

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОЛИГОМНОРЕЕЙ

Н.А. Удовикова

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

Резюме

У статті наведено результати дослідження підвищення ефективності лікування первинної олігоменореї (I OM) у 126 хворих дівчат віком 13-17 років при використанні вдосконаленого комплексу негормональної терапії, що забезпечувало підвищення частоти позитивних результатів лікування через 3 місяці до 90,3% у хворих основної групи (ОГ) порівняно із 78,0% дівчат із групи порівняння (ГП) із тривалістю I OM до 2 років. Зі збільшенням тривалості I OM частота позитивних результатів отриманої терапії через 3 місяці підвищувалася до 79,3% у пацієток ОГ порівняно з 58,9% дівчат із ГП. Методом рандомізації хворі були розподілені на 2 групи: I — ОГ (n=64) додатково отримувала вдосконалений комплекс (дієтотерапія, спіронолактон і метформін); II — ГП (n=62) отримувала тільки традиційну загальноприйнятую терапію відповідно до протоколів Наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417, яка включала: ультрафонофорез токоферолу ацетату на низ живота № 10, фолієву кислоту, глутамінову кислоту, а також гомеопатичний препарат дисменорм. **Висновки.** У комплекс негормональної терапії дівчат-підлітків із I OM слід включати не тільки загальнозміцнювальні та гомеопатичні препарати, але й спіронолактон, метформін і дієтотерапію, що сприяє підвищенню ефективності лікування. Ефективність негормональної терапії значно підвищується при лікуванні, розпочатому в більш ранні терміни.

Ключові слова

Первинна олігоменорея, негормональна терапія, лікування.

К настоящему времени уже не вызывает сомнения тот факт, что характер течения пубертатного периода у девочек накладывает отпечаток на функционирование половой системы во все дальнейшие периоды жизни женщины. Нарушения менструальной функции (НМФ), возникшие в подростковом возрасте, составляют от 21,0 до 63,0% в структуре гинекологических заболеваний и нередко сохраняются в дальнейшем, являясь причиной бесплодия, акушерской

© Н.А. Удовикова

патологии, перинатальных потерь, других расстройств репродуктивного здоровья в детородном возрасте [1-3]. Одно из ведущих мест среди них занимает первичная олигоменорея (I OM).

Клинические особенности I OM и наличие сопутствующей патологии у девочек [1, 3, 4], значительное влияние факторов риска [5-7] и частые рецидивы заболевания, недооценка подростками и их родителями состояния проблемы данной патологии указывают на необходимость последовательного, индивидуального



и комплексного подхода при выборе лечебных мероприятий, позволяющих воздействовать не только на отдельные клинические проявления, но и направленных на своевременную коррекцию у них нарушений репродуктивного и соматического здоровья.

В пубертатном периоде в связи с незрелостью функциональной системы нейроэндокринной регуляции менструальной функции и высокой чувствительностью к воздействию различных неблагоприятных факторов идет активное приспособление всех звеньев репродуктивной системы к циклическому функционированию. Прочная взаимосвязь между параметрами овариального резерва и гормонального фона устанавливается к 17 годам, поэтому основное преимущество при лечении НМФ у девочек-подростков отдается негормональным методам (витамино-, фито-, физиотерапии) [8-10].

По данным многих авторов, эффективность традиционных видов лечения I ОМ у девочек-подростков, не связанной с выраженной гиперпролактинемией или гиперандрогенией надпочечникового генеза, составляет от 9,0 до 60,0% [1, 8, 9], при этом нерешенными остаются вопросы частого рецидивирования заболевания после окончания лечения и повышения его эффективности.

Цель работы — эффективность применения усовершенствованного комплекса негормонального лечения девочек-подростков с первичной олигоменореей.

Материалы и методы

Обследовано 126 девочек-подростков с I ОМ. Всем пациенткам проводили динамические ультразвуковые исследования (УЗИ) матки и яичников. В крови определяли уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), тестостерона (Т) иммуноферментным методом (реактивы фирмы «Гранум», Украина), инсулина (Ин) — радиоизотопным методом на гамма-счетчике «наркотеста» (реактивы IMMUNOTEST, Чехия), общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, а также глюкозы крови проводили ферментативными методами. Индекс инсулинорезистентности (НОМА), коэффициент атерогенности (КА), величину индекса массы тела (ИМТ) рассчитывали по общепринятым формулам.

Методом рандомизации больные были распределены на 2 группы: группа сравнения (ГС, $n=62$) и основная группа (ОГ, $n=64$), в которых пациентки не имели достоверных различий по возрасту, ИМТ, течению пубертата, частоте гирсутизма, ультразвуковым параметрам матки и яичников.

Девочки с I ОМ из группы сравнения получали лечение, базирующееся на применении рекомендованных протоколов согласно Приказу МЗ Украины от 15.07.2011 № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине»: общеукрепляющих препаратов и гомеопатических средств, а именно: ультрафонофорез токоферола ацетата (витамин Е) на область проекции яичников № 10, фолиевая кислота (Acidi folici) по 0,001 мг 3 раза в сутки в течение 14 суток, глутаминовая кислота (Acidi glutaminici) по 25 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца и гомеопатический препарат, содержащий *Agnus castus*, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3* [8, 11], который назначался по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 3 месяцев.

К применению этого гомеопатического препарата у девочек-подростков с I ОМ нас побудила высокая частота нарушений гонадотропной функции (почти у 70% больных). Содержащийся в препарате экстракт или сухой остаток экстракта с *Vitex Agnus castus* влияет на допаминовые рецепторы гипоталамуса, активация которых допамином приводит к восстановлению баланса гипофизарных гормонов [12]. Флавоноид апигенин, входящий в состав экстракта *Agnus castus*, идентифицирован как наиболее активный ERSS-селективный фитоэстроген [13]. *Pulsatilla pratensis* содержит эфирное масло, в состав которого входят анемоны, легко превращающиеся в анемонин, что приводит к нормализации соотношения гонадотропных гормонов [14]. Эфирное масло *Rosmarinus officinalis*, наряду с антиоксидантным эффектом, усиливает периферический кровоток [15]. Также в литературе описано ингибирующее действие розмарина на андрогенные рецепторы [16]. На основании вышеизложенного можно считать обоснованным включение данного гомеопатического препарата в лечебный комплекс.

В комплекс терапии у девочек-подростков с I ОМ, составляющих основную группу, включали спиронолактон в связи с высокой частотой (36,0%) у больных с I ОМ клинических и лабораторных признаков гиперандрогении, так как он блокирует периферические рецепторы и син-

тез андрогенов в надпочечниках и яичниках, то есть оказывает антиандрогенное действие [17]. Кроме того, за счет нормализации окислительно-восстановительных процессов в печени он способствует повышению концентрации эстрадиола в сыворотке крови [18]. Данный препарат назначали по 25 мг 2 раза в сутки в течение 10 суток с двумя повторными курсами (с 16-го дня менструального цикла).

При обнаружении метаболических нарушений у больных — инсулинорезистентности (у 36,2%) и/или повышения уровня КА (у 22,7%) — добавляли диетотерапию и метформин (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, преимущественно после обеда и вечером), известного как патогенетическое средство при лечении ожирения в детском возрасте. Он улучшает показатели углеводного и липидного обменов, что приводит к уменьшению массы тела и аппетита. Снижая инсулинорезистентность, улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, нормализует уровень глюкозы крови, подавляет ее продукцию печенью, усиливает инсулинозависимую утилизацию глюкозы, подавляет окисление жирных кислот [19].

Интегральную оценку эффективности лечения проводили по динамике регрессии основного клинического симптома заболевания и нормализации показателей гормонального статуса. Удовлетворительным считали результат лечения, когда у пациентки отмечалось появление регулярных менструаций на фоне проводимой терапии, неудовлетворительным — сохранение I OM.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0. Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах применяли методы углового преобразования Фишера (ϕ) и Вилкоксона — Манна — Уитни (u).

У всех законных представителей больных с I OM, а также у подростков, достигших 14-летнего возраста, было получено информированное согласие на проведение исследования, которое одобрено Комитетом по биоэтике нашего института.

Результаты и их обсуждение

Регулярные менструации после применения курса негормональной терапии устанавливались как в основной группе (с циклом $30,25 \pm 3,1$ су-

ток и продолжительностью $4,5 \pm 0,6$ суток), так и в группе сравнения (с циклом $29,22 \pm 2,2$ суток и продолжительностью $4,2 \pm 0,5$ суток).

У девочек-подростков, получавших усовершенствованный комплекс, при разной длительности I OM эффективность лечения через 3 месяца регистрировалась практически с одинаковой частотой. Обращала внимание зависимость частоты эффективного лечения больных, получавших базисную терапию, от продолжительности OM (до 2 лет и 2 года и более) — см. рис.

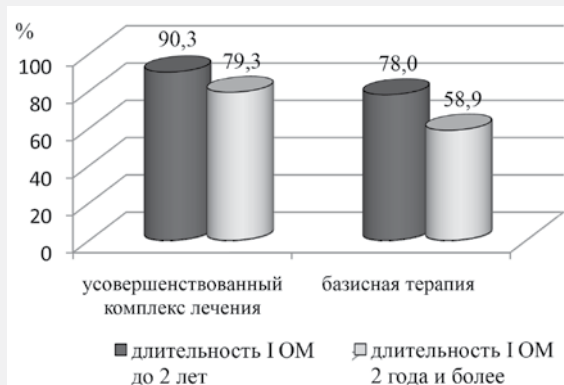
Так, у пациенток, получавших базисную терапию, с длительностью I OM до 2 лет эффективность лечения через 3 месяца составляла 78,0%, в то время как при увеличении длительности заболевания положительный эффект был достигнут только у 58,9%.

Установлено, что через 3 месяца после лечения у пациенток основной группы (26,5% против 50,0%; $P < 0,05$), как и у больных из группы сравнения (30,0% против 56,5%; $P < 0,05$), с длительностью I OM до 2 лет частота нормогонадотропинемии выросла почти в 2 раза, а частота нормального уровня E_2 , ПРЛ, тестостерона, инсулина, а также нормальные показатели КА и индекса НОМА не имели достоверных различий от подростков, получавших традиционную терапию.

У больных основной группы с длительностью I OM 2 года и более частота инсулинорезистентности (20,0% против 4,8%; $P < 0,05$) и повышенного уровня тестостерона (31,0% против 14,3%) снизилась в отличие от девочек, получавших традиционную терапию, а частота нормальных уровней ПРЛ, инсулина, КА и нормоэстрогении не имела достоверных различий от больных группы сравнения.

Рисунок

Частота эффективного лечения I OM у девочек при разной длительности заболевания





Побочных явлений у пациенток с I OM при применении предложенного лечебного комплекса зафиксировано не было.

Полученные данные указывают на высокую эффективность лечения в том случае, когда оно было начато в максимально ранние сроки от момента возникновения заболевания. Снижение эффективности лечения у девочек группы сравнения с длительностью I OM 2 года и более, на наш взгляд, может быть обусловлено тем фактом, что у некоторых из них с увеличением длительности заболевания начинает формироваться синдром поликистозных яичников (СПКЯ), о чем свидетельствуют повышение частоты гирсутизма II-III степени (28,0% и 16,8%; $P < 0,05$), увеличение площади яичников более $5,0 \text{ см}^2$ (8,3% и 2,3%; $P < 0,05$) на фоне повышенного уровня тестостерона у больных этой

группы. Следует отметить, что усовершенствованный комплекс направлен именно для решения данных проблем.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. В комплекс негормональной терапии у девочек-подростков с I OM следует включать не только общеукрепляющие и гомеопатические препараты, но и такие лекарственные средства, как спиронолактон и метформин.
2. Эффективность негормональной терапии значительно повышается при лечении, начатом в более ранние сроки.

Надійшла до редакції 13.09.2017 р.

Список использованной литературы

1. Левенец С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков [Текст] / С.А. Левенец, В.А. Дынник, Т.А. Начетова. — Х.: Точка, 2012. — 196 с.
2. Подольский В.В. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине [Текст] / В.В. Подольский, И.Б. Вовк, А.Г. Корнацкая // Здоровье женщины. — 2010. — № 4. — С. 121-128.
3. Удовикова Н.А. Перинатальный анамнез девочек-подростков с первичной олигоменореей и особенности функции репродуктивной системы у их матерей [Текст] / Н.А. Удовикова // Перинатология та педіатрія. — 2014. — № 2. — С. 101-104.
4. Удовикова Н.А. Клинический полиморфизм первичной олигоменореи у девочек-подростков [Текст] / Н.А. Удовикова, И.Н. Булич // Врачебное дело. — 2016. — № 5-6. — С. 91-95.
5. Становлення менструальної функції, частота та чинники ризику її порушень у сучасних дівчат-підлітків [Текст] / С.О. Левенець, В.В. Перевозчиков, Т.А. Начьотова [та ін.] // Здоровье женщины. — 2009. — № 8. — С. 220-222.
6. Деменкова И.Г. Роль спадковості у виникненні первинної олігоменореї [Текст] / И.Г. Деменкова, Н.О. Удовикова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2015. — № 2 (16). — С. 97-99.
7. Факторы риска в нарушении репродуктивной функции организма в условиях влияния территориально-промышленного комплекса [Текст] / З.И. Назамбаева, Н.К. Дюсембаева, М.А. Мукашева, К.И. Садыков // Гигиена и санитария. — 2010. — № 1. — С. 51-54.
8. Начьотова Т.А. Комплексна негормональна терапія при вторинній аменореї у дівчаток-підлітків [Текст] / Т.А. Начьотова, О.Ю. Шелудько // Здоровье женщины. — 2015. — № 8. — С. 64-66.
9. Шатковская Н.С. Негормональные методы лечения нарушений менструальной функции [Текст] / Н.С. Шатковская, И.Н. Рудык, Н.М. Кинчик // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2015. — № 7 (93). — С. 48-53.
10. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings [Text] / S. Arentz, J.A. Abbott, C.A. Smith, A. Bensoussan // BMC Complement Altern. Med. — 2014. — Vol. 18. — P. 511.
11. Вуттке В. Терапевтические возможности экстрактов из авраамова дерева (*Vitex agnus castus*) в гинекологической практике [Текст] / В. Вуттке, Г. Ярри, Д. Зайдилова-Вуттке, С.А. Левенец // Здоровье женщины. — 2010. — № 2. — С. 108-113.
12. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials [Text] / M.D. van Die [et al.] // Planta Med. — 2013. — Vol. 79, № 7. — P. 562-775.
13. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones [Text] / H. Jarry [et al.] // Planta Med. — 2003. — Vol. 69. — P. 945-947.
14. Грищенко О.В. Использование комплексного гомеопатического препарата Дисменорм в коррекции гипоталамической дезадаптации при предменструальном синдроме [Текст] / О.В. Грищенко, А.В. Строчак // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 3. — С. 26-27.
15. Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential [Text] / A. Rašković [et al.] // BMC Complement Altern. Med. — 2014. — Vol. 14. — P. 225.
16. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract modulates CHOP/GADD153 to promote androgen receptor degradation and decreases xenograft tumor growth [Text] / S.M. Petiwala [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 5, № 9 (3). — P. 89772.
17. Diri H. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome [Text] / H. Diri, S. Karaburgu, B. Acmaz // Gynecol. Endocrinol. — 2016. — Vol. 32, № 1. — P. 42-45.
18. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI / C. Sabbadin, A. Andrisani, M. Zermiani [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 2016. — Vol. 12. — P. 318-320.
19. Viollet B. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver [Text] / B. Viollet, M. Foretz // Ann. Endocrinol. — 2013. — Vol. 74 (2). — P. 123-129.