

# Гормонально-метаболичні показники в дівчаток-підлітків із гіпоменструальним синдромом із різною ефективністю негормонального лікування



С.О. Левенець, Т.А. Начьотова,  
Н.О. Удовікова, Д.А. Кашкалда

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

Відомо, що перевага лікування гіпоменструального синдрому (ГМС) у дівчаток-підлітків надається негормональним методам. Однак прогнозування їх ефективності і досі потребує уточнення.

**Мета роботи** — вивчення гормонально-метаболичних показників у дівчаток-підлітків з ГМС з різною ефективністю негормонального лікування з включенням у нього спіронолактону.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 64 хворих 13–17 років з ГМС, які разом з базисною терапією (відповідно до Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні») отримували додатково лікування спіронолактоном. Усі дівчата залежно від розмірів матки і ефективності лікування були розподілені на 4 групи. Для оцінки достовірності відмінностей в порівнюваних групах застосовували методи кутового перетворення Фішера і Віллоксона–Манна–Уїтні, визначення прогностичних коефіцієнтів — метод Вальда, величину інформативності ознаки визначали за допомогою міри інформативності Кульбака.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що ефективність застосування негормонального комплексу лікування з включенням спіронолактону в два рази вище у дівчаток-підлітків з ГМС без гіпоплазії матки, ніж у хворих зі зменшенням її розмірів (77,5 % проти 32,6 %,  $P < 0,05$ ). До інформативних ознак з ефективності застосування лікувального негормонального комплексу у хворих з гіпоменструальним синдромом з розмірами матки, відповідним віковим нормативам, з включенням у нього спіронолактону належать: наявність інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, підвищений ІМТ, вік менархе, рівень тестостерону.

**Висновки.** Визначено прогностичні показники застосування негормонального комплексу терапії з включенням спіронолактону у дівчаток-підлітків з гіпоменструальним синдромом, застосування яких сприятиме підвищенню ефективності лікування і відновленню репродуктивного потенціалу.

**Ключові слова:** гіпоменструальний синдром, дівчатка-підлітки, негормональна терапія.

Значне зростання поширеності гіпоменструального синдрому (ГМС) серед дівчаток-підлітків, який об'єднує первинну і вторинну олігоменорею та вторинну аменорею, досить часто призводить до розладів функціонування репродуктивної системи у фертильному віці [3, 12]. Клінічний поліморфізм ГМС, наявність супутньої патології,

значний вплив чинників ризику, недооцінка дівчатами та їхніми батьками цієї патології створюють труднощі під час її лікування.

Відомо, що ендокринна система в період статевого дозрівання перебуває у фазі підвищеної функціональної активності. Протягом пубертату настає морфологічна зрілість структур гіпотала-

Стаття надійшла до редакції 11 грудня 2017 р.

Начьотова Тетяна Анатоліївна, д. мед. н., пров. наук. співр. відділення гінекології  
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А  
Тел. (0572) 62-41-27. E-mail: sa\_levenets@ukr.net

муса, формується та закріплюється циклічність секреції гормонів [2]. Саме тому основну перевагу лікування ГМС у дівчаток-підлітків віддають негормональним методам, оскільки при застосуванні гормональних засобів можливе «гальмування» системи гіпоталамус—гіпофіз—яєчники та інші ускладнення [4]. Багато років у лікуванні затримок менструації використовують спіронолактон у зв'язку із його помірною антиандрогенною дією та можливістю підвищувати рівень естрадіолу в сироватці крові [9, 13]. Однак вплив особливостей гормонального статусу на ефективність його використання досі потребує уточнення.

**Мета роботи** — вивчити гормонально-метаболичні показники в дівчат-підлітків із ГМС із різною ефективністю негормонального лікування з додаванням спіронолактону.

### Матеріали та методи

Обстежено 64 хворих 13—17 років із ГМС, які разом із базисною терапією (відповідно до наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні») отримували додатково лікування спіронолактоном (*Spirolactonum*) у дозі по 25 мг 2 рази на добу протягом 10 діб із двома повторними курсами з 16-го дня менструального циклу. Усіх обстежених пацієнток розподілили на дві групи: у I групу ввійшли 54 пацієнтки, в яких об'єм матки відповідав віку; у II групу ввійшли 24 дівчини із гіпоплазією матки. Об'єм матки і площу яєчників у дівчат із ГМС визначали за загальноприйнятими формулам [1, 8]. Лікування вважали ефективним у разі настання менструаль-

ної реакції на відміну спіронолактону. Залежно від ефективності лікування хворих розподілили на підгрупи: Ia (n = 32) і Pa (n = 8) — з ефективним лікуванням, Ib (n = 9) і Pb (n = 15) — зі збереженням ГМС.

Проводили динамічні ультразвукові дослідження органів малого таза. Визначали показники гормонально-метаболичного статусу в сироватці крові: базальний рівень лютеїнізувального (ЛГ), фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів, пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т), естрадіолу (E<sub>2</sub>) — імуноферментним методом (реактиви «Гранум», Україна), інсуліну (Ін) — радіоізотопним методом на гамма-лічильнику «Наркотест» (реактиви Immunotech, Чехія), глюкози — ферментативним методом. Індекс НОМА розраховували за загальноприйнятою методикою. Інсулінорезистентність (ІР) реєстрували при значеннях індексу НОМА > 3,5. У групу порівняння (ГП) ввійшли 50 дівчат-підлітків із регулярним менструальним циклом.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета програм StatgraphicsPlus 5.0. Для оцінки статистичної значущості відмінностей у порівнюваних групах застосовували методи кутового перетворення Фішера (φ) і Вілкоксона—Манна—Уїтні (u), прогностичні коефіцієнти визначали за методом Вальда, інформативність (І) ознаки — за допомогою інформативної міри Кульбака [5].

У всіх законних представників хворих і підлітків із ГП, а також у дівчат, які досягли 14-річного віку, отримано інформовану згоду на проведення дослідження. Дослідження схвалено Комітетом з біоетики нашого інституту.

Таблиця 1

Гормонально-метаболичні показники в дівчат-підлітків із ГМС

Гормонально-метаболичні показники	Хворі з ГМС без гіпоплазії матки		Хворі з ГМС із гіпоплазією матки		ГП
	Лікування		Лікування		
	ефективне M ± m Me	неефективне M ± m Me	ефективне M ± m Me	неефективне M ± m Me	
ЛГ, мМО/мл	10,04 ± 1,94 7,33 *	9,07 ± 1,80 8,11 *	9,10 ± 1,36 8,79 *	8,09 ± 1,22 8,01 *	4,91
ФСГ, мМО/мл	6,90 ± 1,33 5,17	6,63 ± 0,90 5,42	6,82 ± 0,71 7,03	6,71 ± 0,64 6,82	7,05
ПРЛ, мМО/л	316,89 ± 28,47 284,60	300,5 ± 44,59 260,20	254,74 ± 30,66 256,80	251,14 ± 34,76 205,40	299,80
E <sub>2</sub> , нмоль/л	0,42 ± 0,05 0,37	0,45 ± 0,09 0,41	0,36 ± 0,12 0,23	0,29 ± 0,07 0,25	0,28
Т, нмоль/л	2,30 ± 0,22 2,46	3,46 ± 0,67 2,50 *	3,43 ± 1,06 2,45	2,76 ± 0,26 3,12 *	0,99
Ін, мкМО/л	18,04 ± 2,21 18,90 *	10,25 ± 1,84 10,55	17,63 ± 3,64 13,00 #	8,09 ± 1,27 8,58	11,50
НОМА, ум. од.	4,12 ± 0,57 4,00 *	2,22 ± 0,46 2,15	4,18 ± 0,88 3,10	1,69 ± 0,23 1,95	2,50

\* Різниця між показниками у хворих з ГМС та осіб ГП статистично значуща (P<sub>n</sub> < 0,05).

# P<sub>n</sub> < 0,05 між показниками у хворих з ГМС та осіб ГП.

## Результати та обговорення

У групі хворих без гіпоплазії матки об'єм матки дорівнював ( $33,4 \pm 0,8$ ) см<sup>3</sup>, площа правого яєчника – ( $7,7 \pm 0,6$ ) см<sup>2</sup>, лівого яєчника – ( $7,9 \pm 0,8$ ) см<sup>2</sup>. Пізні менархе відзначали у 15,0 % обстежених, а менструальний вік до 2 років був у 37,5 % дівчат. Тривалість захворювання менше 1 року була у 25,0 %, 1–2 роки – у 17,5 %, більше 2 років – у 57,5 % пацієнток. Дефіцит маси тіла реєстрували у 7,5 %, нормальні показники індексу маси тіла (ІМТ) – у 17,5 %, надлишкову масу тіла – у 17,5 %, ожиріння – у 12,5 % обстежених.

У групі хворих із гіпоплазією матки об'єм матки становив ( $22,1 \pm 0,9$ ) см<sup>3</sup>, площа правого яєчника – ( $6,2 \pm 0,3$ ) см<sup>2</sup>, лівого яєчника – ( $6,2 \pm 0,4$ ) см<sup>2</sup>. Пізні менархе було у 4,1 % дівчат із ГМС, а менструальний вік до 2 років – у 33,3 %. Тривалість захворювання менше 1 року відзначали у 8,3 %, 1–2 роки – у 20,8 %, більше 2 років – у 70,9 % обстежених. Дефіцит маси тіла реєстрували у 20,9 %, нормальні показники ІМТ – у 66,7 %, надлишкову масу тіла – у 4,2 %, ожиріння – у 4,2 % пацієнток.

Згідно з отриманими даними, ефективність лікування у групі пацієнток із ГМС без гіпоплазії матки у два рази перевищувала ефективність терапії у групі пацієнток із ГМС із гіпоплазією матки (77,5 % порівняно з 32,6 %;  $P < 0,05$ ).

У пацієнток з ефективним лікуванням (І група) порівняно з дівчатами, у яких зберігалися затримки менструацій (ІІ група), менархе у віці до 15 років реєстрували статистично значуще рідше (3,1 % порівняно з 25,0 %;  $P < 0,05$ ), а підвищений ІМТ – частіше (37,5 % порівняно з 12,5 % відповідно;  $P < 0,05$ ).

Для всіх дівчат-підлітків із ГМС було характерне підвищення рівня ЛГ, а за неефективного лікування – рівня Т порівняно з їх однолітками із ГП. Частота вираженого гірсутизму на тлі доброго ефекту лікування становила 21,4 %, за відсутності ефекту – 58,3 % ( $P < 0,02$ ). Це вказує на те, що такі хворі входять до групи ризику формування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [6].

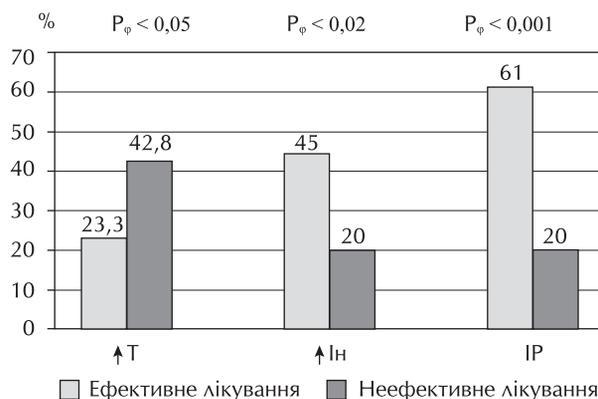


Рисунок. Частота порушень гормонально-метаболических показників за різної ефективності лікування дівчат-підлітків із ГМС без гіпоплазії матки

Гормонально-метаболическі показники у І і ІІ групах за різної ефективності лікування не відрізнялися між собою (табл. 1).

Частота середнього, нормального та низького рівнів ЛГ, ФСГ, ПРЛ та  $E_2$  у групах Іа і Іб не відрізнялися між собою, як і частота середнього, нормального та низького рівнів ЛГ, ФСГ, ПРЛ,  $E_2$ , Т, Іп та Іп у групах Іа і Іб. Однак у хворих без гіпоплазії матки з ефективним лікуванням у 2 рази рідше реєстрували підвищений рівень Т, частіше відмічали гіперінсулінемію та ІР (рисунок).

Інформативними ознаками щодо ефективності застосування лікувального негормонального комплексу із додаванням спіронолактону слугують наявність ІР, менархе до 15 років, підвищений ІМТ, наявність гіперінсулінемії, нормальний рівень Т. Для визначення індивідуальної ймовірності ефективності лікування дівчат-підлітків із ГМС без гіпоплазії матки розроблено прогностичну таблицю (табл. 2).

Для оцінки прогнозу послідовно додаються прогностичні коефіцієнти. Сума балів від (+13) свідчить про високу ймовірність виникнення захворювання, сума менше (–13) балів – про дуже низьку ймовірність розвитку патології.

Таблиця 2

Прогностичні критерії ефективності застосування лікувального негормонального комплексу із додаванням спіронолактону в дівчат-підлітків із ГМС

Ознака	Градація	Прогностичний критерій	Інформативність
Наявність ІР	є	+4,84	1,63
	немає	–3,13	
Менархе до 15 років	є	+1,11	1,11
	немає	–9,07	
Підвищений ІМТ	є	+4,70	0,77
	немає	–1,73	
Наявність гіперінсулінемії	є	+3,52	0,64
	немає	–1,63	
Підвищений рівень Т	є	–2,64	0,91
	немає	+1,27	

Висока ефективність лікування в І групі, на нашу думку, зумовлена тим, що підвищення рівня Т може бути одним із значущих ланок патогенетичного механізму формування ГМС без гіпоплазії матки. Як уже було зазначено, спіронолактон має антиандрогенний ефект, але у хворих у підгрупі Іб рівень Т коливався в більших межах — 3,5–6,1 нмоль/л, ніж у групі з позитивним ефектом, де рівень Т коливався в межах 3,5–4,6 нмоль/л. Крім того, висока частота гіперінсулінемії та ІР у підгрупі Іа може свідчити про те, що підвищений рівень Т у цих дівчат зумовлений стимуляційною дією Ін [7], а не генетично детермінованими ферментативними порушеннями. До того ж у літературних джерелах останніх років наведено дані про інгібувальну дію спіронолактону, особливо в поєднанні з вітаміном Е, на ІР, що й може додатково підвищувати ефективність запропонованого нами лікувального комплексу [10, 11].

Упродовж дослідження привертало до себе увагу той факт, що для більшості дівчат-підлітків із ГМС із гіпоплазією матки гіпоестрогенія не була

характерною. Це може опосередковано свідчити про те, що одним із патогенетичних механізмів формування порушення менструального циклу в таких хворих є порушення рецепторного апарату матки. У літературних джерелах ми не знайшли даних про вплив спіронолактону на рецепторний апарат матки, що дає підстави припускати причину невисокої ефективності застосування спіронолактону в цього контингенту хворих і вказує на перспективність розробки нових методів терапії, спрямованої на нормалізацію об'єму матки.

## Висновки

1. Ефективність застосування негормонального комплексу лікування із додаванням спіронолактону у два рази вища в дівчат-підлітків із ГМС без гіпоплазії матки, ніж у хворих із її зменшенням.

2. До інформативних ознак ефективності лікувального негормонального комплексу із додаванням спіронолактону належить наявність ІР та гіперінсулінемії, підвищений ІМТ, вік менархе, рівень Т.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** розробка концепції та структури дослідження — С.О. Левенець; написання статті — Т.А. Начетова; обробка та аналіз отриманих даних — Н.О. Удовікова; оформлення статті — Д.А. Кашкалда.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Григоренко Ю.П. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков: дисс. ...канд. мед. наук: 14.01.01. — М., 2015. — 140 с.
2. Ефименко Н.Ф., Плотникова В.Н., Резниченко Г.И. Нейроэндокринные аспекты становления менструальной функции у девочек-подростков // Репродуктивная эндокринология. — 2011. — Т. 2. — С. 86–87.
3. Левенець С.А. та ін. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 6. — С. 94–96.
4. Левенець С.А., Дынник В.А., Начетова Т.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. — Х.: Точка, 2012. — 196 с.
5. Плавинский С. А. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. — СПб: МАПО, 2005. — 559 с.
6. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение яичников: автореф. дисс. ...д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» 14.00.16 «Патологическая физиология». — Ростов-на-Дону, 2009. — 46 с.
7. Bhattacharya S.M., Ghosh M. Insulin resistance and adolescent girls with polycystic ovary syndrome // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2010. — N 3. — P. 158–161.
8. Kurtz A.B. et al. Totaluterine volume: a new graph and its clinical applications // J. Ultrasound. Med. — 1984. — N 3 (7). — P. 299–308.
9. Messina M. et al. Antiandrogenic properties of spironolactone. Clinical trial in the management of female hirsutism // J. Endocrinol. Invest. — 1983. — N 6. — P. 23–27.
10. Olatunji L.A. et al. Low-dose spironolactone ameliorates insulin resistance and suppresses elevated plasminogen activator inhibitor-1 during gestational testosterone exposure // Arch. Physiol. Biochem. — 2017. — Vol. 123, N 5. — P. 286–292.
11. Polyzos S.A. et al. Effects of combined low-dose spironolactone plus vitamin E vs vitamin E monotherapy on insulin resistance, non-invasive indices of steatosis and fibrosis, and adipokine levels in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial // Diabetes Obes. Metab. — 2017. — Vol. 19, N 12. — P. 1805–1809.
12. Rosetta L., Mascie-Taylor C.G. Factors in the regulation of fertility in deprived populations // Ann. Hum. Biol. — 2009. — N 5. — P. 642–652.
13. Satoh T., Kamataki T., Yoshizawa I. Studies on the Interactions between Drug and Estrogen. II. On the Inhibitory Effect of 29 Drugs Reported to Induce Gynecomastia on the Oxidation of Estradiol at C-2 or C-17 // Biol. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 26, N 5. — P. 695–700.

## Гормонально-метаболические показатели у девочек-подростков с гипоменструальным синдромом с разной эффективностью негормонального лечения

С.А. Левенець, Т.А. Начетова, Н.А. Удовікова, Д.А. Кашкалда

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

Известно, что преимущество лечения гипоменструального синдрома (ГМС) у девочек-подростков предоставляется негормональным методам. Однако прогнозирование их эффективности и до сих пор нуждается в уточнении.

**Цель работы** — изучение гормонально-метаболических показателей у девочек-подростков с ГМС с разной эффективностью негормонального лечения с включением в него спиронолактона.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження 64 больних 13–17 лет с ГМС, которые вместе с базисной терапией (соответственно Приказа МЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине») получали дополнительно лечение спиронолактоном. Все девушки в зависимости от размеров матки и эффективности лечения были разделены на 4 группы. Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах применяли методы углового преобразования Фишера и Вилкоксона–Манна–Уитни, определение прогностических коэффициентов — метод Вальда, величину информативности признака определяли с помощью меры информативности Кульбака.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что эффективность применения негормонального комплекса лечения с включением спиронолактона в два раза выше у девочек-подростков с ГМС без гипоплазии матки, чем у больных с уменьшением ее размеров (77,5 % против 32,6 %,  $P_{\varphi} < 0,05$ ). К информативным признакам по эффективности применения лечебного негормонального комплекса у больных с гипоменструальным синдромом с размерами матки, соответствующими возрастным нормативам, с включением в него спиронолактона относятся: наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, повышенный ИМТ, возраст менархе, уровень тестостерона.

**Выводы.** Определены прогностические показатели применения негормонального комплекса терапии с включением спиронолактона у девушек-подростков с гипоменструальным синдромом, применение которых будет способствовать повышению эффективности лечения и восстановлению репродуктивного потенциала.

**Ключевые слова:** гипоменструальный синдром, девочки-подростки, негормональная терапия.

## Hormonal metabolic indices in adolescent girls with hypomenstrual syndrome with different effectiveness of non-hormonal treatment

S.O. Levenets, T.A. Nachetova, N.O. Udovikova, D.A. Kashkalda

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

It is known that in treatment of hypomenstrual syndrome (HMS) in adolescent girls non-hormonal methods are preferred. However, prediction of their effectiveness still requires more precision.

**Objective** — to study hormonal metabolic indices in adolescent girls with HMS with different effectiveness of non-hormonal treatment, with inclusion of spironolactone in it.

**Materials and methods.** We have examined 64 patients aged 13–17 years with HMS, who along with basic therapy (according to the Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine # 417 of 15th of July, 2011, «About organization of outpatient obstetrical gynecological care in Ukraine») additionally received treatment with spironolactone. All girls have been divided into 4 groups depending on size of uterus and effectiveness of treatment. For evaluation of statistical significance in compared groups we used the Fisher angular transformation and the Wilcoxon-Mann-Whitney test, for determination of prognostic indices — the Wald test, and explanatory value of an attribute was determined using the Kullback measure of informative value.

**Results and discussion.** It has been determined that effectiveness of using non-hormonal treatment complex, with spironolactone included in it, is twice as high in adolescent girls with HMS and without uterine hypoplasia, than in patients with uterus of a decreased size (77.5 % against 32.6 %,  $P_{\varphi} < 0.05$ ). Of effectiveness of using non-hormonal treatment complex in patients with hypomenstrual syndrome, with uterus of a size corresponding to age norms, with spironolactone included in the complex, there are the following informative features: presence of insulin resistance and hyperinsulinemia, increased BMI, age of menarche, level of T.

**Conclusions.** We have determined prognostic indices for using non-hormonal treatment complex, with spironolactone included in it, in adolescent girls with hypomenstrual syndrome; use of these indices should aid in increasing effectiveness of treatment and in restoration of reproductive capabilities.

**Key words:** hypomenstrual syndrome, adolescent girls, non-hormonal therapy.