

НОВЫЕ ПАТТЕРНЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА – УНИФИКАЦИЯ МЕТОДА

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.47.26-32>



О.В. ГРИЩЕНКО

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования
ORCID: 0000-0002-2410-861X



В.В. БОБРИЦКАЯ

к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО
ORCID: 0000-0002-7816-6575

Контакты:

Бобрицкая Виктория Владимировна
ХМАПО, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии
61176, Харьков, Амосова, 58
Тел.: +38 (057) 711 95 42
Email: bobritska@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение менструального цикла (НМЦ) является одним из наиболее часто встречающихся патологических состояний, объединяющим патогенетически различные заболевания, которые проявляются нарушением длительности и частоты менструаций, количества менструальных выделений [4, 9, 10].

Многообразие проявлений НМЦ объединяют сходные этапы патогенеза и зачастую аналогичные схемы терапии. Однако на сегодняшний день, учитывая обилие и разнообразие лекарственных средств, гомеопатических и фитопрепаратов различных типов и форм применения, становится сложно определить оптимальный препарат, а также избежать полипрагмазии, так свойственной современной медицине.

Поиск оптимальных средств и препаратов для лечения различных типов НМЦ, сравнения эффективности, комплаенса, отсутствие значимых побочных эффектов является задачей проведения клинических исследований [11, 13].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Понятие НМЦ объединяет большой спектр патологических состояний и заболеваний, четко определенных Международной классификацией болезней МКБ-10 [1]. Различные нозологические формы НМЦ представлены разделами N 91.0–91.5:

N91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации

Исключена: дисфункция яичников (E.28)

☞ N91.0 Первичная аменорея
Нарушение менструаций в пубертатном периоде.

☞ N91.1 Вторичная аменорея
Отсутствие менструаций у женщин, у которых раньше они были.

☞ N91.2 Аменорея неуточненная
Отсутствие менструации БДУ (без дополнительных уточнений).

☞ N91.3 Первичная олигоменорея
Скудные или редкие менструации с начала их появления.

☞ N91.4 Вторичная олигоменорея
Скудные или редкие менструации у женщин с ранее нормальными менструациями.

☞ N91.5 Олигоменорея неуточненная
Гипоменорея БДУ

N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации

Исключено: кровотечение после менопаузы (N 95)

☞ N92.0 Обильные и частые менструации при регулярном менструальном цикле (МЦ)
Периодически обильные менструации БДУ. Меноррагия БДУ. Полименорея.

☞ N92.1 Обильные и частые менструации при нерегулярном МЦ
Нерегулярные кровотечения в межменструальном периоде.

Нерегулярные, укороченные интервалы между менструальными кровотечениями. Менометроррагия. Метроррагия.

☞ N92.2 Обильные менструации в пубертатном периоде
Обильные кровотечения в начале менструального периода.
Пубертатная меноррагия. Пубертатные кровотечения.

☞ N92.3 Овуляторные кровотечения
Регулярные менструальные кровотечения.

☞ N92.4 Обильные кровотечения в предменопаузном периоде
Меноррагия или метроррагия: Климактерическая. В менопаузе.

Предклимактерическая. В предменопаузе.

☞ N92.5 Другие уточненные формы нерегулярных менструаций

☞ N92.6 Нерегулярные менструации неуточненные

Нерегулярные: Кровотечения БДУ. МЦ БДУ [1].

Поражает обилие разнообразных формулировок и видов НМЦ, представленных в МКБ-10. Прежде всего, необходимо вспомнить определение нормальной длительности менструального периода. Нормальными принято считать ежемесячные кровотечения длительностью от 3 до 7 дней, с межменструальным промежутком минимум 21 день и максимум 35 дней [16].

Для сужения спектра поиска оптимальной терапии НМЦ нами были избраны нарушения, свойственные репродуктивному возрасту, учитывая тот факт, что многие из препаратов, применяемых для лечения пациенток данного возрастного периода, применимы и в пубертате (при отсутствии возрастных противопоказаний) [11, 16], и в пременопаузальном периоде [8, 9]. Это в первую очередь средства растительного происхождения.

В настоящее время мы наблюдаем достаточно высокий процент соматической и эндокринологической патологии, что в некоторых случаях является противопоказанием к проведению гормонального лечения. Боязнь гормональных препаратов и существующие мифы о побочных эффектах, «привыкании» значительно сокращают возможность применения данного патогенетически обоснованного метода, а также вновь возвращают к поиску эффективных средств растительного происхождения.

Кроме того, одной из теорий развития НМЦ является воспалительный процесс, вследствие которого формируется овариальная дисфункция, гиперплазия эндометрия, нарушается прямая и обратная связь между центральными и периферическими звеньями гормонального гомеостаза [2, 7, 9, 10].

Стресс – как эмоциональный, так и физический, признан в настоящее время одной из причин, а в некоторых случаях единственной причиной НМЦ. Даже чрезмерные занятия спортом, целью которых является поддержание общего здоровья и выносливости, имеют «обратную сторону медали» – гипоменструальный синдром, нарушение регулярности менструаций [11, 13].

Ни в коем случае не отрицая положительного терапевтического действия гормональной терапии, а также учитывая вышеизложенные моменты субъективного отношения пациенток к данному виду лечения, специалистами различных стран продолжается поиск и клинические исследования негормональных препаратов, преимущественно растительного состава (что признается многими пациентками как более «натуральное» лечение). Проведены исследования ароматерапии с целью уменьшения симптомов предменструальной головной боли, дисменореи [17]. Описаны положительные эффекты комплексных фитопрепаратов, рекомендованных как самостоятельное средство лечения НМЦ [6, 9, 19, 21]. Такие препараты, однако, должны обладать гормоно-нормализующим действием, а также, учитывая вышеизложенную теорию воспалительного генеза, противовоспалительным эффектом [2, 21].

Одним из часто упоминаемых в зарубежной и отечественной литературе является препарат-производное *Vitex agnus-castus* (прутняк обыкновенный) [4, 6, 7, 18]. Препарат используется для нормализации МЦ, в том числе сопровождаемого масталгией различного генеза. Его применяют в разные возрастные периоды, эффективность и низкая токсичность этого препарата признаны в результате различных клинических исследований [3, 5, 6]. Принцип действия препарата – регуляция нейроэндокринной составляющей овариально-менструального цикла, снижение уровня пролактина за счет допаминергического действия.

Препарат признан клинически эффективным, однако механизм его действия не охватывает всех возможных звеньев патогенеза НМЦ. Поэтому логичным является поиск и применение препарата комплексного действия, в том числе противовоспалительного, противоотечного, нормализующего уровень прочих стероидных гормонов, в частности кортизола, соотношения фракций эстрогенов и соотношения эстрогены/прогестерон.

Гордостью современной фармации, без сомнения, является комплексный фитопрепарат, отвечающий всем упомянутым выше свойствам, демонстрирующий высокую эффективность в самых разнообразных клинических ситуациях – Тазалок™. Это препарат, не имеющий аналогов по составу, с доказанной в ходе экспериментов и клинических исследований эффективностью [3]. Убедительно доказано клиническое действие препарата в случаях синдрома поликистозных яичников, лечения функциональных кист яичников, гиперплазии эндометрия, гипоменструального синдрома на фоне заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [4, 6, 7]. Препарат содержит настойку смеси лекарственно-растительного сырья (1:10): корней лабазника шестилепесткового (*Filipendula vulgaris Moench*) – 0,28 г, корней петрушки кудрявой свежих (*Petroselinia radix*) – 0,225 г, корней сельдерея свежих (*Apium radix*) – 0,17 г, травы подмаренника настоящего (*Galii herba*) – 0,135 г, травы ленка обыкновенного (*Linariae herba*) – 0,11 г, цветков ноготков (*Flores Calendulae*) – 0,08 г (экстрагент – этанол 40%). Препарат практически не имеет противопоказаний, кроме индивидуальной чувствительности к компонентам. Свойства определены качествами составляющих – нормализующие соотношение эстроген/прогестерон, противовоспалительные, регулирующие апоптоз и ангиогенез, обладающие спазмолитическим, противоотечным, резорбтивным действием.

Поэтому Тазалок™ был избран нами для проведения исследования клинической эффективности при различных видах НМЦ в сравнении с препаратом – производным *Vitex agnus-castus* (как монокомпонентным препаратом с нейроэндокринным механизмом действия).

Цель исследования – оптимизация лечения НМЦ с использованием монопрепарата растительного происхождения путем сравнения клинической эффективности применения Тазалок™ и препарата *Vitex agnus-castus* (прутняка обыкновенного).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 60 пациенток возрастом 23–37 лет с различными формами НМЦ, рандомизированные на две равные группы по 30 женщин в соответствии с проводимой в группе терапией. Пациентки I (основной) группы получали для лечения НМЦ препарат Тазалок™, пациентки II группы (сравнения) – препарат *Vitex agnus-castus*.

Учитывая разнообразие форм НМЦ, для исследования мы выбрали пациенток с двумя вариантами НМЦ: обильными менструациями и гипоменструальным синдромом.

Основная группа и группа сравнения были разделены на две подгруппы по 15 пациенток в соответствии с особенностями НМЦ. Подгруппа IA основной группы – пациентки с обильными кровянистыми выделениями в менструальный период, IB – пациентки со скудными менструациями. Группа сравнения: IIA – обильные менструальные кровотечения, IIB – скудные менструальные кровотечения.

Нами были выбраны пациентки с патологическими состояниями, которые соответствовали следующим шифрам по МКБ-10: N92.0 Обильные и частые менструации при регулярном МЦ; Периодически обильные менструации БДУ.

Меноррагія БДУ. Полименорея; N92.1 Обильные и частые менструации при нерегулярном МЦ; Нерегулярные кровотечения в межменструальном периоде. Нерегулярные, укороченные интервалы между менструальными кровотечениями. Менометроррагия. Метроррагия; а также пациентки со скудными менструациями с различными характеристиками МЦ; N91.4 Вторичная олигоменорея: Скудные или редкие менструации у женщин с ранее нормальными менструациями; N91.5 Олигоменорея неуточненная. Гипоменорея БДУ.

Поскольку препарат Тазалок™ выпускается в форме оральных капель, то и в группе сравнения мы применяли лекарственную форму препарата *Vitex agnus-castus* в виде раствора – оральных капель. В соответствии с инструкцией по применению Тазалок™ его принимают по 30 капель 3 раза/сут либо делят суточную дозу на два приема. Пациентки считали более удобным (с учетом активной социализации – учеба в вузе, работа с полным графиком) прием лекарства 2 раза в сутки по 45 капель. Препарат принимали до еды, растворяя в 100 мл воды. Препарат *Vitex agnus-castus* принимали в соответствии с инструкцией по 40 капель 1 раз/сут до еды, также со 100–150 мл чистой воды. Оба препарата принимали ежедневно, без перерыва, в течение 3 месяцев.

В ходе исследования учитывались жалобы пациенток до начала лечения, в процессе терапии, а также через 3 месяца проведенного курса, в том числе субъективная оценка переносимости препаратов, наличие побочных эффектов при длительном применении.

С целью объективной оценки эффективности лечения проводили стандартное гормональное исследование (методом иммуноферментного анализа) до начала терапии и через 3 месяца лечения. Исследовали уровень эстрадиола (Э), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона (ПГ), пролактина (ПрЛ), кортизола (К), тестостерона; гормонов ЩЖ: тиреотропного гормона, трийодтиронина свободного, тироксина свободного, антител к тиреопероксидазе.

Всем пациенткам проводили общеклинические исследования крови, анализ влагалищных выделений, цитологическое исследование.

Всем пациенткам до начала и по окончании терапии (через 3 месяца), а также по показаниям (при наличии жалоб) до завершения лечения проводили УЗИ органов малого таза, оценку кровотока в режиме цветного доплеровского картирования с помощью трансвагинального датчика 3,5 мГц. Выполняли УЗИ молочных желез (МЖ), ЩЖ линейным датчиком 5 мГц (УЗ аппарат Toshiba Aplio 300).

Интенсивность болевого синдрома (масталгии, дисменореи) оценивалась с использованием традиционной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли в баллах: отсутствие боли – 0 баллов, слабая боль – 1–2 балла, умеренная – 3–6 баллов, сильная – 7–9, невыносимая – 10 баллов.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием стандартной программы Statistica 6.0. Уровень достоверных различий принимали как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки обеих групп наблюдения в начале исследования предъявляли жалобы на НМЦ (соответственно подгруппам). Кроме того, характерными были жалобы на диспареунию, снижение либидо, депрессивные нарушения настроения.

Частота встречаемости жалоб соответственно группам и характеру НМЦ представлена в таблице 1.

Обращает на себя внимание более высокая частота встречаемости дисменореи (болезненных месячных) среди пациенток с обильными менструациями по сравнению с пациентками с гипоменструальным синдромом. Масталгия накануне менструации наблюдалась преимущественно у пациенток с метроррагиями, в течение МЦ умеренные боли в МЖ, ощущение «покалывания» отмечали 8 пациенток (53,3%) IA подгруппы и 9 (60,0%) IIA подгруппы ($p > 0,05$).

Болевой синдром дисменореи оценивали как умеренный в 5–6 баллов по шкале ВАШ 5 пациенток из подгруппы IA (33,3%), 4 пациентки из подгруппы IIA (26,6%); умеренный в 3–4 балла – 1 пациентка группы IA (6,7%), 1 пациентка группы IIA (6,7%). Как слабую и умеренную, в 2–3 балла оценили степень боли пациентки подгрупп IB и IIB – по 1 пациентке (6,7%) в каждой из этих подгрупп.

Болевой синдром масталгии оценили как умеренный в 4–5 баллов 4 (26,6%) пациентки подгруппы IA, 5 (33,3%) пациенток подгруппы IIA. Умеренным в 3 балла по шкале ВАШ был болевой синдром у 4 (26,6%) пациенток подгруппы IA и 4 (26,6%) подгруппы IIA. Слабый болевой синдром в 2 балла наблюдался у 3 (20,0%) пациенток подгруппы IB и 2 (13,3%) из подгруппы IIB.

Социальную дезадаптацию, ограничение физической активности отмечали пациентки с полименореей. Диспареуния, снижение либидо были характерными для пациенток обеих обследованных групп, без статистически достоверных отличий между группами, что, по-видимому, является результатом гормонального дисбаланса. Повышенное количество прозрачных слизистых влагалищных выделений

Таблица 1. Характер жалоб пациенток обследуемых групп до начала терапии, абс. ч. (%)

Характеристика жалоб	Подгруппы			
	IA (n = 15)	IB (n = 15)	IIA (n = 15)	IIB (n = 15)
Дисменорея	6 (40,0) ¹	1 (6,7) ¹	5 (33,3) ²	1 (6,7) ²
Диспареуния	7 (46,6) ³	9 (60,0) ³	7 (46,6) ³	5 (33,3) ³
Снижение либидо	5 (33,3) ³	6 (40,0) ³	4 (26,6) ³	7 (46,6) ³
Масталгия	8 (53,3) ¹	3 (20,0) ¹	9 (60,0) ²	2 (13,3) ²
Бели	1 (6,7) ¹	5 (33,3) ¹	2 (13,3) ²	4 (26,6) ²
Социальная дезадаптация	6 (40,0) ¹	1 (6,7) ¹	7 (46,6) ²	1 (6,7) ²

¹ статистически достоверные различия между пациентками IA и IIA подгрупп, $p < 0,05$

² статистически достоверные различия между пациентками IB и IIB подгрупп, $p < 0,05$

³ статистически достоверные различия между группами отсутствуют, $p > 0,05$

отмечали преимущественно пациентки IB и IIB подгрупп, что также может быть признаком гормональных нарушений либо перенесенных (хронических) инфекций.

Гинекологический анамнез был отягощен у пациенток обеих групп: сальпингоофорит в стадии ремиссии имели 5 (33,3%) пациенток подгруппы IA и 3 (20,0%) пациенток подгруппы IB, а также по 4 (26,6%) пациентки подгруппы IIA и IIB. Лечение по поводу дисплазии шейки матки (диатермокоагуляцию) перенесли 2 (13,3%) пациентки подгруппы IA и 1 (6,7%) подгруппы IB, 3 (20,0%) женщины подгруппы IIA и 2 (13,3%) подгруппы IIB.

Обращает на себя внимание низкий паритет в обеих группах наблюдения: 1 роды были у 6 пациенток подгруппы IA, 4 (26,6%) пациенток подгруппы IB, 4 (26,6%) пациенток подгруппы IIA и 3 (20,0%) пациенток подгруппы IIB ($p > 0,05$). Искусственные аборты на малых сроках беременности имели в анамнезе 2 (13,3%) пациентки подгруппы IA, 1 (6,7%) пациентка подгруппы IB и 2 (13,3%) в подгруппе IIB.

Среди данных соматического анамнеза обращает на себя внимание наличие патологии, характерной для соединительнотканной дисплазии: варикозное расширение вен, миопия слабой и средней степени, наличие стрий на теле. Причем данная патология наблюдалась достоверно чаще у женщин с обильными менструациями – в подгруппах IA и IIA (табл. 2).

Эндокринологическая патология была представлена дисфункцией ЩЖ, преимущественно с признаками гипотиреоза – у 7 (46,6%) пациенток подгруппы IA, 9 (60,0%) подгруппы IB, 8 (53,3%) IIA и 7 (46,6%) IIB. Гипертиреоз наблюдали у 1 (6,6%) пациентки подгруппы IB и 2 (13,3%) подгруппы IIB. Аутоиммунный тиреоидит констатирован у 2 (13,3%) пациенток подгруппы IA, 4 (26,6%) подгруппы IB, 3 (20,0%) подгруппы IIA и 3 (20,0%) подгруппы IIB ($p > 0,05$). Из полученных данных можно судить о том, что наличие гипотиреоза в нашем исследовании было более характерным для клинического течения НМЦ с обильными менструальными кровотечениями – как регулярными, так и нерегулярными ($p < 0,05$).

Наиболее показательными являются данные исследования женских половых гормонов: до начала терапии достоверно сниженными были уровни ФСГ, ЛГ, ПГ у большинства пациенток обеих групп наблюдения, отмечалось повышение уровня кортизола (табл. 3). Полученные данные представлены в соответствии с фазами МЦ – фолликулярной и лютеиновой, до (табл. 3, табл. 5) и после терапии (табл. 4, табл. 6).

Отмечена статистически значимая разница показателей уровня ПрЛ в подгруппах IA и IIA, IB и IIB, то есть у пациенток с НМЦ, характеризующихся скудными, в том числе нерегулярными менструациями, наблюдается более высокий уровень ПрЛ. Из представленных данных также видно, что уровень стероидных гормонов, ФСГ, ЛГ

в исследуемых группах существенно не отличался, достоверной статистической разницы не имеет ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание сходство данных в группах с аналогичным клиническим течением НМЦ: группы IA и IIA (обильные маточные менструальные кровотечения) и группы IB и IIB (скудные кровянистые выделения, регулярные и нерегулярные).

В результате проведенной 3-месячной терапии у пациенток основной группы наблюдались достоверно различные показатели по отношению к пациенткам группы сравнения в сторону нормализации уровня стероидных гормонов. Чрезвычайно показательной является нормализация уровня кортизола у пациенток подгрупп, получавших Тазалок™, по отно-

Таблица 2. Частота встречаемости признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии у пациенток групп наблюдения, абс. ч. (%)

Признаки соединительнотканной дисплазии	Подгруппы			
	IA (n = 15)	IB (n = 15)	IIA (n = 15)	IIB (n = 15)
Миопия	7 (46,6)	3 (20,0)	8 (53,3)	3 (20,0)
Варикозное расширение вен	9 (60,0)	4 (26,6)	10 (66,6)	3 (20,0)
Стрии	6 (40,0)	-	5 (33,3)	1 (6,6)
Гипермобильность суставов	6 (40,0)	-	4 (26,6)	1 (6,6)
Астенический синдром	5 (33,3)	1 (6,6)	6 (40,0)	1 (6,6)

Таблица 3. Показатели половых стероидных гормонов до начала терапии у пациенток групп наблюдения, фолликулярная фаза МЦ

Показатели	Подгруппы				Норма
	IA (n = 15)	IB (n = 15)	IIA (n = 15)	IIB (n = 15)	
Э, нмоль/л	0,67 ± 0,02 ³	0,3 ± 0,05 ³	0,10 ± 0,40 ³	0,2 ± 0,10	0,05–0,70
ФСГ, мМЕ/мл	0,6 ± 2,2 ³	0,7 ± 2,5 ³	0,4 ± 1,8 ³	1,0 ± 0,25 ³	0,5–6,0
ЛГ, мМЕ/мл	1,2 ± 0,5 ³	1,7 ± 0,9 ³	1,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3 ³	1,1–8,7
ПГ, нмоль/л	0,5 ± 0,7 ³	0,01 ± 0,1 ³	0,7 ± 0,5 ³	0,02 ± 0,05 ³	0,50–6,0
ПрЛ, м МЕ/л	223 ± 54,5 ^{1,3}	687 ± 34,5 ^{2,3}	238 ± 65,3 ^{1,3}	669 ± 35,7 ^{2,3}	67,0–726
К, нмоль/л	564 ± 25,0 ³	674 ± 27,3 ³	655 ± 10,0 ³	670 ± 15,0 ³	150–660

¹ статистически достоверные различия между пациентками IA и IIA подгрупп, $p < 0,05$

² статистически достоверные различия между пациентками IB и IIB подгрупп, $p < 0,05$

³ статистически достоверные различия между пациентками обследованных подгрупп (сравнение с табл. 4) до и после лечения, $p < 0,05$

Таблица 4. Показатели половых стероидных гормонов после терапии у пациенток групп наблюдения, фолликулярная фаза МЦ

Показатели	Подгруппы				Норма
	IA (n = 15)	IB (n = 15)	IIA (n = 15)	IIB (n = 15)	
Э, нмоль/л	0,42 ± 0,06	0,5 ± 0,15	0,12 ± 0,4	0,25 ± 0,01	0,05–0,70
ФСГ, мМЕ/мл	4,2 ± 1,2 ³	2,7 ± 2,5 ³	2,4 ± 1,8	2,6 ± 0,15 ³	0,5–6,0
ЛГ, мМЕ/мл	7,2 ± 1,5 ³	3,7 ± 3,9 ³	2,2 ± 1,5	1,9 ± 0,6	1,1–8,7
ПГ, нмоль/л	5,3 ± 0,7 ³	2,5 ± 1,5 ³	2,7 ± 0,5 ³	1,4 ± 1,5 ³	0,50–6,0
ПрЛ, м МЕ/л	211 ± 42,5 ^{1,3}	572 ± 24,0 ^{2,3}	218 ± 34,3 ^{1,3}	530 ± 35,7 ^{2,3}	67,0–726
К, нмоль/л	205 ± 45,0 ^{1,3}	234 ± 27,3 ^{2,3}	405 ± 20,0 ^{1,3}	550 ± 12,0 ^{2,3}	150–660

¹ статистически достоверные различия между пациентками IA и IIA подгрупп, $p < 0,05$

² статистически достоверные различия между пациентками IB и IIB подгрупп, $p < 0,05$

³ статистически достоверные различия между пациентками обследованных подгрупп (сравнение с табл. 3) до и после лечения, $p < 0,05$

Таблиця 5. Показатели половых стероидных гормонов до начала терапии у пациенток групп наблюдения, лютеиновая фаза МЦ

Показатели	Подгруппы				
	IA (n = 15)	IB (n = 15)	IIA (n = 15)	IIБ (n = 15)	Норма
Э, нмоль/л	0,5 ± 0,05	0,46 ± 0,02	0,8 ± 0,60	0,6 ± 0,55	0,10–1,10
ФСГ, мМЕ/мл	7,5 ± 2,3 ³	4,7 ± 2,2 ³	3,2 ± 2,2 ³	6,4 ± 1,8 ³	1,10–9,50
ЛГ, мМЕ/мл	0,75 ± 0,33 ³	0,07 ± 0,03 ³	0,80 ± 0,25 ³	0,6 ± 0,3 ³	0,9–14,4
ПГ, нмоль/л	12,0 ± 5,2 ³	10,5 ± 2,2 ³	12,4 ± 2,5 ³	8,2 ± 2,4 ³	10,0–89,0
ПрЛ, м МЕ/л	223 ± 54,5 ¹	637 ± 34,5 ^{2,3}	238 ± 65,3 ¹	650 ± 35,7 ^{2,3}	67,0–726
К, нмоль/л	545 ± 45,0 ³	674 ± 27,3 ³	655 ± 10,0 ³	670 ± 15,0 ³	150–660

¹ статистически достоверные различия между пациентками IA и IIA подгрупп, p < 0,05

² статистически достоверные различия между пациентками IB и IIБ подгрупп, p < 0,05

³ статистически достоверные различия между пациентками обследованных подгрупп (сравнение с табл. 6) до и после лечения, p < 0,05

Таблиця 6. Показатели половых стероидных гормонов после терапии у пациенток групп наблюдения, лютеиновая фаза МЦ

Показатели	Подгруппы				
	IA (n = 15)	IB (n = 15)	IIA (n = 15)	IIБ (n = 15)	Норма
Э, нмоль/л	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,12 ± 0,2	0,09 ± 0,05	0,10–1,10
ФСГ, мМЕ/мл	5,5 ± 2,4 ³	6,7 ± 2,2 ^{2,3}	5,2 ± 2,2 ²	4,4 ± 1,8 ^{2,3}	1,10–9,50
ЛГ, мМЕ/мл	11,2 ± 2,2 ^{1,3}	8,7 ± 2,6 ^{2,3}	6,7 ± 2,3 ^{1,3}	4,2 ± 1,2 ^{2,3}	0,9–14,4
ПГ, нмоль/л	65,2 ± 2,8 ¹	58,7 ± 10,2	42,5 ± 12,3 ¹	34,2 ± 10,2 ²	10,0–89,0
ПрЛ, м МЕ/л	215 ± 44,8 ¹	379 ± 34,0 ^{2,3}	219 ± 34,3 ¹	330 ± 35,7 ^{2,3}	67,0–726
К, нмоль/л	305 ± 35,0 ³	287 ± 27,3 ³	440 ± 15,0 ³	470 ± 10,0 ³	150–660

¹ статистически достоверные различия между пациентками IA и IIA подгрупп, p < 0,05

² статистически достоверные различия между пациентками IB и IIБ подгрупп, p < 0,05

³ статистически достоверные различия между пациентками обследованных подгрупп (сравнение с табл. 5) до и после лечения, p < 0,05

шению к пациенткам подгрупп сравнения, получавшим препарат *Vitex agnus-castus* (табл. 5, табл. 6).

Результаты гормональных исследований убедительно подтверждают комплексное эффективное действие препарата Тазалок™ на все звенья патогенеза НМЦ, в том числе обеспечение снижения уровня ПрЛ (что обычно являлось преимуществом препаратов *Vitex agnus-castus*).

Кроме того, наблюдалась нормализация гормонов ЩЖ: падение уровня тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе в группах пациенток, принимавших Тазалок™. Среди пациенток, принимавших *Vitex agnus-castus*, подобных изменений обнаружено не было.

Чрезвычайно показательными были также результаты УЗИ органов: малого таза, ЩЖ, МЖ. У пациенток основной группы нормализовались размеры М-эхо (подгруппа IA): до проведения курса лечения показатель составлял 14 ± 2,5 мм, по окончании 3 месяцев терапии Тазалок™ он составил 11 ± 1,5 мм, наблюдалось снижение васкуляризации миометрия накануне менструа-

ции (повышенная васкуляризация, как правило, клинически ассоциировалась с дисменореей) (рис. 1).



Рисунок 1. Пациентка М., группа IA (Тазалок™)

А. Сонограмма матки на 22 день МЦ, до проведения терапии – М-эхо 15 мм (пограничное значение с гиперплазией)

Б. Сонограмма матки на 22 день МЦ после проведения терапии – М-эхо 10 мм (норма)

В. Сонограмма матки на 22 день МЦ – нормализация кровотока в матке после проведенной терапии

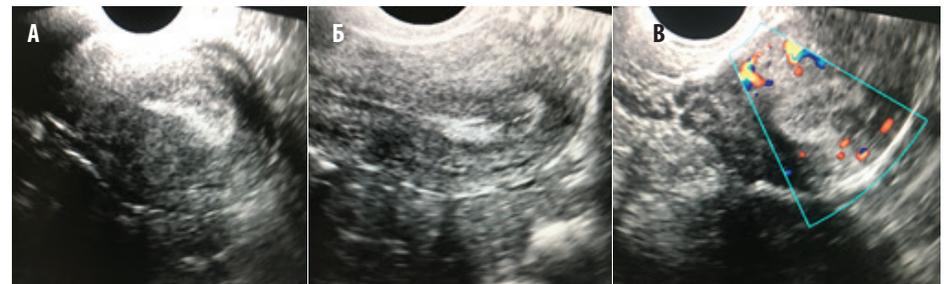


Рисунок 2. Пациентка С., группа IIA (*Vitex agnus-castus*)

А. Сонограмма матки на 22 день МЦ, до проведения терапии – М-эхо 14 мм

Б. Сонограмма матки на 22 день МЦ после проведения терапии – М-эхо 11 мм

В. Сонограмма матки на 22 день МЦ после проведенной терапии – сохраняется повышенная васкуляризация миометрия

В группе сравнения (подгруппа IIA), пациентки которой получали *Vitex agnus-castus*, размеры М-эхо составляли 13 ± 3,5 мм до лечения и 12 ± 1,5 мм после; патологическая васкуляризация миометрия регистрировалась в большинстве случаев – у 9 пациенток (60,0%) (рис. 2).

У пациенток с персистенцией фолликула в группе IB по окончании 3 месяцев терапии Тазалок™ констатировалась эхографическая норма структуры яичников и нормализация кровотока в малом тазу (рис. 3).

При УЗИ ЩЖ по окончании курса Тазалок™ наблюдалась нормализация эхографической плотности долей ЩЖ (рис. 4).

Известно, что одним из ранних признаков развития гиперпластических изменений является разрежение сонографической плотности, возникновение гипоэхогенных участков. Сонографический контроль ткани МЖ демонстрировал аналогичную картину нормализации эхографической плотности, уменьшение диаметра кистозных элементов, расширенных млечных протоков в обеих группах наблюдения (рис. 5).

Препараты *Vitex agnus-castus* традиционно применяются в клинических

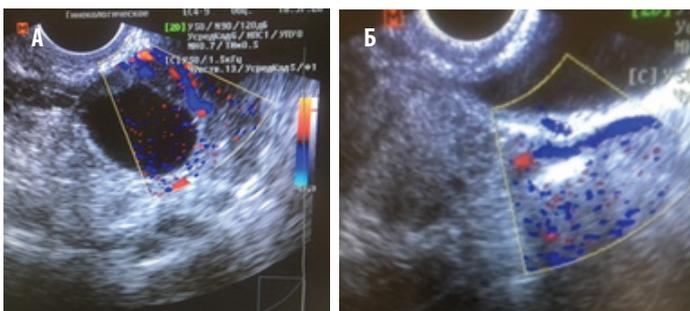


Рисунок 3. Пациентка М., группа ІВ (Тазалок™): нормализация эхографической структуры яичников

А. До терапии: персистенция фолликула, патологический кровотока
 Б. Через 3 месяца терапии: нормальная структура яичника, нормализация кровотока

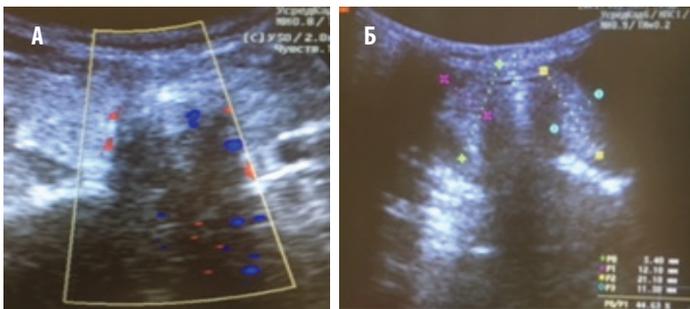


Рисунок 4. Пациентка М., группа ІА (Тазалок™): нормализация эхографической плотности ткани ЩЖ

А. До терапии
 Б. Через 3 месяца терапии

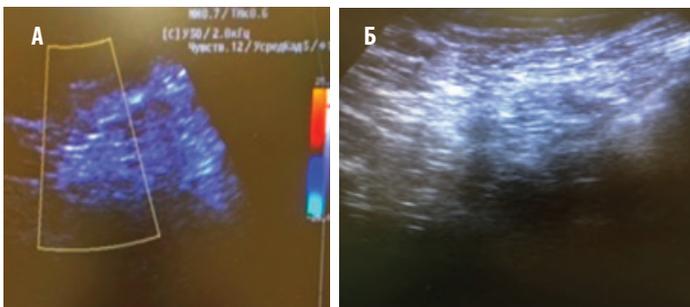


Рисунок 5. Пациентка Л., группа ІВ (Тазалок™): нормализация эхографической структуры ткани МЖ

А. До терапии
 Б. Через 3 месяца терапии: уменьшение диаметра кистозных элементов мастопатии (І фаза МЦ)

случаях масталгии. Результаты данного исследования позволили сделать заключение о том, что Тазалок™ также обладает регулирующим действием на состояние МЖ.

Побочные эффекты в процессе лечения Тазалок™ не наблюдались, пациентки субъективно отмечали улучшение самочувствия уже к 2–3 неделе приема препарата.

Наблюдалось значительное уменьшение болевого синдрома у женщин, имевших до лечения симптомы дисменореи и масталгии. У всех пациенток наблюдалось значительное снижение болевых ощущений, со шкалой боли до слабых значений в 1–2 балла – у 2 (13,3%) пациенток подгруппы ІА и 3 (20,0%) пациенток подгруппы ІВ, либо исчезновение симптомов.

Таким образом, в результате проведенного сравнительного исследования можно констатировать преимущество препарата Тазалок™ в процессе лечения клинических проявлений различных форм НМЦ по сравнению с препаратом *Vitex agnus-castus*.

ВЫВОДЫ

1. Комплексный фитоселективный препарат Тазалок™ является высокоэффективным лекарственным средством в лечении НМЦ женщин репродуктивного возраста различного клинического течения. В результате применения препарата происходит нормализация уровня стероидных гормонов, ПрЛ, гормонов ЩЖ.

2. В результате использования Тазалок™, в отличие от лечения препаратом *Vitex agnus-castus*, происходит значительное снижение уровня кортизола, что расширяет спектр применения Тазалок™ и позволяет сокращать количество используемых препаратов.

3. Тазалок™ может применяться в качестве монотерапии НМЦ различного клинического течения, а изучение долгосрочных эффектов препарата может служить предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем Десятого пересмотра (МКБ-10). – Женева. ВОЗ. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems of the Tenth Review (ICD-10). Geneva. WHO. Available from: [https://icd.who.int/browse10/2016/en], last accessed May 23, 2019.
2. Вовк, І.Б. Пухлиноподібні утворення яєчників: етіологія, патогенез, діагностика і лікування / І.Б. Вовк, Г.В. Чубей, В.К. Кондратюк, Д.В. Подолька // Здоровье женщины. – 2013. – №2 (78). – С. 112–117. Vovk, I.B., Chubei, G.M., Kondratiuk, V.K., Podoliaka, D.V. "Ovarian tumor lesions: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment" Woman's Health 2.78 (2013):112–7.
3. Карпенко, Н.А. Экспериментальное обоснование клинического применения препарата Tazalok при стресс-индуцированных расстройствах женского репродуктивного здоровья / Н.А. Карпенко, Е.М. Коренева, Н.М. Бречка и др. // Эксперим. і клініч. медицина. –2010. – № 1. – С. 57–63. Karpenko, N.A., Koreneva, E.M., Brechka, N.M., et al. "Experimental substantiation of the clinical use of the drug Tazalok in stress-induced disorders of female reproductive health." Experim Clin Medicine 1 (2010): 57–63.
4. Кузнецова, И. Использование растительных дофаминиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом / И. Кузнецова, Ю. Успенская, В. Диль, А. Гринева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 1–8. Kuznetsova, I., Uspenskaya, Y., Dil, V., Grineva, A. "Use of plant dopaminomimetics in adolescents and young women with impaired menstrual cycle." Obstetrics and Gynecology 10 (2015): 1–8.
5. Паньків, В.І. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії / В.І. Паньків // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1 (27). – С. 52–57. Pankiv, V.I. "The influence of thyroid disorders upon the female reproductive function. modern possibilities of phytotherapy." Reproductive endocrinology 1.27 (2016): 52–7.
6. Прилепская, В.Н. Предменструальный синдром и качество жизни женщины. Эффективность фитопрепаратов / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – №1 (39). – С. 76–80. Prilepskaya, V.N., Dovletkhanova, E.R. "Premenstrual syndrome and the quality of life of woman. Effectiveness of herbal drugs." Reproductive endocrinology 1.39 (2018): 76–80.
7. Резников, А.Г. Нейроэндокринная система – терапевтическая мишень экстракта плодов витекса священного при предменструальном синдроме / А.Г. Резников // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – №1 (21). – С. 19–23. Reznikov, A.G. "Neuroendocrine system as therapeutic target of vitex agnus castus fruit extract for premenstrual syndrome." Reproductive endocrinology 1.21 (2015): 19–23.
8. Татарчук, Т.Ф. К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №2 (4). – С. 88–92.

Tatarchuk, T.F. Kalugina, L.V.

"On the treatment of endometrial hyperplasia." *Reproductive Endocrinology* 2.4 (2012): 88–92.

9. Berga, S., Genazzani, A.R., Naftolin, F., Petraglia, F., eds. *Menstrual Cycle Related Disorders*. Volume 7: *Frontiers in Gynecological Endocrinology*. Springer International Publishing (2019): 225 p.

10. Genazzani, A.R., Tarlatzis, B.S., eds.

Frontiers in Gynecological Endocrinology. Volume 3: *Ovarian Function and Reproduction – From Needs to Possibilities*. Springer International Publishing (2015): 214 p.

11. Geum, J.C., Sung, W.H., Jung-Ho, Sh., Tak, K.

"Effects of intensive training on menstrual function and certain serum hormones and peptides related to the female reproductive system." *Medicine (Baltimore)* 96.21 (2017): e6876.

12. Högner, C., Sturm, S., Seger, C., Stuppner, H.

"Development and validation of a rapid ultra-high performance liquid chromatography diode array detector method for Vitex agnus-castus." *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 927 (2013): 181–90.

13. Iacovides, S., Avidon, I., Baker, F.C.

"What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Review article." *Hum Reprod Update* 21.6 (2015): 762–78.

14. Khalilzadeh, E., Vafaei Saiah, G., Hasannejad, H., et al.

"Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of Vitex agnus-castus essential oil." *Avicenna J Phytomed* 5.3 (2015): 218–30.

15. Leon, I.

"Restoring ovarian function." *Nature Reviews Endocrinology* 14 (2018): 66.

16. Rigon, F., De Sanctis, V., Bernasconi, S., et al.

"Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data." *Ital J Pediatr* 38 (2012): 38–46.

17. Uzunçakmak, T., Ayaz Alkaya, S.

"Effect of aromatherapy on coping with premenstrual syndrome: A randomized controlled trial." *Complement Ther Med* 36 (2018): 63–7.

18. Van Die Burger, H.G., Teede, H.J., Bone, K.M.

"Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials." *Planta Med* 79 (2013): 562–75.

19. Yanqiong Zhang, Xia Mao, Jing Su, et al.

"A network pharmacology-based strategy deciphers the underlying molecular mechanisms of Qixuehe Capsule in the treatment of menstrual disorders." *Clin Med* 12 (2017): 23–9.

20. Yang, L., et al.

"Altered amygdalar volume and functional connectivity in primary dysmenorrhea during the menstrual cycle." *Eur J Pain* 23.5 (2019): 994–1005.

21. Yunlai Wang, Guoqiang Li, Yu Zhou, et al.

"The difference between blood-associated and water-associated herbs of Danggui-Shaoyao San in theory of TCM, based on serum pharmacology." *Biochemical Chromatography* 30.4 (2016): 579–87. □

НОВИЕ ПАТТЕРНЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА – УНИФИКАЦИЯ МЕТОДА

О.В. Грищенко, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО

В.В. Бобрицкая, к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО

Эффективное лечение нарушений менструального цикла, ликвидация полипрагмазии, унификация метода при различных типах нарушений менструального цикла является актуальной задачей современной науки и практики.

Целью исследования стала оптимизация лечения нарушений менструального цикла с использованием монопрепарата растительного происхождения путем сравнения клинической эффективности применения препарата Тазалок™ и препарата *Vitex agnus-castus*.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 пациенток в возрасте 23–37 лет с различными формами нарушений менструального цикла, разделенные на две группы по 30 женщин в соответствии с проводимой терапией. Пациентки основной группы I получали препарат Тазалок™ по 45 капель 2 раза в день, пациентки II группы сравнения получали препарат *Vitex agnus-castus* по 40 капель 1 раз в день. Курс терапии составил 3 месяца. Основная группа и группа сравнения были разделены на две подгруппы по 15 пациенток в соответствии с особенностями нарушений менструального цикла. Подгруппа IA основной группы – пациентки с обильными кровотечениями в менструальный период, IB – пациентки со скудными менструациями. В группе сравнения: IIA – обильные менструальные кровотечения, IIB – скудные менструальные кровотечения. Всем пациенткам проводили гормональное исследование до начала и после 3 месяцев лечения, сонографический контроль, оценку субъективных жалоб.

Результаты исследования. Констатирована нормализация уровня стероидных гормонов, щитовидной железы. Значительное снижение уровня кортизола наблюдалось в группах исследования у пациенток, принимавших Тазалок™. Сонографическая характеристика органов малого таза, молочных желез, щитовидной железы в основной группе у пациенток, принимавших Тазалок™, демонстрировали положительную динамику, исчезновение патологической васкуляризации органов-мишеней, уменьшение жалоб к 2–3 неделе приема препарата.

Вывод. Тазалок™ является эффективным препаратом для лечения различных клинических форм нарушений менструального цикла, имеет более широкий спектр действия по сравнению с *Vitex agnus-castus*.

Ключевые слова: нарушение менструального цикла, монотерапия, Тазалок.

НОВІ ПАТЕРНИ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ - УНІФІКАЦІЯ МЕТОДУ

О.В. Грищенко, д. мед. н., професор, зав. кафедрою перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО

В.В. Бобрицька, к. мед. н., доцент кафедри перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО

Ефективне лікування порушень менструального циклу, ліквідація поліпрагмазії, уніфікація методу при різних типах порушень менструального циклу є актуальним завданням сучасної науки і практики.

Метою дослідження була оптимізація лікування порушень менструального циклу з використанням монопрепарату рослинного походження шляхом порівняння клінічної ефективності застосування препарату Тазалок™ і препарату *Vitex agnus-castus*.

Дизайн: порівняльне дослідження.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 60 пацієнток віком 23–37 років з різними формами порушень менструального циклу, розділені на дві групи по 30 жінок відповідно до проведеної терапії. Пацієнтки основної групи I отримували препарат Тазалок™ по 45 крапель 2 рази на день, пацієнтки II групи порівняння отримували препарат *Vitex agnus-castus* по 40 крапель 1 раз на день. Курс терапії тривав 3 місяці. Основна група і група порівняння були розділені на дві підгрупи по 15 пацієнток відповідно до особливостей порушень менструального циклу. Підгрупа IA основної групи – пацієнтки з рясними кровотечами в менструальний період, IB – пацієнтки з мізерними менструаціями. У групі порівняння: IIA – рясні менструальні кровотечі, IIB – мізерні менструальні кровотечі. Всім пацієнткам проводили гормональне дослідження до початку і після 3 місяців лікування, сонографічний контроль, оцінку суб'єктивних скарг.

Результати дослідження. Констатовано нормалізацію рівня стероїдних гормонів, щитовидної залози. Значне зниження рівня кортизолу спостерігалось в групах дослідження в пацієнток, які приймали Тазалок™. Сонографічна характеристика органів малого таза, молочних залоз, щитовидної залози в основній групі пацієнток, які приймали Тазалок™, демонстрували позитивну динаміку, зникнення патологічної васкуляризації органів-мішеней, зменшення скарг на 2–3-му тижні прийому препарату.

Висновок. Тазалок™ є ефективним препаратом для лікування різних клінічних форм порушень менструального циклу, має ширший спектр ефектів дії в порівнянні з *Vitex agnus-castus*.

Ключові слова: порушення менструального циклу, монотерапія, Тазалок.

NEW PATTERNS OF MENSTRUAL DISORDERS' TREATMENT – UNIFICATION OF THE METHOD

O.V. Grishchenko, MD, professor, head of the Perinatology, Obstetrics and Gynecology Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

V.V. Bobrytska, PhD, associate professor at the Perinatology, Obstetrics and Gynecology Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Effective treatment of menstrual cycle disorders, elimination of polypragmasia, and unification of the method in various types of menstrual disorders is an important task of modern science and practice.

The aim of the study was to optimize the treatment of menstrual disorders with drugs of plant origin, by comparing the clinical efficacy of Tazalok™ and *Vitex agnus-castus*.

Design: a comparative study.

Materials and methods. Under the supervision there were 60 patients aged 23–37 years with various forms of menstrual disorders, divided into two groups of 30 people, in accordance with therapy. Patients of the main group I received Tazalok™ for treatment of menstrual disorders, 45 drops 2 times a day, patients II (comparison group) received 40 drops of *Vitex agnus-castus* 1 time per day. The course of therapy was 3 months. The main group and the comparison group were divided into two subgroups of 15 patients, in accordance with the peculiarities of the menstrual disorders. Subgroup IA of main group – patients with heavy bleeding during the menstrual period, IB – patients with scanty menstruation. In the comparison group: IIA – heavy menstrual bleeding, IIB – meager menstrual bleeding. All patients underwent a hormonal study before and after 3 months of treatment, sonographic monitoring, evaluation of subjective complaints.

Results. There was normalization of the level of steroid hormones, the thyroid gland hormones. A significant decrease in cortisol levels was in patients taking Tazalok™. Sonographic characteristics of the pelvic organs, mammary glands, and the thyroid gland in patients treated with Tazalok™ showed a positive trend, the disappearance of the pathological vascularization of target organs. Decrease in complaints by 2–3 weeks of taking.

Conclusion. Tazalok™ is an effective medicine for the treatment of various clinical forms of menstrual cycle disorders, has a wider range of effects compared with *Vitex agnus-castus*.

Keywords: menstrual cycle disorders, monotherapy, Tazalok.