

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ СВЯЗАННЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

С.И. ТУРЧИНА

д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-3861-6949

Т.А. НАЧЕТОВА

д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»
ORCID: 0000-0001-5272-7824

Н.А. УДОВИКОВА

младший научный сотрудник кафедры детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»
ORCID: 0000-0003-4444-6189

О.Ю. ШЕЛУДЬКО

заведующая отделением детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-1325-9762

Контакты:

Начетова Татьяна Анатольевна
ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»,
отделение детской гинекологии
61153, Харьков,
пр-т Юбилейный, 52-А
тел.: + 38 (0572) 62 41 27;
+38 (068) 888 31 54
e-mail: doc67@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Менструальная функция является интегральным показателем здоровья женщины, поэтому к одной из самых актуальных и трудно разрешимых проблем современной эндокринной гинекологии относят повышение частоты ее нарушений, особенно среди девочек-подростков, считающихся главным демографическим резервом страны [1].

Хорошо известно, что начавшись в период пубертата, нарушения менструальной функции (НМФ), как правило, в дальнейшем сохраняются и в репродуктивном возрасте, нередко приводя к бесплодию и формированию психонейроэндокринной дезадаптации [2, 3]. В последние годы значительно расширились представления о механизмах формирования НМФ в периоде пубертата, в том числе и о гиперпролактинемии [4, 5], которая регистрируется почти у каждой десятой девочки с первичной олигоменореей – самым частым типом НМФ у подростков [1].

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многочисленные исследования подтверждают нормализацию повышенного уровня пролактина при применении препаратов с содержанием экстракта авраамова дерева [6], однако в практике детского гинеколога остаются нередкими случаи, когда при восстановлении нормального уровня пролактина сохраняются задержки менструаций. Это обуславливает актуальность выявления причин резистентности первичной олигоменореи к комплексной негормональной терапии, направленной на снижение уровня пролактина и нормализацию менструального цикла (МЦ) с использованием препарата Циклодинон®. Действующим веществом препарата Циклодинон® является специальный экстракт плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) – BNO 1095, стандартизованный по содержанию циклических дитерпенов, обуславливающих допаминергическое действие данного лекарственного растения.

Целью настоящей работы стало выявление причин резистентности первичной олигоменореи к комплексной негормональной

терапии, направленной на снижение уровня пролактина и нормализацию менструальной функции с использованием препарата Циклодинон®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 30 девочек в возрасте 13–17 лет с первичной олигоменореей и гиперпролактинемией, не связанной с микроаденомой гипофиза. Больные получали общеукрепляющую терапию (витамин Е, фолиевая кислота, глутаминовая кислота, тиотриазолин), а при отклонении массы тела от нормативных показателей им назначалась соответствующая диета. Всем девочкам назначали Циклодинон® по 1 таблетке 1 раз в день в течение трех месяцев. В зависимости от состояния менструальной функции через 3 месяца от начала лечения пациентки были разделены на две группы: группа 1 с удовлетворительным результатом (восстановившимся МЦ) и группа 2 – с неудовлетворительным результатом (сохраняющейся задержкой менструации).

Проводили определение роста-весовых показателей, измерение объема талии и бедер, расчет индекса массы тела (ИМТ) и его соответствие возрастным нормативам, изучали характер менструальной и репродуктивной функции матерей девочек, данные перинатального анамнеза пациенток, состояние матки и яичников по данным УЗИ органов малого таза. С помощью иммуноферментного анализа выясняли содержание в сыворотке крови лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина, эстрадиола, тестостерона. Группу сравнения для определения уровня указанных гормонов составили 78 девочек того же возраста с регулярным МЦ.

Проверку статистических гипотез проводили с помощью критерия Стьюдента, Уилкоксона-Манна-Уитни. Оценку прогностической значимости признаков для определения вероятности эффективности лечения осуществляли с помощью системно-информационного анализа Вальда с определением информативной меры Кульбака [7]. Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета программ STATGRAPHICS, Microsoft Excel.

У всех законных представителей пациентов, а также у девочек, достигших 14-летнего возраста, было получено информированное согласие на проведение исследования, одобренного локальным Комитетом по биоэтике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При применении указанного лечебного комплекса регулярный МЦ установился у 70,0% больных. Менструации начинались через $28,3 \pm 3,6$ дней, длительностью $5,4 \pm 1,3$ дня. Уровень пролактина у всех пациенток снизился с 594,8 до 353 ММЕ/л.

Как показали результаты исследования, в группе 1 и в группе 2 достоверно не отличались возраст менархе (в среднем $13,4 \pm 0,3$ мес.), длительность задержки менструации (82 ± 7 дней), частота гирсутного числа (более 8 – у 30%), отягощенное течение перинатального периода (у 43,3%), родов (у 16,7%), нарушений репродуктивной функции у матери (у 20,0%).

Размеры матки и яичников в группах 1 и 2 также не отличались (табл. 1).

Средние показатели содержания в сыворотке крови гонадотропных, половых гормонов и пролактина у обследованных девочек до лечения представлены в таблице 2.

В то же время нами был выявлен ряд признаков, частота которых в сравниваемых группах достоверно отличалась. Так, в группе 2 по сравнению с группой 1 чаще регистрировались избыточная масса тела и ожирение (66,7% против 9,5%; $p < 0,05$), объем талии, превышающий 80 см (50,0% против 8,3%; $p < 0,05$), повышенный уровень тестостерона (66,7% против 31,2%; $p < 0,05$), дистресс-синдром в анамнезе (44,4% против 4,7%; $p < 0,05$), нарушение менструальной функции у матерей (55,6% против 23,8%; $p < 0,05$).

Следует отметить, что полученные результаты согласуются с данными литературы об эффективности приема препарата Циклодинон® у девочек-подростков с НМФ [8] и распространенности гиперпролактинемии при ожирении и гиперандрогении [9, 10].

Для прогнозирования эффективности предложенного лечения у девочек-подростков с первичной олигоменореей и гиперпролактинемией нами были разработаны соответствующие критерии (табл. 3). При последовательном сложении прогностических коэффициентов (ПК) сумма более 13 баллов указывает на прогнозируемое эффективное лечение, менее 13 баллов – на вероятный неудовлетворительный эффект.

С нашей точки зрения, полученные прогностические критерии могут быть объединены в две группы. В первую из них входит изменение ИМТ, объема талии и уровня тестостерона. Наличие данной триады патологических признаков может свидетельствовать о начале формирования метаболического синдрома с гиперандрогенией, и для восстановления менструальной функции у таких пациенток необходимо тесное сотрудничество девочки не только с детским гинекологом, но и детским эндокринологом, а также медикаментозная коррекция не только гиперпролактинемии, но и ожирения и гиперандрогении. Ко второй группе можно отнести пациенток, рожденных матерями с НМФ и с дистресс-синдромом в анамнезе. В связи с тем, что такие девочки составляют группу риска формирования первичной олигоменореи на фоне гиперпролактинемии, они требуют особого наблюдения за состоянием менструальной функции со стороны педиатра и семейного врача.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата Циклодинон® у девочек-подростков эффективно для коррекции гиперпролактинемии и восстановления регулярного МЦ у пациенток с повышенным уровнем пролактина.

2. К прогностическим критериям эффективности лечения относятся величина ИМТ, объем талии, уровень тестостерона, наличие в анамнезе дистресс-синдрома и нарушений менструальной функции у матери.

3. При одновременном изменении ИМТ, объема талии и уровня тестостерона для восстановления менструальной функции необходимо тесное сотрудничество больной с детским гинекологом и детским эндокринологом, а также медикаментозная коррекция не только гиперпролактинемии, но и ожирения и гиперандрогении.

Таблица 1. Размеры матки и яичников у девочек-подростков с первичной олигоменореей и гиперпролактинемией, М ± m

Группы	Матка			Яичники			
	Длина, мм	Толщина, мм	Ширина, мм	Правый		Левый	
Длина, мм				Ширина, мм	Длина, мм	Ширина, мм	
1	$41,8 \pm 1,8$	$29,4 \pm 1,7$	$39,6 \pm 1,8$	$33,4 \pm 1,2$	$23,9 \pm 1,2$	$35,0 \pm 1,9$	$24,3 \pm 1,8$
2	$42,5 \pm 2,6$	$28,3 \pm 2,1$	$40,0 \pm 4,3$	$34,2 \pm 1,4$	$24,6 \pm 1,6$	$33,6 \pm 1,9$	$24,5 \pm 1,1$

Таблица 2. Содержание в сыворотке крови гонадотропных, половых гормонов и пролактина у больных и девочек-подростков с регулярным МЦ, Ме

Группы	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Пролактин, мМЕ/л	Эстрадиол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
Группа 1	6,52	4,8	594,8*	0,27	2,7
Группа 2	6,54	7,3	458,5*	0,38	4,0*
Группа сравнения	5,10	5,34	275,25	0,31	1,7

* – разница достоверна относительно показателей группы сравнения, $p < 0,05$

Таблица 3. Критерии прогнозирования эффективности лечения у девочек-подростков с первичной олигоменореей и гиперпролактинемией

Признак	Градации	ПК	Информативность
Объем талии менее 80 см	Есть	+2,6	2,6
	Нет	-7,8	
Дистресс-синдром в анамнезе	Есть	-9,75	2,6
	Нет	+2,3	
Уровень тестостерона в норме	Есть	+3,1	1,5
	Нет	-3,2	
НМФ у матери	Есть	-3,6	1,5
	Нет	+2,3	
ИМТ в норме или снижен	Есть	+9,8	1,4
	Нет	-3,0	

1. Левенець, С.О., та ін. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків і чинники ризику їх виникнення / С.О. Левенець та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 6. – С. 94–96.
Levenets, S.O., et al. "The prevalence of disorders of the reproductive system among modern girls and adolescent girls and risk factors of their origin." *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology* 6 (2010): 94–6.
2. Morimatsu, Y., et al. "Future recovery of the normal menstrual cycle in adolescent patients with secondary amenorrhea." *J Obstet Gynaecol Res* 3 (2009): 545–50.
3. Tsikouras, P., et al. "Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence." *J Med Life* 8.3 (2015): 291–6.
4. Татарчук, Т.Ф. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога / Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, О.А. Ефименко // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 1(7).
Tatarchuk, T.F., Ventskovskaia, I.B., Yefymenko, O.A. "Hyperprolactinemia in gynecologist practice." *International Journal of Endocrinology* 1.7 (2007). Available from: [http://www.mif-ua.com/archive/article/1944], last accessed Feb 20, 2017.
5. Lee, D.Y., et al. "Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems." *Am J Obstet Gynecol* 206.3 (2012): 213–5.
6. van Die, M.D., et al. "Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials." *Planta Med* 79.7 (2013): 562–75.
7. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Ленинград: Медицина. – 1978. – 294 с.
Gubler, E.V. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. Leningrad. Medicine (1978): 294 p.
8. Левенець, С.А. Гиперпролактинемия у девушек-подростков с нарушениями менструальной функции и методы ее коррекции / С.А. Левенець, Т.А. Начетова // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 127–128.
Levenets, S.A., Nachtetova, T.A. "Hyperprolactinemia in adolescent girls with menstrual dysfunction and methods of its correction." *Women's Health* 4 (2010): 127–8.
9. Курляндская, Р.М. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена / Р.М. Курляндская, Т.И. Романцова // Лечащий врач. – 2004. – № 1.
Kurlandskaia, R.M., Romantsova, T.I. "Effect of hyperprolactinemia on the basic parameters of lipid metabolism." *Attending physician* 1 (2004). Available from: [http://www.lvrach.ru/2004/01/4530960/], last accessed Feb 20, 2017.
10. Чайка, В.К., Вовк, И.Б., Матицына, Л.А. Аменорея у девочек-подростков. – Киев: Здоровье. – 2001. – 65 с.
Chaika, V.K., Vovk, I.B., Matytsina, L.A. Amenorrhea in adolescent girls. Kyiv. Health (2001): 65 p.

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ СВЯЗАННЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

С.И. Турчина, д. мед. н., ведущий науч. сотрудник отделения эндокринологии ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»
Т.А. Начетова, д. мед. н., ведущий науч. сотрудник отделения детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»
Н.О. Удовикова, мл. науч. сотрудник кафедры детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»
О.Ю. Шелудько, зав. отделением детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»

Многочисленные исследования подтверждают нормализацию повышенного уровня пролактина при применении при гиперпролактинемии препаратов с содержанием экстракта авраамова дерева, однако в практике детского гинеколога остаются нередкими случаи, когда при восстановлении нормального уровня пролактина сохраняются задержки менструаций.

Целью настоящей работы стало выявление причин резистентности первичной олигоменореи к комплексной негормональной терапии, направленной на снижение уровня пролактина и нормализацию менструальной функции с использованием препарата Циклодинон®.

Для этого было обследовано 30 девочек 13–17 лет с первичной олигоменореей и гиперпролактинемией, не связанной с микроаденомой гипофиза. Больные получали общеукрепляющую терапию (витамин Е, фолиевая кислота, глутаминовая кислота, тиотриазолин), а при отклонении массы тела от нормативных показателей им назначалась соответствующая диета. Всем девочкам назначали Циклодинон® по 1 таблетке 1 раз в день в течение трех месяцев. В зависимости от состояния менструальной функции через 3 месяца от начала лечения пациентки были разделены на две группы: группа 1 с удовлетворительным результатом (восстановившимся менструальным циклом) и группа 2 – с неудовлетворительным результатом (сохраняющейся задержкой менструации).

Показано, что применение препарата Циклодинон® у девочек-подростков является эффективным для коррекции гиперпролактинемии и восстановления регулярного менструального цикла. Установлено, что у всех пациенток на фоне трехмесячного приема данного препарата в сочетании с общеукрепляющей терапией произошла нормализация уровня пролактина, а регулярный менструальный цикл при применении указанного лечебного комплекса установился у 70,0 % больных.

Выявлено, что к прогностическим критериям эффективности лечения относятся величина индекса массы тела, объем талии, уровень тестостерона, наличие в анамнезе дистресс-синдрома и нарушений менструальной функции у матери. При одновременном изменении индекса массы тела, объема талии и уровня тестостерона для восстановления менструальной функции необходимо тесное сотрудничество больной с детским гинекологом и детским эндокринологом, а также медикаментозная коррекция не только гиперпролактинемии, но и ожирения и гиперандрогении.

Ключевые слова: девочки-подростки, нарушения менструального цикла, Циклодинон.

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

С.І. Турчина, д. мед. н., провідний наук. співробітник відділення ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМН України»
Т.А. Начетова, д. мед. н., провідний наук. співробітник відділення дитячої гінекології ДУ «ІОЗДП НАМН України»
Н.О. Удовикова, мол. наук. співробітник кафедри дитячої гінекології ДУ «ІОЗДП НАМН України»
О.Ю. Шелудько, зав. відділенням дитячої гінекології ДУ «ІОЗДП НАМН України»

Численні дослідження підтверджують нормалізацію підвищеного рівня пролактину при застосуванні при гіперпролактинемії препаратів зі вмістом екстракту авраамова дерева, проте в практиці дитячого гинеколога залишаються рідкими випадки, коли при відновленні нормального рівня пролактину зберігаються затримки менструацій.

Метою цієї роботи стало виявлення причин резистентності первинної олигоменореї до комплексної негормональної терапії, спрямованої на зниження рівня пролактину і нормалізацію менструальної функції з використанням препарату Циклодинон®.

Для цього було обстежено 30 дівчат 13–17 років з первинною олигоменореєю і гіперпролактинемією, не пов'язаною з мікроаденомою гіпофіза. Хворі отримували загальнозміцнювальну терапію (вітамін Е, фолиєва кислота, глутамінова кислота, тиотриазолін), а при відхиленні маси тіла від нормативних показників їм призначалася відповідна дієта. Всім дівчатам призначали Циклодинон® по 1 таблетці 1 раз на день протягом трьох місяців. Залежно від стану менструальної функції через 3 місяці від початку лікування пацієнтки були розділені на дві групи: група 1 із задовільним результатом (відновленим менструальним циклом) і група 2 – із незадовільним результатом (збереженням затримки менструації).

Показано, що застосування препарату Циклодинон® у дівчаток-підлітків є ефективним для корекції гіперпролактинемії і відновлення регулярного менструального циклу. Встановлено, що в усіх пацієнток на тлі тримісячного прийому даного препарату в поєднанні із загальнозміцнювальною терапією відбулася нормалізація рівня пролактину, а регулярний менструальний цикл при застосуванні вказаного лікувального комплексу встановився у 70,0% хворих.

Виявлено, що до прогностичних критеріїв ефективності лікування відносяться величина індексу маси тіла, об'єм талії, рівень тестостерону, наявність в анамнезі дистресс-синдрому і порушень менструальної функції у матері. При одночасній зміні індексу маси тіла, об'єму талії і рівня тестостерону для відновлення менструальної функції необхідна тісна співпраця хворої з дитячим гинекологом і дитячим ендокринологом, а також медикаментозна корекція не тільки гіперпролактинемії, але й ожиріння та гіперандрогенії.

Ключові слова: дівчата-підлітки, порушення менструального циклу, Циклодинон.

FEATURES OF CORRECTION ASSOCIATED WITH HYPERPROLACTINEMIA MENSTRUAL DYSFUNCTION IN ADOLESCENT GIRLS

S.I. Turchina, MD, leading researcher at the Endocrinology Department, SI "Institute of child and adolescent health protection of the NAMS of Ukraine"
T.A. Nachtetova, MD, leading researcher at the Pediatric Gynecology Department, SI "Institute of child and adolescent health protection of the NAMS of Ukraine"
N.O. Udovikova, junior researcher of the Pediatric Gynecology Department, SI "Institute of child and adolescent health protection of the NAMS of Ukraine"
O.Y. Sheludko, head of Pediatric Gynecology Department, SI "Institute of child and adolescent health protection of the NAMS of Ukraine"

Numerous studies have confirmed that the elevated prolactin level normalized when used in hyperprolactinemia drugs which contain the extract of Vitex agnus-castus. But in children's gynecologist practice still there are cases when with restoring normal level of prolactin are persisted the delay of menstruation.

The aim of this study was the detection of causes of primary oligomenorrhea resistance to complex of non-hormonal therapy aimed at reducing prolactin level and normalization of menstrual function with the use of the drug Cycloodynon®.

For this aim surveyed 30 girls 13–17 years old with primary oligomenorrhea and hyperprolactinemia, non-associated with microadenomas pituitary. Patients received the restorative treatment (vitamin E, folic acid, glutamic acid, thiothiazoline), and at a deviation from the standard body mass indexes - the appropriate diet. All of girls received Cycloodynon® 1 tablet per day for three months. Depending on the state of menstrual function after 3 months of treatment the patients were divided into two groups: Group 1 with a satisfactory result (restored menstrual cycle) and group 2 – with unsatisfactory results (continuing delay menstruation).

It is shown that the using of Cycloodynon® drug in adolescents is effective for correction of hyperprolactinemia and to restore a regular menstrual cycle. It was found that all the patients on the background of three months acceptance this drug in combination with non-specific therapy, there was a normalization of prolactin level. Regular menstrual cycles with this medical complex was established in 70.0% of patients.

It was revealed that a prognostic criteria of efficacy of treatment include BMI value, circumference of waist, testosterone levels, distress syndrome at history and menstrual dysfunction in the mother. For synchronous change of body mass index, waist circumference and testosterone level for restore menstrual function needed the close cooperation with sick children gynecologist and pediatric endocrinologist, and drug correction of hyperprolactinemia not only, but also obesity and hyperandrogenism.

Keywords: adolescent girls, menstrual irregularities, Cycloodynon.