

# Комплексна негормональна терапія дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Т.А. Начьотова, О.Ю. Шелудько

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

У статті наведено обґрунтування, оцінка доцільності та ефективності застосування комплексної негормональної терапії дівчаток-підлітків з вторинною аменореєю. Проведеними дослідженнями встановлено підвищення ефективності лікування захворювання з 53,8% до 79,2% при додатковому включенні в терапевтичний комплекс препарату Дисменорм, показано його позитивний вплив на стан функції гіпофіза і збільшення естрогенної насиченості організму. Отримані дані дозволяють рекомендувати комплексну терапію (ультрафонофорез вітаміну Е на низ живота, фолієва кислота, глютамінова кислота, тіотріазолін, верошпірон, Дисменорм) для використання у дівчаток-підлітків з вторинною аменореєю.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, вторинна аменорея, лікування.

Покращання репродуктивного здоров'я населення в країні неможливо без збереження репродуктивного потенціалу молоді. Розлади менструальної функції (РМФ) в період пубертату в подальшому у фертильному віці в багатьох випадках призводять до виникнення безпліддя, акушерської патології, перинатальних втрат [1–3]. Перш за все це стосується хворих із вторинною аменореєю (ВА), частота якої в Україні у дівчат-підлітків за останні двадцять років зросла майже в 1,7 разу і складає, за даними різних авторів, від 1,2% до 3% [4, 5].

У період статевого дозрівання ендокринна система внаслідок недостатньої зрілості знаходиться у фазі підвищеної функціональної активності. У пубертаті настає морфологічна зрілість структур гіпоталамуса, формується та закріплюється циклічність у секреції гормонів. Саме тому основна перевага лікування порушень менструальної функції у дівчат в підлітковому віці надається негормональними методами [6]. В останні десятиріччя арсенал негормональних препаратів для лікування дівчат-підлітків із затримкою менструації значно розширився [7, 8], проте це не призвело до очікуваних результатів.

Ефективність негормонального лікування ВА у дівчат-підлітків, що не пов'язана із дисгенезією гонад, вираженою гіперпролактинемією або гіперандрогенією наднирниковозалозного генезу, становить від 9% при застосування лише вітамінотерапії до 40% при додаванні фізіотерапії або 50–60% при використанні комплексної терапії, що розроблена у відділі дитячої гінекології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» та містить в собі поєднання загальностимулювальних засобів, вітамінотерапії, фізіолікування та верошпірону [9, 10].

Все це свідчить про необхідність перегляду спектра лікувальних заходів з їх спрямованістю на корекцію мультифакторних патогенетичних ланок, які визначають розвиток патології.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності комплексного лікування дівчат-підлітків, хворих на ВА, із використанням препарату Дисменорм.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У наших попередніх роботах було визначено патогенетичні особливості ВА, що виникла в період пубертату. Встановлено, що переважна більшість хворих мають дисгонадотропіємію, порушення стероїдогенезу, енергетичного обміну,

кровозабезпечення матки та яєчників, гіпоплазію матки. Отримані дані були покладені в основу обґрунтування відбору препаратів до лікувального комплексу.

Багато авторів підкреслюють важливість забезпечення вітаміном Е для нормального функціонування жіночої статевих системи. Установлено, що вітамін Е відіграє важливу роль у регуляції експресії генів, які беруть участь у синтезі андрогенів і прогестерону та гена 5 $\alpha$ -редуктази [11–12]. У літературних джерелах наводяться дані про позитивний вплив вітаміну Е на збільшення ендометрія у жінок з первинною яєчникомовою недостатністю, що може бути пов'язано з антиоксидантною дією препарату [13]. Показано, що антикоагулянтна активність вітаміну Е може збільшити приплив крові до фолікулів і проліферувальних клітин гранулози, сприяючи виробленню естрогенів, а також посилити кровообіг в ендометрії [14]. Разом із тим була встановлена висока частота гіповітамінозу Е у дівчаток-підлітків з порушеннями менструальної функції [15]. Позитивний вплив на збільшення розмірів матки у дівчаток-підлітків при використанні ультрафонофорезу вітаміну Е було показано в роботах С.О. Левенець і співавторів [16]. Усе це обґрунтовує доцільність використання вітаміну Е при лікуванні дівчат-підлітків, хворих на ВА.

Не менш важливим є включення в зазначений комплекс фолієвої кислоти. Роботи низки авторів підкреслюють вагомий роль фолієвої кислоти в фолікулогенезі, забезпеченні синтезу статевих гормонів та їх дії на органи-мішені [17–19].

Нами було встановлено, що 68,9% хворих на ВА мають підвищені фізичні та/або розумові навантаження, які призводять до реакції організму, близької до хронічного стресу. У 31,8% дівчаток ВА виникла в 17 років, тобто при закінченні школи і супроводжувалася емоційним перенапруженням. Виражену антистресову дію як по відношенню до центральної нервової системи, так і по відношенню до всього організму в цілому, проявляє глютамінова кислота, яка є адаптогеном [20]. Складним шляхом перетворення глютамінова кислота підвищує чутливість клітин до гормональних і медіаторних сигналів [21, 22].

У наш час в клінічну практику широко впроваджені вітчизняний антиоксидант тіотріазолін, для якого характерна висока цитопротекторна активність незалежно від тканинного типу клітин, моделюючи дія в умовах норми і розвитку патології, що відображає універсальний механізм його дії [23]. Препарат надає в умовах ішемії позитивний вплив на енергетичний обмін та окиснювально-відновлювальні процеси [24].

Більше 30 років тому було запропоновано використання верошпірону для регуляції менструального циклу у дівчат із ранніми проявами СПКЯ у зв'язку з його здатністю знижувати рівень тестостерону в сироватці крові. Припускають, що антиандрогенний ефект верошпірону є результатом інгібування Р450-оксидази і, отже, 17-гідроксилази, в яєчниках і надниркових залозах [25–27]. Є дані, що верошпірон за рахунок нормалізації окиснювально-відновлювальних процесів в печінці сприяє підвищенню концентрації естрадіолу в сироватці крові [28]. Ураховуючи той факт, що у 20,1% пацієток із ВА відзначається підвищення рівня тестостерону, у 40,8% підвищення індексу вільного тестостерону, а у 16,8% – зни-

ження індексу вільного естрадіолу, застосування верошпірону при ВА в період пубертату є патогенетично обгрунтованим. При аналізі даних літератури привертая увагу той факт, що застосування верошпірону не призвело до нормалізації гонадотропної функції навіть при його застосуванні протягом одного року [26]. Висока частота порушень гонадотропної функції (майже у 80% хворих [29]) спонукала нас до застосування фітопрепарату, що регулює секрецію ЛГ і ФСГ.

До складу неінвазивного препарату Дисменорм (Німецький Гомеопатичний Союз) входять такі речовини: *Agnus castus* 125 мг, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officinalis D2*, *Apis mellifica D3*.

Екстракт або сухий залишок екстракту з *Vitex Agnus castus* впливає на допамінові рецептори гіпоталамуса, активація яких допаміном призводить до відновлення балансу гіпофізарних гормонів [30]. Флавоноїд апігенін, що міститься в складі екстракту *Agnus castus* ідентифікований як найбільш активний ERSS-селективний фітоестроген [31].

*Pulsatilla pratensis* містить ефірну олію, до складу якої входить анемон. Останній легко перетворюється на анемонін, що нормалізує співвідношення гонадотропних гормонів [32].

Ефірна олія *Rosmarinus officinalis*, поряд з антиоксидантним ефектом, посилює периферійний кровотік [33]. У літературі описано інгібувальну дію розмарину на андрогенні рецептори [34].

Особливий інтерес при лікуванні ВА представляють властивості поліпептиду мелітину, що стимулює систему гіпофіз-надниркові залози [35].

Проведено обстеження 126 дівчаток-підлітків, хворих на ВА. Діагноз встановлювали при затримці менструації не менш ніж на 6 міс.

Пацієнткам проводили динамічні кольпоцитологічні дослідження, УЗД матки та яєчників. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за допомогою загальноприйнятої формули. Для визначення наявності екстрагенітальної патології всі дівчата були оглянуті педіатром, ендокринологом, невропатологом, отоларингологом. У сироватці крові визначали рівні ЛГ, ФСГ, ПРЛ, естрадіолу ( $E_2$ ), тестостерону (реактиви фірми «Гранум», Україна).

Базисна терапія включала:

1. Ультрафонофорез токоферолу ацетату (vitamin E) на низ живота № 10.
2. *Acidi folici* 0,001 мг 3 рази на добу протягом 14 діб.
3. *Acidi glutaminici* 0,25 мг 3 рази на добу протягом 14 діб.
4. *Thiotriazolinum* 25 мг 2,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб.
5. *Spiroglactonum* 25 мг 2 рази на добу протягом 10 діб.

Пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1-а – основна група – 48 пацієнток, які отримували базисну терапію та додатково Дисменорм (2 пігулки 3 рази на добу протягом 90 діб), 2-а – група порівняння – 78 пацієнток, які отримували лише базисну терапію.

Співвідношення хворих у цих групах за паспортним та менструальним віком, ІМТ, характером менструального циклу до початку ВА, гормональним статусом, ультразвуковими параметрами матки та яєчників були порівнянні.

Інтегральне оцінювання ефективності лікування проводили за динамікою регресії основного клінічного симптому захворювання та динамікою гормональних показників. Задовільним вважали результат лікування, коли у дівчини відзначали появу менструації, незадовільним – збереження ВА.

Ступінь достовірності отриманих даних визначали із застосуванням методів Вілкоксона-Мана-Уїтні ( $u$ ) та кутового перетворення Фішера ( $\phi$ ). Для визначення оцінки вірогідності ефективності лікування застосовували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Статистичне оброблення результатів та розв'язування проблем імовірного прогнозування шляхом створення статистичних мо-

делей здійснювалось за допомогою використання ліцензованого програмного додатку Microsoft Office 2000 SRI Professional Fusions OEM до операційної системи Windows XP PRO 2000 Russian Box, а також стандартних прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS Statistica 17.0.

У всіх законних представників хворих на ВА, а також у дівчаток, які досягли 14-річного віку, отримані інформовані згоди на проведення дослідження, яке схвалено Комітетом з біоетики ДУ «ІОЗДП НАМН».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЮВАННЯ

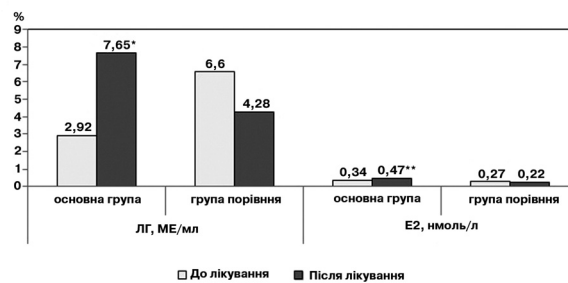
Установлено, що в основній групі позитивний ефект спостерігався в півтора рази частіше, ніж у групі порівняння (79,2% проти 53,8%;  $P_{\phi} < 0,05$ ). При оцінюванні ефективності лікування величини ВШ склали 3,25 (границі 95% ДІ 1,42–7,45). Це свідчить про те, що при включенні в базисний комплекс препарату Дисменорм підвищує вірогідність ефективності терапевтичного комплексу в 3,25 рази. Порівняння гормонального статусу до та після застосування наведених схем лікування виявило, що у пацієнток із основної групи зростає рівень ЛГ на відміну від хворих із групи порівняння. Крім того, рівень естрадіолу ( $E_2$ ) після лікування у дівчат-підлітків із основної групи був вищим, ніж у хворих із групи порівняння (мал. 1).

При цьому у хворих основної групи після лікування була вище частота нормального вмісту ЛГ та естрадіолу в сироватці крові, ніж у дівчаток із групи порівняння (мал. 2).

Побічних явищ або випадків непереносимості використаних при лікуванні засобів не зафіксовано.

## ВИСНОВКИ

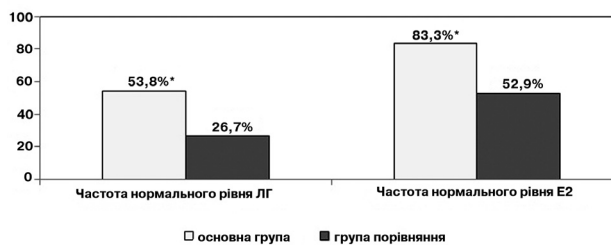
Доведено, що додаткове використання препарату Дисменорм у комплексному лікуванні вторинної аменореї призводить до підвищення ефективності лікування в півтора рази (з 53,8% до 79,2%). Розширення арсеналу негормонального лікування вторинної аменореї в підлітковому віці сприяє відновленню репродуктивного потенціалу і є запорукою збереження репродуктивного здоров'я в майбутньому.



\* –  $P_{\phi} < 0,05$  в основній групі до та після лікування;

\*\* –  $P_{\phi} < 0,05$  в основній групі та групі порівняння після лікування

Мал. 1. Рівні ЛГ та естрадіолу до та після лікування дівчат-підлітків із ВА



\* –  $P_{\phi} < 0,05$  в основній групі до та після лікування

Мал. 2. Особливості гормональних показників у дівчат-підлітків із ВА до та після лікування

### Комплексная негормональная терапия девочек-подростков с вторичной аменореей Т.А. Начетова, О.Ю. Шелудько

В статье приведены обоснование, оценка целесообразности и эффективности применения комплексной негормональной терапии девочек-подростков с вторичной аменореей. Проведенными исследованиями установлено повышение эффективности лечения заболевания с 53,8% до 79,2% при дополнительном включении в терапевтический комплекс препарата Дисменорм, показано его положительное влияние на состояние гонадотропной функции гипофиза и увеличение эстрогенной насыщенности организма. Полученные данные позволяют рекомендовать комплексную терапию (ультрафонофорез витамина Е на низ живота, фолиевая кислота, глутаминовая кислота, тиотриазолин, верошпирон, дисменорм) для использования у девочек-подростков с вторичной аменореей.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, вторичная аменорея, лечение.

### Combined nonhormonal therapy of adolescent girls with secondary amenorrhea T.A. Nachotova, O.Yu. Sheludko

The paper presents the substantiation and assessment of the effectiveness of the combined non-hormonal therapy application for teen-age girls with secondary amenorrhea. Our study has established an increase in the effectiveness of the disease treatment from 53,8% to 79,2%, provided additional including the Dysmenorm prescribed drug into the treatment complex. Its positive impact on the state of the pituitary gland gonadotropic function and an increase in the estrogenic saturation of the organism have also been proved. The data obtained make it possible to recommend the combined therapy (vitamin E ultraphonophoresis on the lower abdomen, folic and glutaminic acids, Tiatriazolin, Veroshpiron, and Dysmenorm) for the treatment of adolescent girls with secondary amenorrhea.

**Key words:** adolescent girls, secondary amenorrhea, therapy.

### Сведения об авторах

**Начетова Татьяна Анатольевна** – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», 61153, г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: salevenets@mail.ru

**Шелудько Ольга Юрьевна** – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», 61153, г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хамошина М.Б. Оптимизация репродуктивного поведения подростков – резерв снижения материнской смертности юных женщин / М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова, Л.А. Несвячая // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 22. – С. 1651–1655.
2. Rosetta L. Factors in the regulation of fertility in deprived populations / L. Rosetta, C.G. Mascie-Taylor // Ann. Hum. Biol. – 2009. – N 5. – P. 642–652.
3. Fourman L.T. Neuroendocrine causes of amenorrhea-an update / L.T. Fourman, P.K. Fazeli // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, N 3. – P. 812–824.
4. Левенец С.О. Поширеність розладів функції статеві системи серед часних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення / Левенец С.О. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 6. – С. 94–96.
5. Гурьева В.А. Репродуктивное здоровье девочек подростков в городе и сельской местности / В.А. Гурьева, И.М. Данилова, А.М. Данилов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 272–274.
6. Левенец С.А. Эффективность негормональных методов лечения при нарушениях менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 144–145.
7. Левенец С.А. Эффективность негормональных методов лечения при нарушениях менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец // Детская гинекология. – 2006. – № 2. – С. 144–145.
8. Современные методы коррекции нарушений менструального цикла у подростков / О.Л. Кудина, А.Н. Барсуков, О.С. Лобачевская, С.Д. Шилова // Репродуктивное здоровье Беларуси. – 2010. – № 2. – С. 36–40.
9. Лікування дівчаток та дівчат-підлітків із порушеннями статевої розвитку і менструальної функції: метод. рек. / ДУ «ОЗДП АМНУ»; Уклад.: С.О. Левенец, В.О. Диннік, В.В. Перевозчикова та ін. – Х., 2008. – 28 с.
10. Борисенко М.Ю. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии (аналитический обзор) / М.Ю. Борисенко, Е.В. Уварова, З.К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 23–36.
11. Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tocotrienols on normal mouse mammary epithelial cells / B.S. McIntyre, K.P. Briski, M.A. Timmerstein [et al.] // Lipids. – 2000. – N 35. – P. 171–180.
12. Effects of long-term alpha-tocopherol supplementation on serum hormones in older men / T.J. Hartman, J.F. Dorgan, K. Woodson [et al.] // Prostate. – 2001. – N 46. – P. 33–38.
13. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women / M. Cicek, O.G. Eryilmaz, E. Sarikaya [et al.] // Assist. Reprod. Genet. – 2012. – Vol. 29, N 4. – P. 325–328.
14. Letur-Konirsch H. Successful pregnancies after combined pentoxifylline-tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy / H. Letur-Konirsch, S. Delanian // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79, N 2. – P. 430–441.
15. Особливості антиоксидантної системи при сполученому порушенні функції репродуктивної та гепатобіліарної системи у дівчаток-підлітків / А.В. Голобородько, Д.А. Кашкалда, Т.А. Начетова, В.В. Перевозчикова // Нейрогормональна регуляція функції жіночої статевої системи в період її становлення в нормі і при патології: Матеріали симп. – Харків, 2001. – С. 99–105.
16. Застосування ультрафонофорезу вітаміну Е при гіпоплазії матки у дівчат-підлітків / С.О. Левенец, Л.Ф. Кулікова, О.Ю. Шелудько [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 4. – С. 96–98.
17. Jackson N. The amino acid composition of the oviduct of the folic acid treated and folate deficient, estrogen treated immature domestic fowl / N. Jackson, R. Anderson // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 1975. – N 45. – P. 419–428.
18. Endogenous folates and single-carbon metabolism in the ovarian follicle, oocyte and pre-implantation embryo // W.Y. Kwong, S.J. Adamiak, A. Gwynn [et al.] // Reproduction. – 2010. – Vol. 139, N 4. – P. 705–715.
19. Preconception folic acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation / J.M. Twigg, F. Hammiche, K.D. Sinclair [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 322–329.
20. The effects of antidepressant treatment in prenatally stressed rats support the glutamatergic hypothesis of stress-related disorders / J. Marrocco, M.L. Reynaert, Gatta E [et al.] // J. Neurosci. – 2014. – Vol. 34, N 6. – P. 2015–2024.
21. Gellersen B. Cyclic AMP and progesterone receptor cross-talk in human endometrium: a decidualizing affair / B. Gellersen, J. Brosens // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 178, N 3. – P. 357–372.
22. Driggers P.H. Estrogen action and cytoplasmic signaling pathways. Part II: the role of growth factors and phosphorylation in estrogen signaling / P.H. Driggers, J.H. Segars // Trends. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 13, N 10. – P. 422–427.
23. Фармакобиохимические аспекты противоишемического действия препарата тиатриазолина в условиях эксперимента / В.В. Дунаев, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, В.Р. Стец // Акту. питання фармацевтичної та медичної науки і практики: зб. наук. ст. – 2002. – Вып. 8. – С. 73–81.
24. Киричек Л.Т. Метаболические и метаболитропные препараты в системе стресс-протекции / Л.Т. Киричек, Н.Г. Щербань // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 103–108.
25. Antiandrogenic properties of spironolactone. Clinical trial in the management of female hirsutism / M. Messina, C. Manieri, P. Biffignandi [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 1983. – N 6. – P. 23–27.
26. Testosterone, 17 KS, 17B2, FSH-LH variations and hirsutism modifications during spironolactone therapy / P. Spandri, M. Gangemi G.B., Nardelli [et al.] // Clin. Exp. Obst. Gyn. – 1984. – N 11. – P. 49–54.
27. Menard R.H. Spironolactone and Testicular cytochrome P-450: decreased testosterone Formation and in several species and changes in hepatic drug metabolism / R.H. Menard, B. Stripp, J.R. Gillette // Endocrinology. – 1974. – N 94. – P. 1628–1636.
28. Satoh T. Studies on the Interactions between Drug and Estrogen. II.1) On the Inhibitory Effect of 29 Drugs Reported to Induce Gynecomastia on the Oxidation of Estradiol at C-2 or C-17 / T. Satoh, T. Kamataki, I. Yoshizawa // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26, N 5. – P. 695–700.
29. Левенец С.А. Особенности гонадотропной функции гипофиза у больных при вторичной аменорее в период пубертата / С.А. Левенец, Т.А. Начетова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 5 (35). – С. 87–93.
30. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials / M.D. van Die, H.G. Burger, H.J. Teede, K.M. Bone // Planta Med. – 2013. – Vol. 79, N 7. – P. 562–775.
31. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones / H. Jarry, B. Spengler, A. Porzel [et al.] // Planta Med. – 2003. – N 69. – P. 945–947.
32. Грищенко О.В. Использование комплексного гомеопатического препарата Дисменорм в коррекции гипоталамической дезадаптации при предменструальном синдроме / О.В. Грищенко, А.В. Строчак // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3. – С. 26–27.
33. Antioxidant activity of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) essential oil and its hepatoprotective potential / A. Rašković, I. Milanović, N. Pavlović [et al.] // BMC Complement Altern Med. – 2014. – N 14. – P. 89772.
34. Rosemary (Rosmarinus officinalis) extract modulates CHOP/GADD153 to promote androgen receptor degradation and decreases xenograft tumor growth. / S.M. Petiwala, S. Berhe, G. Li [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 5, N 9 (3). – P. 89772.
35. Боброва С.В. Предменструальный синдром: новые подходы к терапевтической тактике и эффективной профилактике / С.В. Боброва, М.С. Любарский, Т.В. Овсянникова // Репродуктивная медицина. – 2015. – № 1–2 (22–23). – С. 28–36.

Статья поступила в редакцию 25.08.2015