

УДК 618.11/.16-002-053.6-07-08-084
DOI: 10.24061/1727-0847.20.1.2021.01

А. А. Боршуляк, О. А. Андрієць, С. Г. Приймак, А. В. Андрієць

Кафедра акушерства та гінекології (зав. – проф. О. М. Юзько) Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ДІВЧАТ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Резюме. Виходячи з літературних даних і результатів наших досліджень, порушення менструальної функції у дівчат-підлітків, призводить до розладів функціонування репродуктивної системи у фертильному віці. Встановлення нормальної менструальної функції у дівчат-підлітків є дієвим заходом профілактики порушень репродуктивного здоров'я в майбутньому, що зумовлює вдосконалення методів діагностики розладів менструальної функції у дівчат з надмірною масою тіла шляхом оцінки клініко-анамнестичних, біохімічних маркерів, розробка діагностичного алгоритму та патогенетично обґрунтована корекція порушень менструального циклу. Для цього було запропоновано до комплексу загальноприйнятої терапії додатково включати, дієтотерапію і препарати міо-інозиту (інофолік софтгель) і метформін.

Оцінку ефективності лікування проводили за динамікою регресії основного клінічного симптому захворювання та нормалізацією показників гормонального статусу. Задовільним вважали результат лікування, коли у пацієнтки на тлі проведеної терапії з'являлись регулярні менструації та зберігалися впродовж 12 місяців, незадовільним – збереження нерегулярних менструацій з тривалістю циклу більше 38 днів. Призначення запропонованого нами комплексу лікувальних заходів пацієнткам є патогенетично обґрунтованим, так як після лікування виявлена раніше інсулінорезистентність значно знизилася у всіх групах, але максимально і достовірно в групах з ожирінням другого і третього ступеня та стала практично в межах норми.

В результаті проведеного лікування у всіх пацієнток знизився індекс маси тіла, які отримували запропонований нами комплекс лікувальних заходів, особливо за умов ожиріння другого і третього ступеня, що свідчить про високу ефективність проведеного комплексного лікування.

Ключові слова: порушення менструальної функції, ожиріння, лікування.

Відомо, що ендокринна система у період статевого дозрівання знаходиться у фазі підвищеної функціональної активності. Упродовж пубертату настає морфологічна зрілість структур гіпоталамуса, формується та закріплюється циклічність секреції гормонів. Саме тому, основна перевага лікування порушень менструальної функції (ПМФ) у дівчат-підлітків надається негормональними методами [1, 2], оскільки при застосуванні гормональних засобів можливе «гальмування» системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [3] та інші ускладнення. При цьому для попередження виникнення

порушень репродуктивної функції вважають необхідним починати лікування вже з моменту виникнення патології. Упродовж багатьох років розроблялись комплекси негормональної терапії дівчат із порушенням менструального циклу (ПМЦ) [4]. Застосування вітамінних препаратів має сприятливий вплив на діяльність органів і систем, підвищує реактивність організму [5]. В останній час з'являються дані про високу ефективність використання препаратів, які за допомогою вітамінів та мікроелементів потенціюють спочатку естрогенову фазу менструального циклу, а потім – про-

гестеронову [6]. У літературних джерелах багато дослідників підкреслюють необхідність призначення жінкам і підліткам мікроелементів: цинку, селену, міді, марганцю, магнію, хрому, які сприяють покращенню функціонального стану статевих залоз. Упродовж останніх років почали активно використовувати лікарські трави для стимулювання гормональної активності гіпофізарно-яєчникового комплексу у дівчат-підлітків [7]. У літературних джерелах багато авторів використовують за умов лікування гіпоменструального синдрому гомеопатичні препарати [8]. Багато років у дівчат із гіпоменструальним синдромом застосовують спіронолактон як засіб, що має як антиандрогенну, так і естрогеноподібну дію. Для відновлення менструальної функції у пацієнок із ПМЦ і надлишковою масою тіла широко застосовують препарати, які містять омега-ненасичені жирні кислоти, α -ліпоєву кислоту, а також засоби, що пригнічують секрецію шлунково-кишкових ліпаз [9]. Використання α -ліпоєвої кислоти веде до нормалізації ліпідного, енергетичного, вуглеводного обмінів, сприяє зниженню помірної інсулінорезистентності, а також позитивно впливає на імунітет. При гіпоменструальному синдромі у дівчат дуже часто реєструється інсулінорезистентність, для корекції якої застосовується метформін. Велика кількість досліджень присвячена використанню його, як патогенетичного засобу для лікування ожиріння у дітей та для покращення показників вуглеводного та ліпідного обмінів [10]. Все частіше виявляються роботи, присвячені лікуванню метаболічного синдрому і ПМЦ із використанням препаратів магнію, калію оротату, а у деяких випадках і сорбенти [9]. Велика увага приділяється вітамін Е (токоферол), який вже багато років широко застосовується у практиці дитячого гінеколога. Доведено, що поряд зі зменшенням інтенсивності перекисного окислення ненасичених жирних кислот, з яких утворюються простагландини, вітамін Е бере участь в процесі мобілізації ендорфінів з гіпоталамо-гіпофізарних структур і стінок кишок, покращує мікроциркуляцію, сприяє нормалізації дії інсуліну. Відсутність ефективності лікування за умов застосування негормональної терапії є підставою для початку гормональної корекції порушень менструальної функції. Питанням, що стосуються використання гормональних препаратів у дитячій та підлітковій гінекології при лікуванні пацієнок із ПМЦ, приділяється багато уваги.

Аналізуючи літературні дані щодо лікування ПМЦ слід відзначити, що практично всі дослідження, за рідким винятком, присвячено вивченню ефекту лише одного препарату, який впливає

на окрему ланку патогенетичного механізму, хоча розробка нових та удосконалення існуючих комплексів лікувальних заходів із урахуванням його різних ланок може сприяти підвищенню ефективності терапії захворювання.

Детальний аналіз літературних даних свідчить про великий інтерес до ПМЦ у пубертатному періоді, але більшість робіт, присвячених різним аспектам, проводилась переважно у дорослих жінок.

Мета дослідження: розробка діагностичного алгоритму та патогенетично обґрунтована корекція порушень мнеструального циклу.

Матеріал і методи. Для оцінки ефективності різних методів лікування проведено клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження у 79 хворих із порушенням менструальної функції на тлі ожиріння, яких було розподілено методом рандомізації на 2 групи: I – основна (ОГ, n=44), пацієнтки якої, крім базисної терапії, додатково отримували розроблений нами удосконалений комплекс, II – група порівняння (ГП, n=35), пацієнтки якої отримували лише традиційну, загальноприйнятту терапію. З метою регуляції менструальної функції пацієнтки з групи порівняння отримували лікування, яке базувалось на застосуванні рекомендованих протоколів згідно Наказу МОЗ України: загальнозміцнюючих препаратів і гомеопатичних засобів. Гомеопатичний засіб містить *Agnus castus*, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3* і призначається по 2 таблетки 3 рази на добу впродовж 3-х місяців.

До лікування дівчат-підлітків із ПМФ на тлі ожиріння, які були включені в основну групу, до комплексу загальноприйнятої терапії додатково включали дієтотерапію, препарати міо-інозітолу (інофолік софтгель) і метформін. «Інофолік Софтгель» призначали по 2 капсули на добу впродовж 3-6 місяців. Враховуючи наявності абдомінального ожиріння, ознаки гіперінсулінізму, порушенні толерантності до глюкози – призначали препарати метформіну в початковій дозі 500-750 мг на добу (250 мг 2-3 рази на день). Курс лікування 3-6 місяців, потім проведення контрольного обстеження.

У батьків неповнолітніх отримано письмову згоду на участь дітей у клінічних дослідженнях. Формуляр інформованої згоди пацієнта та карта обстеження пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (БДМУ) МОЗ України (м. Чернівці). За виконанням роботи керувалися загальними положеннями Гельсінської декларації «Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини» (1964),

Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, ICH GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням персонального комп'ютера IBM PC/AT та пакетів прикладних програм «Microsoft Excel», «Microsoft Office», «Statgraphics Plus 3.0», «SPSS Statistiks 17.0» із визначенням основних статистичних показників ряду (M , m , Me , SD). Враховувались лише ті показники, інформативність яких перевищувала 0,30. Для оцінки прогнозу виконувалось послідовне складання прогностичних коефіцієнтів. Сума балів більш (+13) балів свідчила про дуже високу вірогідність виникнення стану, сума балів в межах 6,5-13 розцінювалась як вірогідність виникнення стану, при сумі прогностичних коефіцієнтів меншій за 6,5 вірогідність стану є низькою.

Результати дослідження та їх обговорення.

Базуючись на результатах проведених досліджень, нами було розроблено і оцінено ефективність удосконаленого комплексу лікувальних заходів для підлітків із ПМФ на тлі ожиріння.

Відсутність вірогідних відмінностей між групами обстежених за віком, індекс маси тіла (ІМТ), своєчасним менархе, відсутністю або наявністю вираженого гірсутизму, ультразвуковими параметрами матки і яєчників, що свідчить про їх репрезентативність, а отже можливість використання в подальшому для об'єктивної оцінки відмінностей у ефективності різних схем застосованої терапії в групах.

Оцінку ефективності лікування проводили за динамікою регресії основного клінічного симптому захворювання та нормалізацією показників гормонального статусу. Задовільним вважали результат лікування, коли у пацієнтки на тлі проведеної терапії з'являлись регулярні менструації та зберігалися впродовж 12 місяців, незадовільним – збереження нерегулярних менструацій з тривалістю циклу більше 38 днів.

Побічних явищ у пацієнок із ПМФ за умов застосування запропонованого лікувального комплексу зафіксовано не було.

Унаслідок проведеного лікування у всіх пацієнок знизився ІМТ у пацієнок основної групи, які отримували запропонований нами комплекс лікувальних заходів, особливо достовірно при ожирінні другого і третього ступеня, що свідчить про високу ефективність проведеного комплексного лікування. Змінився і коефіцієнт ОТ/ОС в бік зниження у всіх досліджуваних групах, але при ожирінні третьо-

го ступеня відмічалось його найбільше зниження $0,99 \pm 0,2$, даний факт свідчить про значне зменшення нутрощового жиру на передній черевній стінці. Дані зміни інсулінорезистентності позитивно позначилися і на вуглеводному обміні, так рівень глюкози в крові знизився у пацієнок при всіх ступенях ожиріння, достовірно при другого ступеня з $4,86 \pm 0,43$ ммоль/л до $4,65 \pm 1,1$ ммоль/л і при третій з $5,81 \pm 0,12$ ммоль/л до $4,93 \pm 0,7$ ммоль/л.

Призначення запропонованого нами комплексу лікувальних заходів пацієнткам основної групи є патогенетично обґрунтованим, так як після лікування виявлена раніше інсулінорезистентність значно знизилася у всіх групах, але максимально і достовірно в групах з ожирінням другого і третього ступеня та стала практично в межах норми $21,48 \pm 1,1$ і $24,28 \pm 1,9$ ($p \leq 0,05$) відповідно.

Після проведення загальноприйнятого комплексу лікування позитивні зміни виявлені і в групі порівняння. ІМТ знизився при всіх ступенях ожиріння, але більш виражені при ожирінні другого і третього ступеня. Але особливо активно і достовірно знизилася маса тіла у жінок з другої ступенем ожиріння. Зниження маси тіла переконливо підтверджено і зменшенням індексу відношення обсягу талії до об'єму стегон, але достовірно він знизився саме в групі з другої ступенем ожиріння і становив $0,91 \pm 0,1$.

Встановлено, що у дівчат-підлітків основної групи з різною тривалістю ПМФ як через 3 місяця від початку лікування, так і через 1 рік встановлення регулярного менструального циклу його ефективність реєструвалась практично з однаковою частотою (рис. 1).

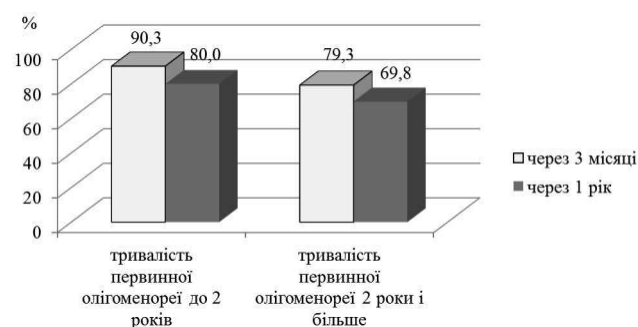
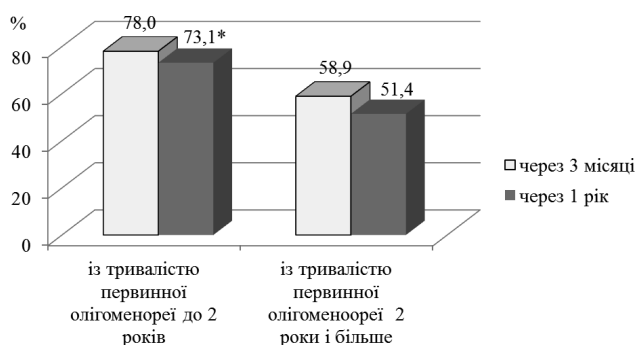


Рис. 1. Частота ефективного лікування ПМФ на тлі ожиріння у дівчат, що отримували удосконалений комплекс, %

Однак у деяких пацієнок, незважаючи на здобутий ефект, їх стан не стабілізувався, що потребувало продовження терапії.

Привертала увагу залежність частоти ефективного лікування хворих, які отримували базисну терапію, від тривалості ПМФ (до 2 років та 2 роки і більше) (рис. 2).



- $p < 0,05$ у порівнянні із хворими з тривалістю існування первинної олігоменореї 2 роки і більше

Рис. 2. Частота ефективного лікування ПМФ на фоні ожиріння у дівчат, що отримували традиційну терапію, %

Так, якщо у хворих з тривалістю ПМФ 2 роки і більше, які отримували базисну терапію, ефективність лікування через рік становила лише 51,4%, то в пацієнок, які отримували вдосконалене лікування, позитивний ефект було досягнуто у 69,8%.

Встановлено, що через 3 місяці після лікування у пацієнок основної групи (26,5% проти 50,0%; $R_f < 0,05$), як й у хворих із групи порівняння (30,0% проти 56,5%; $R_f < 0,05$), з тривалістю ПМФ до 2 років частота нормогонадотропінемії збільшилася майже в 2 рази, а частота нормального рівня E_2 , ПРЛ, тестостерону, інсуліну, а також нормальні показники КА та індексу НОМА не мали вірогідних відмінностей від підлітків контрольної групи. У хворих основної групи з тривалістю ПМФ 2 роки і більше частота інсулінорезистентності (20,0% проти 4,8%; $R_f < 0,05$) і підвищеного рів-

ня тестостерону (31,0% проти 14,3%) знизилась, на відміну від дівчат із групи порівняння, а частота нормальних рівнів ПРЛ, інсуліну, КА і нормоестрогенії не мали вірогідних відмінностей від підлітків ГП.

Отримані дані вказують на високу ефективність лікування у тому випадку, коли воно було розпочато у максимально ранні терміни від моменту виникнення захворювання. Зниження ефективності лікування у дівчат ГП із тривалістю ПМФ 2 роки і більше, на наш погляд, може бути зумовлено тим фактом, що у деяких з них із збільшенням тривалості ОМ починає формуватися СПКЯ, про що свідчать підвищення частоти гірсутизму II ступеня (28,0% і 16,8%, $R_f < 0,05$), збільшення площі яєчників більше 5,0 см² (8,3% і 2,3%, $R_f < 0,05$) на тлі підвищеного рівня тестостерону у хворих цієї групи. Слід зазначити, що вдосконалений комплекс спрямований саме для вирішення цих проблем.

Висновок. Для підвищення ефективності лікування ПМФ у підлітків з ожирінням рекомендується розроблений удосконалений комплекс негормонального лікування з включенням препаратів міо-інозитулу у поєднанні з дієтотерапією та дозованим фізичним навантаженням, протягом 3-6 місяців з наступним проведенням контрольного клініко-лабораторного обстеження.

Перспективи подальших досліджень Не визначеними залишаються питання щодо необхідності повторних реабілітаційних курсів, обґрунтування термінів початку гормональної терапії.

Список використаної літератури

1. Никонова ЛВ, Тишковский СВ. Синдром гиперпролактинемии. Этиология. Патогенез. Клиника. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016;3:12-7.
2. Жуковец ИВ. Роль иммунных и метаболических изменений в развитии нарушенной менструальной функции у девочек с ожирением. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;4:39-41.
3. Начьотова ТА, Шелудько ОЮ. Комплексна негормональна терапія при вторинній аменореї у дівчаток-підлітків. Здоровье женщины. 2015;8:64-6.
4. Шатковская НС, Рудык ИН, Кинчик НМ. Негормональные методы лечения нарушенной менструальной функции. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;7:48-53.
5. Уварова ЕВ, Громова ОА. Роль циклической витаминотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016;5:43-8.
6. Wu Y. Acupuncture for treating polycystic ovary syndrome: guidance for future randomized controlled trials. J Zhejiang Univ Sci B. 2016;17:169-80.
7. Sabbadin C, Andrisani A, Zermiani M. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI. J Endocrinol Invest. 2016;12:318-20.
8. Ashoush S. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42:279-85.
9. Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F. Effects of zinc supplementation on endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Biol Trace Elem Res. 2016;2:271-8.

10. Nooh AM. Nature and prevalence of menstrual disorders among teenage female students at Zagazig university. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;2:137-42.

References

1. Nikonova LV, Tishkovskij SV. Cindrom giperprolaktinemii. *Jetiologija. Patogenez. Klinika. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2016;3:12-17. (in Russian).
2. Zhukovec IV. Rol' immunnyh i metabolicheskikh izmenenij v razvitii narushenij menstrual'noj funkicii u devochek s ozhireniem. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2015;4:39-41. (in Russian).
3. Nachotova TA, Sheludko OIu. Kompleksna nehormonalna terapiia pry vtorynnii amenorei u divchatok-pidlitkiv. *Zdorove zhenshchyny.* 2015;8:64-6. (in Russian).
4. Shatkovskaja NS, Rudyk IN, Kinchik NM. Negormonal'nye metody lechenija narushenij menstrual'noj funkicii. *Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny.* 2015;7:48-53. (in Russian).
5. Uvarova EV, Gromova OA. Rol' ciklicheskoj vitaminoterapii v lechenii funkcional'nyh rasstrojstv menstrual'nogo cikla. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov.* 2016;5:43-8. (in Russian).
6. Wu Y. Acupuncture for treating polycystic ovary syndrome: guidance for future randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2016;17:169-80.
7. Sabbadin C, Andrisani A, Zermiani M. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI. *J Endocrinol Invest.* 2016;12:318-20.
8. Ashoush S. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:279-85.
9. Jamilian M, Foroozanfar F, Bahmani F. Effects of zinc supplementation on endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res.* 2016;2:271-8.
10. Nooh AM. Nature and prevalence of menstrual disorders among teenage female students at Zagazig university. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;2:137-42.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Резюме. Исходя из литературных данных и результатов наших исследований, нарушение менструальной функции у девочек-подростков, приводит к расстройствам функционирования репродуктивной системы в фертильном возрасте. Установление нормальной менструальной функции у девочек-подростков является действенной мерой профилактики нарушений репродуктивного здоровья в будущем, что обуславливает совершенствование методов диагностики расстройств менструальной функции у девушек с избыточной массой тела путем оценки клинико-anamnestических, биохимических маркеров, разработка диагностического алгоритма и патогенетически обоснованная коррекция нарушений менструального цикла. Для этого было предложено в комплекс общепринятой терапии дополнительно включать диетотерапию, препараты мио-инозитол (инофолик софтгель) и метформин.

Оценку эффективности лечения проводили по динамике регрессии основного клинического симптома заболевания и нормализацией показателей гормонального статуса. Удовлетворительным считали результат лечения, когда у пациентки на фоне проводимой терапии появлялись регулярные менструации и хранились в течение 12 месяцев, неудовлетворительным – сохранение нерегулярных менструаций с продолжительностью цикла более 38 дней.

В результате проведенного лечения у всех пациенток, получавших предложенный нами комплекс лечебных мероприятий, снизился индекс массы тела, особенно при ожирении второй и третьей степени, что свидетельствует о высокой эффективности проведенного комплексного лечения.

Назначение предложенного нами комплекса лечебных мероприятий является патогенетически обоснованным, так как после лечения обнаружена ранее инсулинорезистентность значительно снизилась во всех группах, но максимально и достоверно в группах с ожирением второй и третьей степени и стала практически в пределах нормы.

Ключевые слова: нарушение менструальной функции, ожирение, лечение.

CORRECTION OF MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN GIRLS WITH OBESITY

Abstract. Based on the literature data and the results of our studies, menstrual dysfunction in teen girls leads to disorders of the reproductive system in fertile age. Establishment of normal menstrual function in teen girls is an effective measure for the prevention of future reproductive health disorders, which leads to improved methods of menstrual disorders diagnostics in overweight girls by analyzing clinical and anamnestic data, biochemical markers, development of diagnostic algorithm and pathogenetically based correction of menstrual disorders. To gain this aim, it was proposed to include to the complex of conventional therapy, diet therapy and drugs myo-inositol (inofolic softgel) and metformin.

Evaluation of the treatment effectiveness was performed on the regression dynamics of the disease main clinical symptom and the normalization of hormonal status indicators. The result of treatment was considered satisfactory when the patient had regular menstruation for 12 months on the background of the therapy, and the maintenance of irregular menstruation with a cycle duration of more than 38 days was unsatisfactory.

As a result of treatment the body mass index has decreased in all the patients which received our complex of therapeutic measures, especially for obesity of the second and third degree what proves the effectiveness of complex treatment.

The appointment of proposed complex of treatment measures for patients is pathogenetically based, because after treatment, previously detected insulin resistance decreased significantly in all groups, but most and reliably in groups with obesity of the second and third degree and became almost within normal limits.

Key words: menstrual dysfunction, obesity, treatment.

Відомості про авторів:

Боршуляк Алла Анатоліївна – здобувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці;

Андрієць Оксана Анатоліївна – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці;

Приймак Світлана Григорівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці;

Андрієць Анатолій Володимирович – доктор філософії, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці.

Information about the authors:

Borshulyak Alla A. – Candidate of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Andriyets Oksana A. – the Doctor of Medicine, Professor of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Pryimak Svitlana G. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Andriyets Anatoliy V. – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 11.06.2021 р.

Рецензент – проф. О.В. Кравченко (Чернівці)