пептидний гормон, який регулює енергетичний обмін, належить до адипокінів (гормонів жирової тканини). Обернений зв'язок слабкої сили виявлено між лептином та життєздатністю жінок ( $VT - R = -0,17$ ,  $p > 0,05$ ) до початку використання контрацептивів. Слабкий обернений кореляційний зв'язок простежується між лептином та фізичним функціонуванням ( $PF - R = -0,26$ ,  $p > 0,05$ ), впливом фізичного стану на рольове функціонування ( $RP - R = -0,23$ ), впливом емоційного стану на рольове функціонування ( $RE - R = -0,29$ ,  $p > 0,05$ ), соціальним функціонуванням ( $SF - R = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ), інтенсивністю болю ( $BP - R = -0,22$ ,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я ( $MH - R = -0,29$ ,  $p > 0,05$ ). Таким чином, найбільше страждає від збільшення рівня лептину соціальне функціонування жінок, які мають при цьому найменший бальний показник згідно з опитувальником "SF-36 HEALTH STATUS SURVEY". Зі збільшенням рівня лептину до початку використання гормональної контрацепції будуть мати менший бальний показник й інші вищеназвані критерії якості життя жінок, що загалом відображає негативний вплив цього пептидного гормону на всі сфери життєдіяльності жінки.

Виявлено слабкий обернено пропорційний зв'язок між адипонектином і впливом фізичного стану на рольове функціонування ( $RP - R = -0,13$ ,  $p > 0,05$ ), а також життєздатністю жінок ( $VT - R = -0,17$ ,  $p > 0,05$ ) до початку лікування. Зафіксовано обернений кореляційний зв'язок між адипонектином та фізичним функціонуванням ( $PF - R = -0,21$ ,  $p > 0,05$ ), впливом емоційного стану на

рольове функціонування ( $RE - R = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ), соціальним функціонування ( $SF - R = -0,29$ ,  $p > 0,05$ ), інтенсивністю болю ( $BP - R = -0,2$ ,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я ( $MH - R = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто вищі значення адипонектину призводять до зниження бального показника вищезазначених маркерів якості життя жінок, проте сила цього зв'язку досить слабка.

Визначено ступінь взаємозв'язку між коефіцієнтом атерогенності жінок та якістю їх життя. Коефіцієнт атерогенності являє собою показник відношення суми ЛПНЩ і ЛПДНЩ до ЛПВЩ. Якщо співвідношення ліпопротеїнів високої та низької щільності зміщується в бік останніх, коефіцієнт атерогенності збільшується, і ризик розвитку атеросклерозу підвищується. Дуже слабкий обернений зв'язок до експериментального лікування виявлено між коефіцієнтом атерогенності та інтенсивністю болю ( $BP - R = -0,19$ ,  $p > 0,05$ ), а також життєздатністю жінок ( $VT - R = -0,17$ ,  $p > 0,05$ ), тобто коефіцієнт атерогенності не справляє суттєвого впливу на ці показники якості життя жінок. Слабкий обернений кореляційний зв'язок до використання гормональної контрацепції виявлено між коефіцієнтом атерогенності та фізичним функціонуванням ( $PF - R = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), впливом фізичного стану на рольове функціонування ( $RP - R = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ), впливом емоційного стану на рольове функціонування ( $RE - R = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ), соціальним функціонуванням ( $SF - R = -0,21$ ,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я ( $MH - R = -0,3$ ,  $p > 0,05$ ). Отже, підвищення ризику атеросклеротичного ураження судин жінок обернено пропорційне їх якості життя, цей зв'язок у більшості випадків показників статистично значущий, проте досить слабкої або дуже слабкої сили.

Для оцінювання інсулінорезистентності використовують індекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Підвищення значень НОМА-IR спостерігається при порушенні співвідношення рівня глюкози та інсуліну натще.

Індекс НОМА демонструє негативний зв'язок слабкої сили з усіма критеріями згідно з опитувальником "SF-36 HEALTH STATUS SURVEY" до початку використання гормональних контрацептивів. Зокрема, із фізичним

функціонуванням (PF – R = –0,3,  $p < 0,05$ ), впливом фізичного стану на рольове функціонування (RP – R = –0,25,  $p > 0,05$ ), інтенсивністю болю (BP – R = –0,22,  $p > 0,05$ ), життєздатністю жінок (VT – R = –0,22,  $p > 0,05$ ), впливом емоційного стану на рольове функціонування (RE – R = –0,26,  $p > 0,05$ ), соціальним функціонуванням (SF – R = –0,37,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я (MH – R = –0,26,  $p > 0,05$ ). Отже, зі збільшенням ступеня інсулінорезистентності знижуються основні ключові бальні показники якості життя жінок до використання контрацептивів.

Кореляційну матрицю доменів показників якості життя в цілому в групі пацієток після вживання гормональної контрацепції надано в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

**Кореляційна матриця доменів показників якості життя загалом  
у групі пацієток після вживання гормональної контрацепції**

| Показники                | PF    | RP    | BP    | RE    | SF     | VT    | MH     |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| Кортизол                 | –0,11 | –0,06 | –0,17 | 0,11  | –0,2   | –0,10 | –0,19  |
| Лептин                   | –0,2  | –0,18 | –0,17 | –0,21 | –0,23  | –0,2  | –0,1   |
| Адипонектин              | –0,19 | –0,14 | –0,22 | –0,26 | –0,23  | 0,04  | –0,24* |
| Коефіцієнт атерогенності | –0,2  | –0,12 | –0,19 | –0,23 | –0,21  | –0,17 | –0,20  |
| Індекс НОМА              | –0,3* | –0,25 | –0,22 | –0,26 | –0,37* | –0,22 | –0,26  |

Примітка. \* статистична значущість коефіцієнта кореляції Spearman,  $p < 0,05$ .

Аналіз отриманої кореляційної матриці після використання гормональної контрацепції свідчить про зниження ступеня взаємозв'язків між цілим рядом параметрів. Так, різноспрямований зв'язок дуже слабкої сили після застосування гормональних контрацептивів виявлено між кортизолом та фізичним функціонуванням (PF – R = –0,11,  $p > 0,05$ ), впливом фізичного стану на рольове функціонування (RP – R = –0,06,  $p > 0,05$ ), інтенсивністю болю



(BP – R = –0,17,  $p > 0,05$ ), життєздатністю жінок (VT – R = –0,10,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я (MH – R = –0,19,  $p > 0,05$ ).

Негативний зв'язок слабкої сили після застосування гормональних контрацептивів визначено між кортизолом та соціальним функціонуванням (SF – R = –0,20,  $p > 0,05$ ). Прямий зв'язок дуже слабкої сили під час застосування гормональних контрацептивних засобів виявлено між кортизолом і впливом емоційного стану на рольове функціонування (RE – R = 0,11,  $p > 0,05$ ). Отже, вживання гормональних контрацептивних засобів знизило ступінь обернено пропорційного зв'язку між основними показниками якості життя жінок та кортизолом. Проте, активність соціального функціонування почала незначно збільшуватися зі зростанням рівня гормону хронічного стресу, що й демонструє прямий тип зв'язку між цими показниками, проте дуже слабкої сили на тлі використання контрацептивних засобів.

Обернений зв'язок слабкої сили до початку застосування гормональних контрацептивів визначено між лептином та впливом фізичного стану на рольове функціонування (RP – R = –0,18,  $p > 0,05$ ), інтенсивністю болю (BP – R = –0,17,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я (MH – R = –0,1,  $p > 0,05$ ).

Слабкий обернений кореляційний зв'язок до вживання гормональних контрацептивів простежується між лептином та фізичним функціонуванням (PF – R = –0,20,  $p > 0,05$ ), впливом емоційного стану на рольове функціонування (RE – R = –0,21,  $p > 0,05$ ), соціальним функціонуванням (SF – R = –0,23,  $p > 0,05$ ), життєздатністю жінок (VT – R = –0,2,  $p > 0,05$ ). Таким чином, найбільше страждає від збільшення рівня лептину соціальне функціонування жінок, маючи при цьому найменший бальний показник згідно з опитувальником “SF-36 HEALTH STATUS SURVEY”. Зі збільшенням рівня лептину на тлі прийому гормональної контрацепції будуть мати менший бальний показник й інші вищезазвані критерії якості життя, що загалом відображає негативний вплив цього пептидного гормону на всі сфери життєдіяльності жінки.

Виявлено дуже слабкий різноспрямований зв'язок при використанні гормональної контрацепції між адипонектином і фізичним функціонуванням

(PF – R = –0,19,  $p > 0,05$ ), а також впливом фізичного стану на рольове функціонування (RP – R = –0,14,  $p > 0,05$ ), що не має суттєвого клінічного значення.

Зафіксований слабкий обернений кореляційний зв'язок після застосування гормональних контрацептивів між адипонектином та впливом емоційного стану на рольове функціонування (RE – R = –0,26,  $p < 0,05$ ), соціальним функціонуванням (SF – R = –0,23,  $p > 0,05$ ), інтенсивністю болю (BP – R = –0,22,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я (MH – R = –0,24,  $p > 0,05$ ). Життєздатність жінок (VT – R = 0,04,  $p > 0,05$ ) демонструвала дуже слабкий, проте позитивний зв'язок з адипонектином. Тобто вищі значення адипонектину приводять до зниження бального показника вищезазначених маркерів якості життя жінок, проте цей зв'язок доволі слабкий, а загальна життєздатність жінок покращується зі збільшенням значень адипонектину як антиатерогенного та антидіабетичного чинника на тлі застосування гормональних контрацептивів.

Визначено ступінь взаємозв'язку між коефіцієнтом атерогенності жінок та якістю їх життя. Дуже слабкий різноспрямований зв'язок після застосування гормональних контрацептивів виявлено між коефіцієнтом атерогенності та інтенсивність болю (BP – R = –0,19,  $p > 0,05$ ), впливом фізичного стану на рольове функціонування (RP – R = –0,12,  $p > 0,05$ ), а також життєздатністю жінок (VT – R = –0,17,  $p > 0,05$ ), тобто коефіцієнт атерогенності не справляє суттєвого впливу на ці показники якості життя жінок.

Слабкий обернений негативний кореляційний зв'язок після використання гормональних контрацептивів виявлено між коефіцієнтом атерогенності та фізичним функціонуванням (PF – R = –0,20,  $p > 0,05$ ), впливом емоційного стану на рольове функціонування (RE – R = –0,23,  $p > 0,05$ ), соціальним функціонуванням (SF – R = –0,21,  $p > 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я (MH – R = –0,20,  $p > 0,05$ ). Отже, підвищення ризику атеросклеротичного ураження судин жінок обернено пропорційне їх якості життя, цей зв'язок для кожного критерію опитувальника “SF-36 HEALTH STATUS SURVEY” слабкої сили або дуже слабкої сили після використання гормональних контрацептивних препаратів.

Індекс НОМА демонструє зв'язок зворотної спрямованості слабкої сили з усіма критеріями згідно з опитувальником “SF-36 HEALTH STATUS SURVEY” після використання гормональних контрацептивних засобів. Зокрема, із фізичним функціонуванням ( $PF - R = -0,3, p < 0,05$ ), впливом фізичного стану на рольове функціонування ( $RP - R = -0,25, p > 0,05$ ), інтенсивністю болю ( $BP - R = -0,22, p > 0,05$ ), життєздатністю жінок ( $VT - R = -0,22, p > 0,05$ ), впливом емоційного стану на рольове функціонування ( $RE - R = -0,26, p > 0,05$ ), соціальним функціонуванням ( $SF - R = -0,37, p < 0,05$ ) та самооцінкою психічного здоров'я ( $MH - R = -0,26, p > 0,05$ ). Після застосування гормональних контрацептивів, незалежно від групи, спостерігалось не тільки зниження щільності й виразності кореляційних зв'язків змінних вищенаведеної матриці зі зміною рівня достовірності, а й в окремих випадках навіть їх спрямованості. Причому зафіксовано диференційовану зміну кореляційної сили взаємозалежності окремих маркерів тих чи інших патофізіологічних процесів із певними доменами двох складових здоров'я жінки шкали Short Form-36.

Порівняльний аналіз якості життя пацієток з надлишковою масою тіла свідчить, що використання сучасної гормональної контрацепції в цих жінок приводить до підвищення рівня фізичного та психологічного комфорту – зафіксовано достовірне поліпшення працездатності, фізичної й життєвої активності, поліпшення якості сексуального життя, що зумовлено високим контрацептивним ефектом, який, у свою чергу, знижує страх перед можливим настанням небажаної вагітності, позитивним впливом гормональної контрацепції на менструальну функцію та неконтрацептивними косметичними властивостями, що збігається з даними сучасної літератури.

Під час дослідження з-поміж позитивних якостей гормональної контрацепції жінки всіх трьох груп відзначили зменшення обсягу та тривалості крововтрати під час менструації. На це вже через 3 місяці застосування вказали по 20 жінок (66,7%) I та II груп та 27 (90%) жінок III групи. Зафіксовано позитивний лікувальний ефект при застосуванні гормональної контрацепції в пацієток, які страждають на дисменорею та передменструальний синдром.

Зменшення проявів дисменореї вказали 21 (70%), 18 (60%) та 24 (80%) жінок відповідно I, II, III груп ( $p < 0,05$ ) до 6-го місяця використання гормональної контрацепції. Зменшення проявів передменструального синдрому відзначили 19 (63,3%), 18 (60%) та 22 (73,3%) жінок відповідно I, II, III груп ( $p < 0,05$ ) до 6-го місяця використання гормональної контрацепції. Зменшення акне спостерігали 8 (26,7%), 12 (40%), 23 (76,7%) жінок відповідно I, II, III груп ( $p < 0,05$ ) до 6-го місяця використання гормональної контрацепції.

Враховуючи отримані дані, розроблено індивідуалізований алгоритм раціонального підбору персонального методу гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла залежно від клінічних параметрів пацієнток шляхом математичного моделювання з побудовою бінарного дерева рішень з урахуванням медичних критеріїв прийнятності методів контрацепції ВООЗ. Як видно з рис. 6.1, це зручний спосіб логічної конструкції нециклічних елементів подання послідовних правил в ієрархічній структурі алгоритму підбору адекватної гормональної контрацепції, де кожній клінічній ситуації для жінок з надлишковою вагою відповідає певне рішення щодо оптимального способу контрацепції, що підкреслює високу значущість розробленого алгоритму.

Варто підкреслити, що цей алгоритм наведено як інтуїтивно зрозумілу класифікаційну модель у вигляді символічної детальної схеми (для більш коректної інтерпретації та аналізу результатів) з достатньо високою точністю прогнозу (більше ніж 95%), що потенційно надає змогу успішно застосовувати її для вирішення практичних завдань сучасної гінекології для цієї когорти жінок (рис. 6.1).

Так, під час ретроспективного вивчення амбулаторних карт пацієнток з надлишковою масою тіла центра планування сім'ї встановлено, що через 6 місяців використання гормональної контрацепції 60% жінок бажали продовжити використання обраного засобу, а 40% – відмовлялися від подальшого використання гормональної контрацепції, вважаючи її незручною та небезпечною для себе.



Рис. 6.1. Алгоритм вибору методу гормональної контрацепції в жінок з надлишковою вагою тіла

Після впровадження запропонованого алгоритму підбору методу гормональної контрацепції через 6 місяців 98% жінок з надлишковою масою тіла вирішили продовжити використовувати обрану гормональну контрацепцію; 2% жінок припинили використання гормональної контрацепції через зміну репродуктивних планів.

Отже, розроблений алгоритм підбору методу гормональної контрацепції на підставі вивчення впливу цих методів на здоров'я і якість життя надав змогу зменшити відмову від гормональної контрацепції на 38% у жінок з надлишковою масою тіла.

Загалом використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла з персоніфікованим підбором шляху надходження препарату надає змогу зменшити негативні наслідки гормональної контрацепції на 27,5% та покращати якість життя на 82,17%.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення актуального наукового завдання сучасної гінекології, яке полягає в зменшенні негативних наслідків використання гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритму підбору методу гормональної контрацепції на підставі вивчення впливу цих методів на здоров'я і якість життя жінок.

1. У пацієток з надмірною масою тіла на тлі використання гормональних методів контрацепції спостерігається невірогідне збільшення маси тіла через 3 місяці (I група – на 3,5%; II група – на 4,6%; III група – на 2,6%,  $p > 0,05$ ) та повернення її до початкового рівня до кінця шостого місяця контрацепції. Вірогідної різниці в динаміці маси тіла при використанні досліджених методів гормональної контрацепції не зареєстровано. Впливу на артеріальний тиск протягом 6 місяців не спостерігалось.

2. У пацієток з надмірною масою тіла на тлі використання гормональних методів контрацепції не визначено негативного впливу на рівні показників ліпідного спектра крові. Для динаміки рівня ХС-ЛПВЩ характерна тенденція до їх збільшення впродовж усього терміну використання гормональних контрацептивів жінками з надлишковою масою тіла, що закономірно супроводжувалось зниженням коефіцієнта атерогенності (КА) ( $1,59 \pm 0,08$ ,  $1,6 \pm 0,03$ ,  $1,73 \pm 0,03$  відповідно у I, II, III групах до початку прийому гормональної контрацепції та  $1,14 \pm 0,01$ ,  $1,25 \pm 0,02$ ,  $1,15 \pm 0,04$  відповідно у I, II, III групах через 6 місяців прийому гормональної контрацепції,  $p < 0,05$ ).

3. Оральний прийом гормональних контрацептивів у пацієток з надлишковою масою тіла сприяє розвитку інсулінорезистентності, що підтверджується збільшенням індексу НОМА на 72,6% та 65,7% відповідно у II та III групах ( $p < 0,05$ ). Інтравагінальне застосування гормональної контрацепції в пацієток з надлишковою масою тіла не впливає на розвиток інсулінорезистентності, що підтверджується відсутністю вірогідних змін індексу НОМА.

4. Використання сучасної гормональної контрацепції в жінок з

надлишковою масою тіла не погіршує стану епітелію шийки матки та не призводить до появи атипово змінених клітин.

5. Гормональна контрацепція в жінок з надлишковою масою тіла здійснює неконтрацептивні лікувальні ефекти. Відповідно у I, II та III групах спостерігалось зменшення проявів дисменореї у 70,0%, 60,0% та 80,0% жінок ( $p < 0,05$ ), передменструального синдрому – у 63,3%, 60,0% та 73,3% жінок ( $p < 0,05$ ). Зменшення акне відбулось у 26,7%, 40,0% та 76,7% жінок відповідно I, II, III груп ( $p < 0,05$ ).

6. При використанні гормональної контрацепції в пацієнток з надлишковою масою тіла якість життя підвищилась, що знайшло відображення в поліпшенні емоційного стану (89,9%, 86,7%, 88,4% відповідно в I, II, III групах) і фізичного здоров'я (76,0%, 74,0%, 78,0% відповідно в I, II, III групах).

7. Розроблено алгоритм підбору методу гормональної контрацепції на підставі вивчення впливу цих методів на здоров'я і якість життя, який надав змогу зменшити відмову від гормональної контрацепції на 38% у жінок з надлишковою масою тіла та скоротити кількість побічних реакцій у вигляді міжменструальних кров'яних виділень і мастодинії на 25,0% та 30,0% відповідно.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Сучасні гормональні контрацептиви є високоефективним та прийнятним методом запобігання небажаних вагітності в жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла.

2. Для вибору методу гормональної контрацепції в жінок з надлишковою масою тіла необхідне додаткове обстеження, а саме визначення наявності стану інсулінорезистентності (глюкоза, інсулін, індекс НОМА) та гемокоагуляційного потенціалу крові.

3. Для жінок з надлишковою масою тіла найбільш прийнятним є використання гормонального інтравагінального кільця. Перевагою інтравагінального гормонального кільця в цієї групи жінок є відсутність імовірних змін системи гемокоагуляції та стану інсулінорезистентності.

4. Для лікування акне, дисменореї та передменструального синдрому найприйнятніше в пацієток з надмірною масою тіла за відсутності протипоказань використання гормональної контрацепції з антиандрогенним ефектом.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abma J., Chandra A., Mosher W. Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat.* 2013. P. 23.
2. Assman G., Schriewer H., Schmitz G., Hagele E.-O. Quantification of high-density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl<sub>2</sub>. *Clin. Chem.* 2013. Vol. 29. № 12. P. 2026–2030.
3. Astrup Arne. Energy and fat metabolism in obesity. *International Journal of Obesity.* 2008. Vol. 22. № 7. P. 717.
4. Bagshaw S. The combined oral contraceptive: risks and adverse effects in perspective. *Drug Saf.* 2015. Vol. 12. P. 91–96.
5. Bitzer J. et al. Statement on combined hormonal contraceptives containing third or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care.* 2013. № 09. P. 1–4.
6. Borgelt-Hansen L. Oral contraceptives: an update on health benefits and risks. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2012. Vol. 41. P. 875–886.
7. Bray G. Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet.* 2009. Vol. 352. № 18. P. 160–161.
8. Bucolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem.* 2013. № 19. P. 476–482.
9. Burkman R. T., Shulman L. P. Oral contraceptive practice guidelines. *Contraception.* 2011. Vol. 58. P. 35–43.
10. Burkman R. T. Desogestrel: a progestin for the 1990 s. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2013. № 5. P. 1009–1051.
11. Corson S. L. Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 2010. Vol. 152. P. 25–31.

12. David J. L., Gaspard U. J., Gillain D., Raskinet R., Lepot M. R. Hemostasis profile in women taking low – dose oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 163. P. 420–423.
13. Dayal M., Barnhart K. T. Noncontraceptive benefits and therapeutic of the oral contraceptive pill. *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 19 (4). P. 295–303.
14. DeNiro Walter F., Tchernof A., Dionne Isabelle J., Toth Michael J., Ades Philip A., Sites Cynthia K., Poehlman Eric T. Contribution of Abdominal Adiposity to Age-Related Differences in Insulin Sensitivity and Plasma Lipids in Healthy Nonobese Women. *Diabetes Care.* 2011. Vol. 24. № 5. P. 925–932.
15. Derman R. Oral contraceptives: A reassessment. *Obstetr. Gynecol. Surv.* 2009. Vol. 44. № 9. P. 662–668.
16. Dinger J., Mohner S., Heinemann K. Cardiovascular Risk Associated With the use of an Etonogestrel-Containing Vaginal Ring. *Obstetrics & Gynecology.* 2013. Oct. 122(4). P. 800–808.
17. Dinger J., Shapiro S. Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets. *J. Fam. Plann. Reprod. health Care.* 2012. № 38. P. 2–6.
18. Dinger J. C., Heinemann L. A. J., Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives based on 142.475 women-years observation. *Contraception.* 2007. № 75. P. 344–354.
19. Dixon J. B., O'Brien P. A disparity between conventional lipid and insulin resistance markers at body mass index levels. *International Journal of Obesity.* 2011. Vol. 25. № 6. P. 793–797.
20. Dugail J. Le cholestérol: un margueur de taille dans la cellule adipeuse. *M/S: Médecine / sciences.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 677–678.
21. Foidart J.-M., Wuttke W., Bouw G.M. et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur. J. Contracept Reprod Health Care.* 2011. Vol. 5. P. 124–134.

22. Foidart J-M. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antiminerlocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur. J. Contracept Reprod Health Care*. 2010. Vol. 5. P. 25–33.
23. Fotherby K., Caldwell A. D. S. New progestogens in oral contraception. *Contraception*. 2014. Vol. 49. P. 1–32.
24. Foubert L. Hyperlipidemies et pilule contraceptive. *STV: Sang Thrombose Vaisseaux*. 2009. Vol. 11. № 10. P. 761–765.
25. Friedwald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 2012. Vol. 18. P. 499–502.
26. Fuchs N., Prinz H., Koch U. Attitudes to current oral contraceptive use and future developments: the women's perspective. *Eur. J. Contracept Reprod Health Care*. 2016. Vol. 1. P. 275–284.
27. Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E. P. et al. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception*. 2016. Vol. 54. P. 243–251.
28. Garaulet M., Perez-Llamas F., Canteras M., Tebar F. J., Zamora S. Endocrine, metabolic and nutritional factors in obesity and their relative significance as studiend by factor analysis. *International Journal of Obesity*. 2011. Vol. 25. № 2. P. 243–251.
29. Gaspard U., Scheen A., Endrikat J. et al. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinyiestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2013. Vol. 67. P. 423–429.
30. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P., Buicu C., Gerlinger C., Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinyiestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception*. 2014. Vol. 69. P. 271–278.

31. Godsland I. F., Walton C., Felton C., Proudler A., Patel A., Wynn V. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 74. P. 64–70.
32. Hachimoto N., Saito Y. Diagnostic criteria of insulin resistance and multiple risk factor syndrome. *Nippon Rinsho.* 2010. V. Feb. 58. № 2. P. 405–415.
33. Hatcher R. A., Guillebaud J. The Pill: combined oral contraceptives. *Hatcher R. A., Trussell J., Stewart F. et al. (ed.). Contraceptive technology.* 17th end. New York : Ardent Medicine, 2008. P. 405–466.
34. Heinemann K., Heinemann L. A. Comparative risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2011. № 37. P. 132–135.
35. Hoeg J. M., Demosky S. J., Edge S. B. et al. Characterization of human hepatic receptor for high density lipoproteins. *Arteriosclerosis.* 2015. Vol. 5. P. 228–237.
36. Huber J., Foidart J.-M., Wuttke W. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010. Vol. 5. P. 25–34.
37. Jensen J. T., Trussell J. Communicating risk: does scientific debate compromise safety. *Contraception.* 2012. № 86. P. 327–329.
38. Jick S. S., Hernandez R. K. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using aoral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United Ststes claims data. *BMJ.* 2011. № 340. P. 21–51.
39. Kaunitz A. M. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives. *Rev. Endocr. Metab. Discord.* 2012. Vol. 3 (3). P. 277–283.
40. Kersher M., Reuther T., Krueger N., Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlomadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereal.* 2013. № 27 (5). P. 601–608.

41. Kosasa T. S., Nakayama R. T. Noncontraceptive health benefits of the oral contraceptive pill. *Hawaii Med. J.* 2008. Vol. 57 (8). P. 591–592.
42. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2010. Vol. 62. P. 29–38.
43. Krotkiewcki M., Bjorntorp P., Sjostrom L., Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 72. P. 1150–1162.
44. Lidegaard O., Lokkegaard E., Svendsen A. L. et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009. 339:b2890.
45. Lidegaard O., Molsom I., Geirssons R.T. et al. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecolog Scand.* 2012. № 91. P. 769–778.
46. Lidegaard O., Nielsen L. H., Skovlund C. W. et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ.* 2011. 343:d6423.
47. Loose-Mitchell D. S., Stancel G. M. Estrogens and progestins. *Hardman J. G., Limbird L. E., Goodman Gilman A. (ed.). The pharmacological basis of therapeutics.* 10th end. New York : McGraw-Hill. 2011. P. 1597–1646.
48. Losert W., Casals-Stenzel J., Buse M. Progestogens with antiminerocorticoid activity. *Arzneimittelforschung.* 2015. P. 459–471.
49. Manning James M., Edwards Iris J., Wagner William D., Wagner Janice D., Adams Michael R., Parks John S. Effects of Contraceptive Estrogen and Progestin on the Atherogenic Potential of Plasma LDLs in Cynomolgus Monkeys. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2007. Vol. 17. № 7. P. 1216–1223.
50. Mansour D. Ysmin – new oral contraceptive, a new progestogen: the reasons why. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2000. Vol. 2. P. 9–16.
51. Marckmann P., Astrup A. Fatty diets are unhealthy – even those based on monounsaturates. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 72. № 3. P. 853–856.

52. Martinez F. et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Contracept Reprod Health Care*. 2012. Feb. № 17(1). P. 7–29.

53. Martins J. M., Carreiras F., Falcao J., Afonso A., J. C. da Costa. Dyslipidaemia in female overweight and obese patients. Relation to anthropometric and endocrine factors. *International Journal of Obesity*. 2008. Vol. 22. № 2. P. 164–170.

54. Medical and other noncontraceptive uses of combined oral contraceptives / Murray P., Sucato G., Stradtman E., Kives S. *J. pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2013. Vol. 16 (4). P. 243–252.

55. Milsom I., Iete I., Bjertnaes A., Rockstad K., Lindh I., Gruber C. G. et al. Effects of cyclonol and bodyweight of the combined contraceptive ring. NuvaRing, versus oral contraceptive containing 30 ug ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction*. 2006 (21). P. 2304–11.

56. Mogilevkina I. Strategic Assessment of policy programme and research issued related to unintended pregnancy in Ukraine: lessons learned. *Enter Nous, the European Magazine for Sexual and Reproductive Health*. 2006. Issue 67. P. 6–7.

57. Muhn P., Fuhrmann U., Fritzscheier K. H. et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann NY AcadSci*. 2015. Vol. 761. P. 311–335.

58. Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer / Yang C. P., Daling J. R. Band R., Gallagher R. P., White E., Weiss N. S. *Canser Causes Control*. 2012. Vol. 3 (5). P. 475–479.

59. Oddens B. J. Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception*. 2009. Vol. 59. P. 277–286.

60. Oelkers W., Foidart J. M., Dombrovicz N. et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the

renin – aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 80. P. 1816–1821.

61. Oelkers W., Helmerhorst F. M., Wuttke W. et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin – angiotensin – aldosterone system in healthy Female volunteers. *Gynecol Endocrinol.* 2010. Vol. 14. P. 204–213.

62. Ohlson L. O., Larsson B., Svardsudd K. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *J. Diabetes.* 2015. Vol. 34. P. 1055–1058.

63. Parkin L., Sharples K., Hernandez R. K. et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research database”. *BMJ.* 2011 (340):d2139.

64. Parsey K. S., Pong A. An open – label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low – dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception.* 2000. Vol. 61. P. 105–111.

65. Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013. № 18(1). P. 27–43.

66. Pettitti D.B. Epidemiologic assessment of the risk of oral contraception. *J. Reprod. Med.* 2016. Vol. 31. № 9 (suppl.). P. 887–891.

67. Pont F., Duvillard L., Florentin E., Gambert P., Verges B. High – density lipoprotein apolipoprotein A-1 kinetics in obese insulin resistant patients. An in vivo stable isotope study. *International Journal of Obesity.* 2012. Vol. 26. № 9. P. 1151–1158.

68. Porter J. B., Hunter J. R., Jick H., Stergachis A. Oral contraceptives and Non – fatal vascular disease. *Obst. Gynecol.* 2015. Vol. 66. № 1. P. 1–4.



69. Potter L. Oral contraceptive compliance and its role in the effectiveness of the method. *Cramer J., Splicer B. (eds.) Medical compliance in patient care and clinical trials*. New York : Raven Press. 2011. P. 195–207.
70. RazavG., Heaton K. W. Fasting plasma insulin and lipoproteins in relation to ageing and the use of oral contraceptives. *Journal of Medicine Australian and New Zealand*. 2008. Vol. 28. № 6. P. 859.
71. Reid R. L., Westhoff C., Mansour D. et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism – Consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod health care*. 2010. № 36. P. 117–122.
72. Samuel Z. Goldhaber Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Journal of the American college of Cardiology*. 56 (1) (2010).
73. Seeger J.D., Loughlin J., Eng P.M. et al. “Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol / drospirenone and other oral contraceptives”. *Obstet Gynecolog*. 2007. № 110. P. 587–593.
74. Skjeldestad F. E. Increased number of induced abortions in Norway after media coverage of adverse vascular events from the use of third-generation oral contraceptives. *Contraception*. 2007. № 55. P. 11–14.
75. Stegemanet D. H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Emergency*. 2014. № 2. P.
76. Stegman B. Hormonal contraceptives and venous thrombosis / Department of Thrombosis and Hemostasis, Faculty of Medicine, Leiden University Library (LUMC). Leiden University, 2013.
77. Stergachis A. Epidemiology of the noncontraceptive effects of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2012. Vol. 167. № 4. Pt. 2. P. 1165–1170.
78. van Hylcama Vlieg A., Helmerhost F. M., Vandenbroucke J. P. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of esrtopgen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 339 (2009):b2921.

79. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum. Reprod. Update first published online*. July 3 (2013).

80. Williams J. K. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence based approach. *Int. J. Fertil. Womens. Med.* 2000. Vol. 45 (3). P. 241–247.

81. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. Geneva: WHO (2009). URL: [http://www.who.int/reproductive\\_health/publications/mec/family\\_planning/9789241563888/en/index.html](http://www.who.int/reproductive_health/publications/mec/family_planning/9789241563888/en/index.html). (дата звернення: ???)

82. Абакарова П. А. Внутриматочная гормональная система: особенности влияния на организм женщин. *Гинекология*. 2001. Т. 5. № 5. С. 203–209.

83. Авраменко Н. В., Грідіна І. Б. Оцінка якості життя жінок з надмірною вагою тіла на фоні прийому гормональної контрацепції. *Актуальні питання акушерства і гінекології*. 2013. № 2. С. 155–157.

84. Авраменко Н. В., Грідіна І. Б., Нікіфоров О. А., Ломейко О. О. Досвід використання препаратів тіоктової кислоти у жінок із надлишковою масою тіла, які застосовують комбіновану оральну контрацепцію. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 6–8.

85. Айламазян Э. К., Ерофеева Л. В., Тарасова М. А. Комбинированные оральные контрацептивы и факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Проблемы репродукции*. 2012. № 3. С. 63–67.

86. Акмаев И. Г., Сергеев В. Г. Нейроиммуноэндокринология жировой ткани. *Успехи физиологических наук*. 2012. Т. 33. № 2. С. 3–16.

87. Александров А. А., Кухаренко С. С., Баликова О. А., Мартыанова И. И., Минченко Б. И., Алферьев А. М., Перова Н. В., Оганов Р. Г. Распределение жира в организме: с чем связаны его прогностические свойства в отношении сердечно – сосудистой заболеваемости? *Кардиология*. 2006. № 3. С. 57–63.

88. Алипов В. И., Корхов В. В. Противозачаточные средства. Москва : Медицина. 2015. 31 с.

89. Андреева Е. Н., Карпова Е. А., Пономарева Т. А. Новые возможности гестагенов: дроспиренон – прогестаген с антиминералокортикоидными свойствами. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004. Т. 4. № 6. С. 26–29.
90. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. О. Контрацептивные средства: прогресс продолжается. *Гинекология (репринт)*. 2001. Т. 3. № 5. С. 3–7.
91. Багдань Ш., Секереш Л., Ямбор Е. Современные гормональные оральные контрацептивы и их терапевтическое применение в гинекологии. Будапешт, 2013. 24 с.
92. Балкаров И., Моисеев С., Фомин В., Краснова Е. Ожирение: терапевтические аспекты проблемы. *Врач*. 2014. № 9. С. 6–9.
93. Беляков Н. А., Мазуров В. И., Чубриева С. Ю. Метаболический синдром X. *Эфферентная терапия*. 2010. Т. 6. № 2. С. 3–15.
94. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков. Москва : ООО “Медицинское информационное агентство”. 2000. 336 с.
95. Брюхина Е. В., Пестова Т. И., Дюкарева А. М. Контрацепция – оптимальный метод планирования семьи. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. № 2. С. 62–64.
96. Бурлев В. А., Прилепская В. Н., Куземин А. А. Значение определения спектра липидов крови для прогноза побочных реакций в процессе контрацепции. *Акушерство и гинекология*. 2007. № 6. С. 54.
97. Бутрова С. А. Абдоминальное ожирение и метаболический синдром. *Человек и лекарство*”: тезисы докладов IX Рос. нац. конгресса. Москва, 2012. С. 2–5.
98. Бутрова С. А., Плохая А. А. Лечение ожирения: современные аспекты. *Русский медицинский журнал (репринт)*. 2011. Т. 9. № 24. С. 2–7.
99. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. Москва : ООО “Медицинское информационное агентство”, 2003. 752 с.

100. Вильям М. Кеттайл., Рональд А. Арки. Патологическая физиология эндокринной системы / пер. с англ. Санкт-Петербург; Москва: Невский диалект: БИНОМ, 2011. 336 с.
101. Вознесенская Т. Г. Пищевое поведение при ожирении: причины неэффективности терапии и способы их преодоления. *Человек и лекарство: тезисы докладов IX Рос. нац. конгресса*. Москва, 2012. С. 10–12.
102. Вознесенская Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 2. С. 2–6.
103. Гельман В. Я. Медицинская информатика: практикум. 2-е изд. Санкт-Петербург: Питер, 2012. 480 с.
104. Гинекология от пубертата до постменопаузы / под ред. акад. РАМН, проф. Айламазяна Э. К. Москва: МЕДпресс, 2014. 447 с.
105. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение. Москва: Медпрактика, 2002. 127 с.
106. Гормональная контрацепция: пособ. для практикующих врачей. Москва, 2013. 6 с.
107. Грідіна І. Б. Інтравагінальна гормональна контрацепція в жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла. *Запорозький медичний журнал*. 2015. № 6. С. 57–59.
108. Грідіна І. Б. Побічні реакції на тлі застосування гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла. *Здоровье женщины*. 2016. № 1. С. 160–161.
109. Грідіна І. Б. Порівняльна характеристика сучасних методів гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла. *Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики*. 2016. № 1. С. 79–82.
110. Гуминський Ю. Й. Закономірності соматичних та соматовісцеральних пропорцій організму людини в нормі (антропометричне, ультразвукове та прижиттєве дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2002.

111. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков : руководство для врачей. Санкт-Петербург : Фолиант, 2011. 560 с.
112. Даниел Г. Бессесен, Роберт Кушнер. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. Москва : БИНОМ, 2014. 240 с.
113. Дедов И. И., Бугрова С. А., Воронцов А. В., Плохая А. А. Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально – метаболические показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертонии. *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 1. С. 26–29.
114. Дедов И. И., Бутрова С. А., Дзгоева Ф. Х. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 2. С. 19–24.
115. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 1. С. 3–9.
116. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. Москва : Медицина, 2014. 632 с.
117. Демидова Т. Жировая ткань – важнейший орган в организме. *Диабет. Образ жизни*. 2012. № 4. С. 23–25.
118. Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николенко С. А. Дислиппротеидемии: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие. Москва : РГМУ, 2012. 48 с.
119. Доброхотова Ю. Э. Гормональная контрацепция и масса тела. *Журнал Российского общества акушеров – гинекологов*. 2014. № 3. С. 3–7.
120. Дубницкая Л. В. Лечебные аспекты применения эстроген-гестагенных контрацептивов. *Русский Медицинский Журнал*. 2004. Т. 12. № 13. С. 743–748.
121. Дуда И. В., Дуда Вл. И., Дуда В. И. Клиническая гинекология. Минск : Выш. шк., 2015. Т. 2. 379 с.

122. Дюренберг П., Яп М., Ван Ставерн В. А. Индекс массы тела и процентное содержание жира: мета-анализ различных этнических групп. *Международный журнал по ожирению*. 2008. Т. 22. С. 1164–1171.

123. Евсеев А. А. Влияние орального контрацептива Мерсилон на массу тела пациенток. *Гинекология*. 2011. Т. 3. № 4. С. 150–152.

124. Жилка Н. Я., Вовк І. Б. Планування сім'ї: навч. посібник. Київ. 2010. 300 с.

125. Жук С. И., Ночвина Е. А. Современный подход к коррекции нарушения овариально-менструального цикла. *Сб. статей компании “Гедеон Рихтер”, опубликованных в журн. “Здоровье женщины”*. репринт. 2016. С. 79.

126. Жук С. І., Захурадаєва Л. Д., Пехньо Н. В. Індивідуальний підбір комбінованих оральних контрацептивів пацієнткам з урахуванням їх конституціональних особливостей. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2008. № 5. С. 64–67.

127. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. *Кардиология*. 2012. № 6. С. 71–81.

128. Зимин Ю. В. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия. *Кардиология*. 2006. № 11. С. 80–88.

129. Зимин Ю. В., Родоманченко Т. В., Бойко Т. А., Федосеева Е. А., Кашекина А. М., Ярлыкова Л. В., Поцелуйко Л. И., Третьякова Л. Л. Синдром инсулинорезистентности и гиперинсулинизм: связь с уровнем липидов крови и некоторыми другими показателями обмена у больных с нелеченной гипертонической болезнью, не страдающих сахарным диабетом и коронарной болезнью сердца. *Кремлевская медицина: клинический вестник*. 2008. № 2. С. 50–54.

130. Карахалис Л. Ю., Федорович О. К. Дифференциальное применение комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2006. № 6. С. 51–53.

131. Кейтс М. Техника липидологии. Москва : Мир, 2015. С. 257–270.

132. Киселева Н. Г., Перова Н. В., Олферьев А. М., Митяев А. А., Оганов Р. Г. Оценка “пищевых рисков” дислипидемий с помощью опросника, адаптированного для врачебной практики. *Кардиология*. 2008. № 10. С. 91–96.

133. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. Ленинград : Медицина, 2014. 168 с.

134. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург : Питер Ком, 2013. 512 с.

135. Кобалава Ж. Д. Роль инсулинорезистентности в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Человек и лекарство* тезисы докладов IX Рос. нац. конгресса. Москва, 2012. С. 22–30.

136. Колгушкина Т. Н. Актуальные вопросы гинекологии. Минск : Выш. шк., 2012. 332 с.

137. Кононенко И. В., Суркова Е. В., Анциферов М. Б. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать. *Проблемы эндокринологии*. 2011. Т. 45. № 2. С. 36–41.

138. Корхов В. В., Лесик Е. А., Петросян М. А. Исследование и поиск новых гестагенных препаратов для применения их в акушерстве и гинекологии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014. Т. LDL. № 2. С. 16–19.

139. Косицкий Г. И. Превентивная кардиология. 2-е изд., перераб. и доп. Москва, 2012. 512 с.

140. Кротин П. Н., Кожуховская Т. Ю., Танкова А. А. Репродуктивное поведение и контрацептивный выбор подростков и молодежи. *Русский медицинский журнал (репринт)*. 2004. Т. 12. № 5. С. 2–7.

141. Кротин П. Н., Меркулова Л. В., Кожуховская Т. Ю., Шаклатова Л. Л., Беридзе Н. Б. Результаты клинического применения микродозированного контрацептива третьего поколения Мерсилон. *Гинекология*. 2001. Т. 3. № 6. С. 230–231.

142. Круть Ю. Я., Грідіна І. Б., Авраменко Н. В. Досвід використання комбінованого мікродозованого орального контрацептиву з дроспериноном для

лікування передменструального синдрому у жінок з надмірною масою тіла. *Здоровье женщины*. 2015. № 8. С. 151–152.

143. Круть Ю. Я., Грідіна І. Б., Авраменко Н. В. Досвід використання різних видів гормональної контрацепції у молодих жінок з надмірною масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2015. № 2–3. С. 176–179.

144. Куземин А. А. Гормональные контрацептивы нового поколения. *Контрацепция и здоровье женщины*. 1998. № 1. С. 2–10.

145. Кузнецова И. В. Контрацепция / под ред. проф. Н. М. Подзолковой. Москва, 2014. 54 с.

146. Кузнецова И. В., Побединский Н. М. Новый оральный контрацептив – один из многих или препарат с уникальными свойствами? *Гинекология*. 2004. Т.6. № 4. С. 195–197.

147. Кулаков В. И., Серов В. Н., Ваганів Н. Н., Прилепская В. Н., Фролова О. Г., Гуртовой Б. Л., Гаврилова Л. В., Запорожець Э. Е. Руководство по планированию семьи. Москва : РУСФАРМАМЕД, 2014. 298 с.

148. Кухарчук В. Современные подходы к терапии и профилактике атеросклероза. *Врач*. 2015. № 4. С. 15–17.

149. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2000. 320 с.

150. Лебедева М. Индекс массы тела. *Врач*. 2014. № 9. С. 66, 67.

151. Лемелева М. В., Семенова Е. Н., Апарин И. С., Курганская Т. С., Коновалов Г. А. Тактика коррекции уровней холестерина у различных категорий больных. *Кремлевская медицина: клинический вестник*. 2011. № 3. С. 25–28.

152. Литвинова Т. А. Морфофункциональные особенности различных конституциональных типов женщин. *Бюлет. Сибирского отделения АМН СССР*. 2015. № 5. С. 68–71.

153. Лифшиц В. М., Сидельникова В. И. Биохимические анализы в клинике : справочник. Воронеж : Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2014. 277 с.



154. Макаров О. В., Доброхотова Ю. Э., Озолия Л. А., Терешкович Г. Ю. Влияние препаратов половых стероидов на систему гемостаза. *Российский медицинский журнал*. 2012. № 4. С. 27–30.
155. Мамедов М. Н., Перова Н. В., Метельская В. А., Оганов Р. Г. Взаимосвязь абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 1999. Т. 39. № 9. С. 18–22.
156. Мануилова И. А. Современные контрацептивные средства. Москва, 2015. 234 с.
157. Мануйлова И. А. Современные контрацептивные средства. 2-е изд. Москва : Малая медицина, 1993. 198 с.
158. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Москва : ООО “Медицинское информационное агентство”, 2003. 247 с.
159. Мартынов А. И., Зодионченко В. С. Научный симпозиум “Метаболический синдром. Новые подходы к лечению”. *Кардиология*. 2010. № 8. С. 77–80.
160. Медведь В. И. Метаболический синдром: взгляд терапевта. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2017. № 3. С. 14–19.
161. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Что нового в мире? *Здоровье семьи* : информационно-образовательный вестник. 2011. № 1. С.12-14.
162. Межевитинова Е. А. Предменструальный синдром и комбинированные гормональные контрацептивы. *Гинекология*. 2002. Т. 4. № 6. С. 250–253.
163. Межевитинова Е. А. Прогестагены в контрацепции. *Гинекология*. 2001. Т. 3. № 2. С. 36–40.
164. Межевитинова Е. А., Куземин А. А. К вопросу о лечении дисменореи и предменструального синдрома. *Гинекология*. 2001. Т. 3. № 4. С. 133, 134.

165. Меживитанова Е. А. Клинические и фармакологические особенности дезогестрела. *Гинекология*. 2000. Т. 2. № 4.
166. Методи контрацепції відповідно до періодів життя (післяпологовий та післяабортний періоди): навч. посібник / Г. М. Адамова, В. І. Банніков, О. А. Бондаренко та ін. Київ. 2013. 272 с.
167. Мкртумян А. М. Почему и как следует осуществлять коррекцию массы тела женщины без ущерба ее репродуктивной системы? *Гинекология*. 2004. Т. 6. № 4. С. 164–366.
168. Мкртумян А. М. Снижение веса – основа коррекции метаболических нарушений. *Человек и лекарство*: тезисы докладов IX Рос. нац. конгресса. Москва, 2002. С. 6–9.
169. Мухин Н., Козловская Ю.Л., Моисеев С., Балкаров И., Лопатки на Т., Фомин В. Секреты метаболического синдрома. *Врач*. 2005. № 4. С. 8–14.
170. Никитин С. В. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах. *Гинекология*. 2003. Т. 5. № 5. С. 212–217.
171. Никитин С. И. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах. *Гинекология*. 2003. Т. 5. № 5. С.131-135
172. Овсянникова Т. В., Демидова И. Ю., Глазкова О. И. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011. № 6. С. 5–8.
173. Ожирение. Руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова, В. И. Мазурова. Санкт-Петербург : СПбМАПО, 2003. 520 с.
174. Ожирение. Руководство для врачей / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва : Медицинское информационное агентство, 2004. 456 с.
175. Ожирение: меры по предотвращению глобальной эпидемии : Доклад на семинаре ВОЗ по ожирению. Женева. 2007. С. 3–5.

176. Основы репродуктивной медицины : практ. руководство / под ред. чл.-корр. НАМН Украины, проф. В. К. Чайки. 2-е изд., испр. и доп. Донецк : ЧП “Лавис”, 2011. 896 с.

177. Острейкова Л. И., Прилепская В. Н. Новый гестагенный компонент оральных контрацептивов – новые перспективы. *Гинекология*. 2012. Т. 4. № 2. С. 3–6.

178. Пасман Н. М. Дроспиренон – гестаген XXI века с антиминералокортикоидной активностью. *Гинекология*. 2014. Т. 6. № 2. С. 92–96.

179. Перминова С. Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины. *Гинекология*. 2012. Т. 8. № 1. С. 21–26.

180. Перова Н. В. Метод диагностики атерогенных дислипидемий в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце*. 2012. Т. 1. № 3. С. 126–127.

181. Перова Н. В., Мамедов М. Н., Метельская В. А. Кластер факторов высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром. *Международный медицинский журнал*. 2009. Т. 5. № 2. С. 21–24.

182. Подзолкова Н. М., Глазкова О. Л. Дифференциальная диагностика в гинекологии. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2012. 448 с.

183. Подольский В. В. Аборт та його наслідки для репродуктивного здоров'я у жінок вертільного віку. *Здоровье женщины*. 2013. № 10 (86). С. 32–34.

184. Подольский В. В. Репродуктивне здоров'я жінок – важлива проблема сучасності. *Здоровье женщины*. 2009. № 1 (13). С. 100–104.

185. Потапов В. А. Комментарии к клинической оценке непрерывного режима использования микродозированного комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 в целях профилактики послеоперационных рецидивов эндометриомы яичников у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2008. № 1. С.18-21

186. Практическая гинекология / под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова и проф. В. Н. Прилепской. Москва : МЕДпресс, 2012. 720 с.
187. Прилепская В. Н. Контрацепция у женщин с патологией щитовидной железы. *Руководство по контрацепции* / под ред. В. Н. Прилепской. Москва : МЕДпрессинформ, 2013. С. 307–312.
188. Прилепская В. Н. НоваРинг – контрацепция, анатомия, сексология. *Гинекология*. 2004. Т. 6. № 6. С. 306–308.
189. Прилепская В. Н., Абакарова П. Р., Бебнева Т. Н. Пятилетний опыт работы Центра по экстренной контрацепции. *Гинекология*. 2004. Т. 6. № 6. С. 313–315.
190. Прилепская В. Н., Острейкова Л. И. Эволюция прогестагенов и прогресс современной контрацепции. *Гинекология*. 2011. Т. 6. № 3. С. 111–113.
191. Радзинский В. Е. Контрацепция у подростков. *Гинекология*. 2012. Т. 4. № 6. С. 255–261.
192. Ревазова Ф. С. Профилактика осложнений внутриматочной контрацепции препаратом Марвелон. *Гинекология*. 2011. Т. 2. № 6. С. 183–185.
193. Ревенько О. О. Стан репродуктивного здоров'я жінок після штучного переривання вагітності. *Здоровье женщины*. 2009. № 1. С. 157–159.
194. Резніченко Г. І. Сучасні методи планування сім'ї : навч. посібник для лікарів. Київ : Ферзь, 2012. 119 с.
195. *Руководство по контрацепции* / под ред. проф. В. Н. Прилепской. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : МЕДпресс-информ, 2011. 448 с.
196. Савельева И. С. Контрацепция у подростков: лечебные аспекты. *Гинекология*. 2000. Т. 2. № 6. С. 185–188.
197. Светлаков А. В., Яманова М. В., Филиппов О. С., Махалова Н. А. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения. *Проблемы репродукции*. 2012. Т. 7. № 6. С. 33–36.
198. Сенчук А. Я., Венцовский Б. М., Чермак И. И. *Руководство по практическим навыкам в гинекологии и акушерстве* / под ред. проф. А. Я. Сенчука. 2-е изд., испр. и доп. Город, 2012. 466 с.

199. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. Москва : Изд. дом “ГЭОТАР-МЕД”, 2001. 255 с.
200. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. Москва : МЕДпресс-информ, 2004. 528 с.
201. Сидорова И. С., Леваков С. А., Унанян А. Л., Гуриев Т. Д. Некоторые аспекты применения оральных контрацептивов у больных с аденомиозом. *Гинекология*. 2015. Т. 7. № 3. С. 189, 190.
202. Сильвия К. Роузвиза. Гинекология. Москва : МЕДпресс-информ, 2004. 519 с.
203. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология : руководство для врачей. Санкт-Петербург : СПб СОТИС, 2013. 224 с.
204. Современная контрацепция: практическое руководство / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, А. А. Зеленский, И. А. Доскоч. О. : ТЭС, 2008. 288 с.
205. Современные методы профилактики абортов : научно-практическая программа. Москва, 2014. 83 с.
206. Соколов Е. И., Горбачева О. И., Щукина Г. Н., Олферьев А. М., Фомина В. М., Перова Н. В. Липопротеиды сыворотки крови при различных типах ожирения в условиях жировой нагрузки. *Клиническая медицина*. 2014. № 4. С. 25–28.
207. Соколов Е. И., Перова Н. В. Гормональная регуляция жирового обмена у здоровых лиц и при ожирении. *Физиология человека*. 2008. Т. 30. № 4. С. 75–79.
208. Старкова Н. Т. Руководство по клинической эндокринологии. Санкт-Петербург, 2012. 540 с.
209. Старкова Н. Т., Бирюкова Е. В., Дворяшина И. В., Мураховская Е. В. Нарушение толерантности к жиру как фактор развития инсулинрезистентности при ожирении у лиц молодого возраста. *Клиническая медицина*. 2012. № 5. С. 42–46.

210. Стеняева Н. Н., Хритинин Д. Ф. Гормональная контрацепция и женская сексуальность. *Акушерство и гинекология*. 2013. с. 106–111.
211. Сучасні аспекти планування сім'ї : навч. посібник / Г. М. Адамова, О. А. Бондаренко, Н. Г. Гойда та ін. Київ, 2012. 320 с.
212. Сучасні методи планування вагітності : навч. посібник / Г. І. Резніченко, А. Б. Гордійчук, Н. Ю. Резніченко. Київ : Ферзь, 2012. 119 с.
213. Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П. Эндокринная гинекология. Киев : Заповіт, 2003. Ч. 1.
214. Тимченко О. І., Вовк І. Б., Корнацька А. Г. та ін. Вплив штучного абортів на можливість подальшого дітонародження. *Здоровье женщины*. 2010. № 1. С. 251–254.
215. Уварові Е. В., Савельева И. С. Благотворные свойства комбинированных оральных контрацептивов как основа современной стратегии охраны репродуктивного здоровья сексуально активных подростков и молодёжи. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2015. № 1. С. 66–73.
216. Ушкалова Е. А. Лекарственные взаимодействия оральных контрацептивов. *Фарматека*. 2015. № 2. С. 54–57.
217. Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції : навч. посібник / Ю. П. Вдовиченко, Г. М. Войтенко, І. М. Білай та ін. Київ : Книга плюс, 2010. 176 с.
218. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. Москва : Медиа Медика, 2014. 168 с.
219. Чернухина Г. Е., Сметник В. П., Мовсисян Л. И. Коррекция метаболических нарушений сибутрамином как способ восстановления эндокринной функции репродуктивной системы у женщин с ожирением. *Гинекология*. 2014. Т. 6. № 6. С. 302–306.
220. Эндокринология / под ред. Н. Лавина ; пер. с англ. Москва : Практика, 2012. 1128 с.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

## Список публікацій здобувача

1. Грідіна І. Б. Досвід використання комбінованого мікродозованого орального контрацептиву з дроспериноном для лікування передменструального синдрому у жінок з надмірною масою тіла / Ю. Я. Круть, І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 8. – С. 151–152. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*
2. Грідіна І. Б. Досвід використання різних видів гормональної контрацепції у молодих жінок з надмірною масою тіла / Ю. Я. Круть, І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // *Сучасні медичні технології*. – 2015. – № 2–3. – С. 176–179. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*
3. Грідіна І. Б. Порівняльна характеристика сучасних методів гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна // *Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики*. – 2016. – № 1. – С. 79–82.
4. Грідіна І. Б. Інтравагінальна гормональна контрацепція в жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна // *Запорожский медицинский журнал*. – 2015. – № 6. – С. 57–59.
5. Грідіна І. Б. Побічні реакції на тлі застосування гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 1. – С. 160–161.
6. Грідіна І. Б. Досвід використання препаратів тіоктової кислоти у жінок із надлишковою масою тіла, які застосовують комбіновану оральну контрацепцію / І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // *Запорожский медицинский журнал*.

журнал. – 2014. – № 1. – С. 6–8. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

7. Грідіна І. Б. Оцінка якості життя жінок з надмірною вагою тіла на фоні прийому гормональної контрацепції / І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // Актуальні питання акушерства і гінекології. – 2013. – № 2. – С. 152–157. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

8. Грідіна І. Б. Вплив гормональної контрацепції на епітелій шийки матки у жінок з надмірною масою тіла / І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // Здоров'я жінки. – 2017. – № 7. – С. 120–123. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання статті).*

9. Грідіна І. Б. Оптимізація вибору методу гормональної контрацепції у жінок з надлишковою масою тіла / Ю. Я. Круть, І. Б. Грідіна, Н. В. Авраменко // Інформаційний лист № 324–2016. *(Внесок здобувача: проведення досліджень, написання листа).*

10. Пат. 100117 Україна, МПК (215.01) А61К 31/00. Спосіб поліпшення переносимості гормональних контрацептивів / І. Б. Грідіна, Ю. Я. Круть, Н. В. Авраменко; патентовласник Запорізький державний медичний університет.

№ u 201500530; заявл. 23.01.16; опубл. 10.07.15 Бюл. № 13 *(Внесок здобувача: ідея дослідження, розробка та впровадження результатів).*

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення й результати дисертації доповідалися на науково-практичних конференціях, таких як: Міжнародна науково-практична конференція “Профілактика тромбоемболічних ускладнень та актуальні проблеми акушерства і гінекології” (Запоріжжя, 2016); Реєстрова очно-дистанційна науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасна діагностика і лікування генетичної патології” (Запоріжжя, 2016); Міжнародна науково-практична конференція “Проблеми репродуктивного здоров'я в сучасних умовах” (Запоріжжя, 2015); Міжнародна науково-практична конференція “Репродуктивне здоров'я жінки” (Київ, 2014).



Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику КУ “ОМЦРЛ” ЗОР, КУ “Пологовий будинок № 1”, КУ “Пологовий будинок № 9” м. Запоріжжя, КП “ТМО” Бердянська міська дитяча лікарня та пологовий будинок, КУ “Мелітопольський міський пологовий будинок” ММРЗО, КЗ “Василівська ЦРЛ” ЗОР, КЗ “Токмацька ЦРЛ”, ТМО Михайлівського району, ДЗ “СМСЧ № 1” МОЗ.

Результати дисертаційної роботи використовують у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету й ДЗ “Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України”.

За результатами дослідження оформлено інформаційний лист № 324-2016 “Оптимізація вибору методу гормональної контрацепції у жінок з надлишковою масою тіла” про нововведення в системі охорони здоров’я.

### Оцінювання якості життя

Кількісно оцінюються такі показники:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я.

2. Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role – Physical Functioning – RP). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта.

3. Інтенсивність болю (Bodily pain – BP). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта.

4. Загальний стан здоров'я (General Health – GH). Чим нижчі бали за цією шкалою, тим нижча оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність (Vitality – VT). Низькі бали свідчать про стомлення пацієнта, зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning – SF). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного й емоційного стану.

7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role – Emotional – RE). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, зумовлене погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (Mental Health – MH). Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічне неблагополуччя.

Шкали групуються в два показники “фізичний компонент здоров'я” і “психологічний компонент здоров'я” :

#### 1. Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH)

Складові шкали:

- Фізичне функціонування
- Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом
- Інтенсивність болю
- Загальний стан здоров'я

#### 2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH)

Складові шкали:

- Психічне здоров'я
- Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом
- Соціальне функціонування
- Життєва активність

| Запитання | Шкала   | Загальний показник                      |
|-----------|---|---|
| 3а        | <b>Фізичне функціонування<br/>(Physical Functioning – PF)</b>                                   | <b>Фізичний компонент здоров'я</b>      |
| 3б        |   |   |
| 3в        |   |   |
| 3г        |   |   |
| 3д        |   |   |
| 3е        |   |   |
| 3ж        |   |   |
| 3з        |   |   |
| 3і        |   |   |
| 3к        |   |   |
| 4а        | <b>Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом<br/>(Role – Physical Functioning – RP)</b> | <b>Психологічний компонент здоров'я</b> |
| 4б        |   |   |
| 4в        |   |   |
| 4г        |   |   |
| 7         | <b>Інтенсивність болю<br/>(Bodily pain – BP)</b>  |   |
| 8         |   |   |
| 1         | <b>Загальний стан здоров'я<br/>(General Health – GH)</b>  |   |
| 11а       |   |   |
| 11б       |   |   |
| 11в       |   |   |
| 11г       |   |   |
| 9а        | <b>Життєва активність (Vitality – VT)</b>   |   |
| 9д        |   |   |
| 9ж        |   |   |
| 9і        |   |   |
| 6         | <b>Соціальне функціонування<br/>(Social Functioning – SF)</b>                                   |   |
| 10        |   |   |
| 5а        | <b>Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role – Emotional – RE)</b>               |   |
| 5б        |   |   |
| 5в        |   |   |
| 9б        | <b>Психічне здоров'я<br/>(Mental Health – MH)</b>   |   |
| 9в        |   |   |
| 9г        |   |   |
| 9е        |   |   |
| 9з        |   |   |

Обробка результатів.

1. Значення за шкалою “Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF)”:

1) підсумуйте бали, отримані при відповідях на запитання: 3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.

$PF_{\text{sum}} = PF_{3а} + PF_{3б} + PF_{3в} + PF_{3г} + PF_{3д} + PF_{3е} + PF_{3ж} + PF_{3з} + PF_{3и} + PF_{3к}$ ;

2) отриманий сумарний бал перерахуйте за таким ключем:  $PF * 100$ .

2. Значення за шкалою “Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role – Physical Functioning – RP)”:

1) підсумуйте бали, отримані при відповідях на запитання: 4а, 4б, 4г, 4д:

$$RP_{\text{sum}} = RP_{4a} + RP_{4b} + RP_{4g} + RP_{4d};$$

2) отриманий сумарний бал перерахуйте за таким ключем:  $RP * 100$ .

3. Значення за шкалою “Інтенсивність болю (Bodily pain – BP)”:

1) перекодуйте бали, отримані при відповіді на запитання № 7 і № 8, відповідно до одного з вказаних ключів.

А. Якщо дані відповіді на обидва запитання, то перекодуйте “сірий” бал з кожного з них за таким ключем:

| “сірий” бал запитання № 7 (BP7) | перерахований бал (BP7’) |  | “сірий” бал запитання № 8 (BP8)              | перерахований бал (BP8’) |
|---------------------------------|--------------------------|--|--|--------------------------|
| 1                               | 6                        |  | 1 і за умови, що BP7=1                       | 6                        |
| 2                               | 5,4                      |  | 1 і за умови, що BP7 має значення від 2 до 6 | 5                        |
| 3                               | 4,2                      |  | 2  | 4                        |
| 4                               | 3,1                      |  | 3  | 3                        |
| 5                               | 2,2                      |  | 4  | 2                        |
| 6                               | 1                        |  | 5  | 1                        |

В. Якщо дана відповідь на запитання № 7 і пропущена відповідь на запитання № 8, то перекодуйте “сірий” бал за запитання № 7 за таким ключем, перерахований бал для запитання № 8 вказується той самий, що й для запитання № 7.

| “сірий” бал запитання №7 (BP7) | перерахований бал (BP7’) | перерахований бал (BP8’) |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1                              | 6                        | 6                        |
| 2                              | 5,4                      | 5,4                      |
| 3                              | 4,2                      | 4,2                      |
| 4                              | 3,1                      | 3,1                      |
| 5                              | 2,2                      | 2,2                      |
| 6                              | 1                        | 1                        |

С. Якщо дана відповідь на запитання № 8 і пропущена відповідь на питання № 7, то перекодуйте “сирий” бал за питання № 8 за таким ключем, перерахований бал для запитання № 7 вказується той самий, що й для запитання № 8.

| “сирий” бал запитання № 8 (BP8) | перерахований бал (BP8”) | перерахований бал (BP7”) |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1                               | 6                        | 6                        |
| 2                               | 4,75                     | 4,75                     |
| 3                               | 3,5                      | 3,5                      |
| 4                               | 2,25                     | 2,25                     |
| 5                               | 1                        | 1                        |

Підрахуйте значення за шкалою за формулою:

$$BP = [ ((BP7'' + BP8'') - 2) / 10 ] * 100.$$

4. Значення за шкалою “Загальний стан здоров’я (General Health – GH)”

Перекодуйте запитання № 1 за ключем:

| “сирий” бал запитання № 1 (GH1) | перерахований бал (GH1”) |
|---------------------------------|--------------------------|
| 1                               | 5                        |
| 2                               | 4,4                      |
| 3                               | 3,4                      |
| 4                               | 2                        |
| 5                               | 1                        |

Перекодуйте запитання № 11б за ключем:

| “сирий” бал запитання № 11б (GH 11б) | перерахований бал (GH 11б”) |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1                                    | 5                           |
| 2                                    | 4                           |
| 3                                    | 3                           |
| 4                                    | 2                           |
| 5                                    | 1                           |

Перекодуйте запитання № 11г за ключем:

| “сирий” бал запитання № 11г (GH 11г) | перерахований бал (GH 11г”) |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1                                    | 5                           |
| 2                                    | 4                           |
| 3                                    | 3                           |
| 4                                    | 2                           |
| 5                                    | 1                           |

Підрахуйте суму:

$$GH_{sum} = GH1'' + GH 11a + GH 11б'' + GH 11в + GH 11г''$$

Підрахуйте значення шкали за формулою:  $GH * 100$ .

5. Значення за шкалою “Життєва активність (Vitality – VT)”

Перекодуйте запитання № 9а за ключем:

| “сирий” бал<br>запитання № 9а<br>(VT 9а) | перерахований<br>бал (VT 9а”) |
|--|-------------------------------|
| 1  | 6                             |
| 2  | 5                             |
| 3  | 4                             |
| 4  | 3                             |
| 5  | 2                             |
| 6  | 1                             |

Перекодуйте запитання № 9д за ключем:

| “сирий” бал<br>запитання № 9д<br>(VT 9д) | перерахований<br>бал (VT 9д”) |
|--|-------------------------------|
| 1  | 6                             |
| 2  | 5                             |
| 3  | 4                             |
| 4  | 3                             |
| 5  | 2                             |
| 6  | 1                             |

Підрахуйте суму:  $VT_{sum} = VT_{9a} + VT_{9d} + VT_{9ж} + VT_{9и}$

Підрахуйте значення шкали за формулою:  $VT * 100$ .

6. Значення за шкалою “Соціальне функціонування (Social Functioning – SF)”

Перекодуйте запитання № 6 за ключем:

| “сирий” бал<br>запитання № 6<br>(SF6) | перерахований<br>бал (SF6”) |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1                                     | 5                           |
| 2                                     | 4                           |
| 3                                     | 3                           |
| 4                                     | 2                           |
| 5                                     | 1                           |

Підрахуйте суму:  $SF_{sum} = SF6 + SF10$

Підрахуйте значення шкали за формулою:  $SF * 100$ .

7. Значення за шкалою “Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role – Emotional – RE)”

Підрахуйте суму балів, отриманих при відповіді на запитання: 5а, 5б, 5в:

$RE_{sum} = RE_{5a} + RE_{5б} + RE_{5в}$ .

Підрахуйте значення шкали за формулою:  $RE * 100$ .

## 8. Значення за шкалою “Психічне здоров’я (Mental Health – МН)”

Перекодуйте запитання № 9г за ключем:

| “сирий” бал запитання № 9г (МН 9г) | перерахований бал (МН 9г”) |
|------------------------------------|----------------------------|
| 1                                  | 6                          |
| 2                                  | 5                          |
| 3                                  | 4                          |
| 4                                  | 3                          |
| 5                                  | 2                          |
| 6                                  | 1                          |

Перекодуйте запитання № 9з за ключем:

| “сирий” бал запитання № 9 з (МН 9з) | перерахований бал (МН 9з”) |
|-------------------------------------|----------------------------|
| 1                                   | 6                          |
| 2                                   | 5                          |
| 3                                   | 4                          |
| 4                                   | 3                          |
| 5                                   | 2                          |
| 6                                   | 1                          |

Підрахуйте суму:  $MH_{sum} = MN_{9б} + MN_{9в} + MN_{9г”} + MN_{9е} + MN_{9з”}$ .

Підрахуйте значення шкали за формулою:  $MN * 100$ .

## 9. Значення загальних показників “Фізичний компонент здоров’я” і “Психологічний компонент здоров’я (Mental Health – МН)”

Підрахуйте Z – значення за 8 шкалами опитувальника за формулами:

$$PF - Z / 22,89490$$

$$RP - Z / 33,797290$$

$$BP - Z / 23,558790$$

$$GH - Z / 20,16964$$

$$VT - Z / 20,86942$$

$$SF - Z / 22,37642$$

$$RE - Z / 33,02717$$

$$MN - Z / 18,01189$$

Підрахуйте значення показника “Фізичний компонент здоров’я” за формулою:

$$PH_{sum} (GH - Z * -0,24954)$$

$$PH + 50$$

Підрахуйте значення показника “Психічний компонент здоров’я (МН)” за формулою:

$$Mh_{sum} (GH - Z * -0,01571)$$