

4. Наказ Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, Міністерства охорони здоров'я України від 21.09.2010 р. № 340 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібно торгівлі лікарськими засобами» [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua>.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.07.2004 р. № 349 «Правила проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів» [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua>.

Надійшла до редакції 10.07.2011 р.

*В. А. Шаповалова, В. В. Шаповалов, С. І. Зброжек*  
 Інститут підвищення кваліфікації  
 спеціалістів фармації (г. Харків)

#### **Фармацевтическое право: анализ лицензионных условий проведения хозяйственной деятельности по обороту лекарственных средств**

В статье с позиции фармацевтического права приведен сравнительный анализ приказов Государственного комитета по вопросам регуляторной политики и предпринимательства № 44/27 от 03.03.2009 г. и Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Министерства здравоохранения Украины № 340 от 21.09.2010 г.

*Ключевые слова:* фармацевтическое право, лицензирование, оборот, лекарственных средств.

*V. A. Shapovalova, V. V. Shapovalov, S. I. Zbrozhek*  
 Institute for Advanced Studies  
 Professional Pharmacy  
 (Kharkiv)

#### **Pharmaceutical law: an analysis of licensing conditions of economic activity for drug trafficking**

In this article from the perspective of the pharmaceutical law provided a comparative analysis of the State Committee for Regulatory Policy and Entrepreneurship № 44/27 of 03/03/2009, and the State Inspectorate for Quality Control of Drugs of the Ministry of Health of Ukraine № 340 from 21.09.2010, the

*Key words:* pharmaceutical law, licensing, traffic, medicines.

УДК 618.19-006:618.14-08987

*И. Н. Щербина, д-р мед. наук, проф.,*  
*Е. И. Скорбач, аспирант* (кафедра акушерства и гинекологии № 1)  
 Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

### **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С ПОСТГИСТЕРЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

В статье представлены данные клинико-иммунологического, вегетологического, психологического, электроэнцефалографического и нейровизуализационного обследования статуса 68 женщин, страдающих постгистерэктомическими нейровегетативными и психоэмоциональными расстройствами, с целью поиска оптимальных патогенетических подходов к терапии. Установлено, что постгистерэктомический синдром сопровождается различными изменениями нейровегетативной регуляции, формирующими синдром вегетативной дисфункции, а также психоэмоциональными расстройствами, изменениями биоэлектрической активности и структурно-морфологическими нарушениями головного мозга. Определены важные патогенетические гормонально-иммунологические аспекты данных нарушений. Стабильные положительные клинико-иммунологические сдвиги у пациенток с постгистерэктомическим синдромом показали высокую эффективность включения иммунокорректирующих препаратов для оптимизации терапевтических мероприятий при лечении указанной патологии.

*Ключевые слова:* постгистерэктомический синдром, психоэмоциональные расстройства, нейровегетативные расстройства, лечение

Хирургическое лечение заболеваний матки достигает 38 % и сопровождается у большинства пациенток развитием синдрома постгистерэктомии [1, 3, 6]. Количество гистерэктомий среди всех гинекологических вмешательств достигает 25—38 %, средний возраст гистерэктомии при миоме матки составляет 40,5 лет, акушерских гистерэктомий — 36 лет [4, 9]. Общеизвестным является тот факт, что гистерэктомия оказывает негативное влияние на многие аспекты женского здоровья. В последние годы появились работы, указывающие, что хирургическое удаление матки, даже с сохранением яичниковой ткани, у 60—85 % женщин сопровождается появлением нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений,

изменением липидного и белкового обмена, способствуя росту сердечно-сосудистых заболеваний [2, 5—7].

Постгистерэктомический синдром (ПГС), включает в себя комплекс симптомов, развивающихся у 30—70 % молодых женщин в различные сроки после гистерэктомии с сохранением одного или двух яичников [1, 4, 6]. ПГС включает в себя нейровегетативные, психоэмоциональные и обменно-эндокринные нарушения в результате гипоестрогении из-за нарушения кровоснабжения, иннервации и функции яичников после гистерэктомии. Кроме этого в возникновении синдрома постгистерэктомии могут играть роль нарушенная иннервация яичников, наркотические и другие вещества, вводимые во время операции, травматизация и послеоперационные осложнения. Кроме того, нередко отмечается тяжелая психологическая реакция женщины на удаление матки, прекращение менструаций и утрату способности к деторождению, что отражается на функции яичников через центральные структуры мозга [2, 8].

Многие авторы считают, что уменьшение продукции овариальных гормонов при гистерэктомии с сохранением придатков матки оказывает «повреждающее» действие на гипоталамно-гипофизарную систему, вызывая нарушение обратных рецепторных связей [5, 8, 10], что в сочетании с удалением матки и миоматозных узлов, являющихся локальным «депо» эстрогенов, приводит к нарушению сформировавшегося гормонального баланса. Однако на сегодняшний день нет единой точки зрения относительно механизма развития вегетоневротических расстройств при удалении матки с сохранением яичников. Также недостаточно изучены вопросы изменения в иммунной системе женщины, эффективности её иммунологического ответа в условиях меняющегося гормонального статуса. Остается неясным — в какой степени нарушения процессов адаптации определяются изменениями в иммунной

системе организма женщины, насколько выраженным является патогенное влияние постгистерэктомиических нарушений на иммунокомпетентные клетки и достаточно ли эффективны и безопасны различные методы коррекции патологии, связанной с хирургической менопаузой [9, 10]. Патогенетически обоснованным является назначение заместительной гормональной терапии [10]. Для лечения психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений достаточно применения седативных средств — антидепрессантов или транквилизаторов [9, 10]. Ряд авторов предлагает шире использовать фитострогены — гомеопатические препараты [9, 10]. Учитывая неоднозначность тактики ведения женщин после гистерэктомии с сохранением придатков матки, данная проблема требует дальнейшего изучения.

Целью исследования явилась разработка новых подходов к коррекции нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств у больных с постгистерэктомиическим синдромом на основе изучения изменений клинико-гормонального и иммунного статуса.

В исследование было включено 68 женщин, в возрасте 39—49 лет. Основную группу составили 40 (51,6 %) женщин с нейровегетативными и психоэмоциональными постгистерэктомиическими нарушениями, которым проводилось комплексное дифференцированное лечение с применением иммунокорректоров, группа сравнения состояла из 28 (48,4 %) обследованных, которым проводилось традиционное общепринятое лечение, без назначения иммунокорректоров. Средний возраст пациенток составил  $41,0 \pm 4,3$  года.

Определения особенностей течения синдрома хирургической менопаузы проводили путем клинического обследования с оценкой эмоционального состояния по уровню тревожности с помощью шкалы С. Д. Спилбергера в модификации Ю. А. Ханина (1978), Оценку функционального состояния вегетативной нервной системы проводили по методике А. М. Вейна (1998). Электроэнцефалографию осуществляли на аппарате «Орион» (Венгрия) по общепринятой методике. Нейровизуализационные исследования головного мозга ядерная магнитно-резонансную томографию проводили на томографе «Образ-1» (Россия) по стандартным методикам.

Для установления особенностей гормонального гомеостаза проводили определение содержания гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и половых стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) иммуноферментным методом.

Программа иммунологических исследований включала определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови с помощью проточной лазерной цитометрии на приборе FACS Calibur (США), активности фагоцитарных клеток методом S. Nielsen (1995), содержание в крови основных про- и противовоспалительных цитокинов определяли методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Указанный объем диагностических мероприятий выполняли до лечения, через 1, 6, 12 мес. и через 24 мес. после гистерэктомии.

Основными жалобами нейровегетативного характера, которые предъявляли пациентки исследуемых групп, были лабильность артериального давления и связанные с ней головные боли, ощущение сердцебиения в покое, нарушения сна в виде бессонницы или беспокойного сна, приливы жара к лицу и шее, потливость, парестезии и онемение в конечностях, сухость кожи. Психоэмоциональные расстройства проявлялись

эмоциональной лабильностью с раздражительностью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, ухудшением памяти, нарушением настроения, снижением или утратой либидо.

Результаты вегетологического обследования показали статистически достоверное преобладание вегетативной дистонии над вегетативным равновесием. Нормотония исходного вегетативного тонуса обнаружена у 2 (2,9 %) пациенток, а у 66 (97,1 %) человек обнаружены признаки вегетативных расстройств.

Изучение личностной тревожности и психоэмоциональной лабильности показало наличие низкой тревожности у 13 (19,1 %), умеренной тревожности — у 32 (47,1 %) пациенток, высокой тревожности — у 23 (33,8 %) пациенток.

Электроэнцефалографическая картина у больных была представлена в 14 (20,6 %) случаях регулярным  $\alpha$ -ритмом, расстройства ритма встречались у 17 (25,0 %) пациенток, нормальная амплитуда — у 15 (22,1 %), снижение амплитуды — у 10 (14,7 %), увеличение амплитуды — у 5 (7,4 %), асимметрия (более 30 %) — у 9 (13,2 %), нарушения зональных различий — у 7 (10,3 %), нормальная реакция на свет — у 16 (23,5 %), снижение реакции — у 8 (11,8 %) обследованных больных. Доминирование  $\beta$ -ритма наблюдалось у 6 (8,8 %) больных, асимметрии более 30 % выявлено не было. Отдельные  $\Theta$ -волны встречались у 5 (7,4 %) больных, доминирование низкоамплитудных  $\Theta$ -волн регистрировалось у 4 (5,9 %) пациенток.

По данным МРТ-исследования основными признаками структурных изменений головного мозга из обследованных больных с нейровегетативными нарушениями у 32 (47,1 %) были различные варианты гидроцефалии.

Исследования гормонального статуса у больных с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями показали, что содержание ФСТ, ЛГ повышается в соответствии со степенью тяжести нарушений. Содержание эстрогенов имело тенденцию к снижению ( $p < 0,05$ ), коррелируя со степенью тяжести синдрома. Обнаружена аналогичная динамика снижения содержания прогестерона, однако это снижение было менее выраженным. Уровень содержания тестостерона находился в пределах возрастной нормы

Анализ цитокинового статуса женщин показал, что наиболее выраженные нейровегетативные и психоэмоциональные проявления наблюдается у пациенток с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, сочетающихся со сниженным уровнем их антагонистов — противовоспалительных цитокинов. Выявленная взаимосвязь между цитокиновым профилем пациенток и клиническими проявлениями синдрома свидетельствует о том, что соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) может указывать на тяжесть течения синдрома, а прогрессирующий рост этого показателя — свидетельствовать о неблагоприятном его течении.

При исследовании популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови было установлено, что у всех пациенток в периферической крови наблюдается повышение содержания Т-клеток, экспрессирующих CD69 и Т-хелперов, экспрессирующих активационные молекулы CD25, а также увеличение содержания НКТ-клеток CD56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> и CD56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>.

Система терапевтических негормональных и немедикаментозных мероприятий у пациенток основной группы с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями включала психологическую коррекцию

и применение препаратов психофармакологической группы: валериану по 0,02 г 2 раза в день, настойку пустырника по 30 капель 3 раза в день, гидазепам по 5 мг в сутки, на ночь, в течение 10—14 дней, у пациенток с выраженным депрессивным компонентом применяли антидепрессанты — пароксетин (паксил) по 20 мг в сутки от 1 до 3 месяцев.

Из заместительной гормональной терапии назначали фемостон 1/10 в циклическом режиме.

Для коррекции иммунных расстройств пациенткам с вегетативными и психоэмоциональными нарушениями в комплексное лечение был включен иммунокорректор экстракт плаценты по 1 мл через день, под кожу, курсом 7 инъекций.

Положительный клинический эффект у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными расстройствами на фоне дифференцированного лечения наблюдался уже через 3—4 недели от начала терапии. Так, у 21 пациентки (61,8 %) заметно уменьшились приливы жара, потливость, стабилизировалось артериальное давление, улучшился сон, настроение, повысилась работоспособность. Среди пациенток, получавших традиционное лечение, положительный клинический эффект отмечался лишь у 11 (17,2 %) больных.

ЭЭГ показало улучшение фоновой ритмики, уменьшение межполушарной асимметрии, исчезновение пароксизмальной активности. Через 6 месяцев после комплексного дифференцированного лечения по данным вегетативного статуса при использовании опросников отмечалось отсутствие признаков вегетативной дистонии и низкий уровень тревожности. Изменений биоэлектрической активности головного мозга зарегистрировано не было. Данные МРТ свидетельствовали о нормализации венозного оттока из полости черепа. Через 6 месяцев после комплексного дифференцированного лечения полученный положительный клинический эффект оставался стабильным и состояние наблюдаемых больных не ухудшалось. В группе больных, получавших традиционное лечение, у 12 (35,3 %) пациенток отмечалось возобновление клинической симптоматики, появление патологической вегетативной реактивности, нарастание психоэмоциональной тревожности.

Положительная динамика в клиническом течении нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений у обследованных пациенток коррелировала с положительной динамикой в иммунологических и гормональных показателях. Иммунологическими критериями традиционного лечения и комплексной терапии в сочетании с иммунокоррекцией были: нормализация цитокинового профиля и восстановление нормального цитокинового баланса.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили судить об эффективности проведения комплексной иммунокорректирующей терапии для оптимизации коррекции постгистерэктомиических нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств, что позволяет рекомендовать включение иммунокоррекции в комплекс терапии указанных нарушений для повышения стабильности результатов лечения данной категории больных.

#### Список литературы

1. Вихляева, Е. М. Руководство по эндокринологической гинекологии [Текст] / Вихляева Е. М., Железнов Б. И., Запорожан В. Н. [под ред. Вихляевой Е. М.] — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — С. 274—92, 395—406.
2. Di Paolo T. Modulation of brain dopamine mission by sex steroids / T. Di Paolo // Rev. Neuroscience. — 2004, № 5. — P. 269—277.

3. Липчанская, Г. Н. Особенности гемодинамики яичников у женщин после гистерэктоми в репродуктивном возрасте / Г. Н. Липчанская, В. П. Квашенко [Электронный ресурс]. — Режим доступа : URL : [www.nbuv.gov.ua/portal/natural/vkhnmu/Med/2006\\_720/28.pdf](http://www.nbuv.gov.ua/portal/natural/vkhnmu/Med/2006_720/28.pdf)

4. Особенности гормональных соотношений после оперативного лечения больных миомой матки [Текст] / [Гладун Е. В., Дюг В. М., Корчмару В. И. и др.] // Акуш. и гинек. — 2000. — № 5. — С. 17—19.

5. Centernall B. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease / B. Centernall // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 139, № 1. — P. 58—61.

6. Доброхотова, Ю. Э. Гистерэктоми в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции) : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук. — М. — 2000. — 36 с.

7. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн. — М., 1998. — 176 с.

8. Hartman B. W., Kirchengast S., Alberchi A. et al. // Gynec. Endocr. — 2005. — Vol. 9. — P. 247—252.

9. Honkins I. Total abdominal hysterectomy / I. Honkins, D. Williams // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — № 5. — V. 69. — P. 20—29.

10. Ханча, Г. М. Корекція порушень репродуктивної системи після гістеректомії у жінок фертильного віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Г. М. Ханча. — Донецьк, 2006. — 19 с.

Надійшла до редакції 28.09.2011 р.

**І. М. Щербина, О. І. Скорбач**

*Харківський національний медичний університет (м. Харків)*

#### **Нові підходи до корекції нейровегетативних і психоемоційних розладів у жінок з постгістеректомічним синдромом**

У статті наведені дані клініко-імунологічного, вегетологічного, психологічного, електроенцефалографічного і нейровізуалізаційного обстеження статусу 68 жінок, що страждають на нейровегетативні і психоемоційні розлади після гістеректомії, з метою пошуку оптимальних патогенетичних підходів до терапії. Встановлено, що постгістеректомічний синдром супроводжується різними змінами нейровегетативної регуляції, що формують синдром вегетативної дисфункції, а також психоемоційними розладами, змінами біоелектричної активності і структурно-морфологічними порушеннями головного мозку. Визначені важливі патогенетичні гормонально-імунологічні аспекти даних порушень. Стабільні позитивні клініко-імунологічні зрушення у пациенток з постгістеректомічним синдромом показали високу ефективність включення імунокоригуючих препаратів для оптимізації терапевтичних заходів під час лікування вказаної патології.

*Ключові слова:* постгістеректомічний синдром, психоемоційні розлади, нейровегетативні розлади, лікування.

**I. N. Shherbina, E. Skorbach**

*Kharkiv national medical university*

#### **New approaches to therapy of women's posthysterectomy neurovegetal and psychoemotional disorders**

Basin on clinical, immunological, vegetological EEG and MRT investigation in 68 women with neurovegetal and psychoemotional disorders after hysterectomy with the purpose of search of optimum pathogenetic approaches to therapy. It has been found that a posthysterectomy syndrome is accompanied by the different changes neurovegetatic regulation with forming the syndrome of vegetative dysfunction, and also psychoemotional disorders, by the changes of bioelectric activity and morphological violations of cerebrum. New important hormonal and immunological aspects of pathogenesis were determined. Stable positive clinical and immunological changes at patients with a postgysterektomy syndrome showed high effect of including of immunological correction for the complex of treatment of patients with indicated pathology.

*Key words:* posthysterectomy, neurovegetal disorders, psychoemotional disorders, therapy.