

На правах рукописи

ЕЛЕСИНА ИРИНА ГЕННАДЬЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ
МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ
С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ**

14.01.01- Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Волгоград
2017**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
Чеботарева Юлия Юрьевна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:
Кузнецова Ирина Всеволодовна
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО
женского здоровья НИЦ
ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кутушева Галия Феттяховна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской
гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Астраханский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2017г. в __ часов на заседании диссертационного
совета Д 208.008.10 на базе Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России и на сайте [http: // www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru).

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Марина Сергеевна Селихова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время приоритетное направление государственной политики России в области здравоохранения касается охраны репродуктивного здоровья девушек-подростков, укрепления общесоматического здоровья, поддержки научных исследований по выявлению групп риска и изучению патогенеза подростковых гинекологических заболеваний, ведущих к генеративным расстройствам (Е.В. Уварова, 2013; Г.Т. Сухих и соавт., 2013). Девушки в поздней стадии пубертата самая малочисленная демографическая группа в России, при этом анализ их репродуктивного здоровья и возможности в будущем успешно реализовать детородную функцию имеют важное значение (Н.А. Буралкина, Е.В. Уварова, 2010; Е.М. Богатырева, Г.А. Новик, Г.Ф. Кутушева, 2016). Во всех развитых странах мира ведущее место среди гинекологических заболеваний у девушек занимают нарушения менструального цикла (НМЦ) - динамический признак дебюта развивающегося патологического процесса, связанного с несостоятельностью репродуктивной функции (В.Е. Радзинский и соавт., 2010; В.Ф. Коколина, 2012; И.В. Жуковец, 2012; И.В. Кузнецова, 2014; Paris F., et al., 2010; Jacobs A.M., 2012; Steinbeck K., Kohn M., 2013; Glueck C.J. et al., 2013; Welt C.K., Barbieri R.L., 2014).

Наиболее распространенным вариантом НМЦ среди современных девушек-подростков является олигоменорея (ОМ) (Д.Р. Халимова, 2011; Е.В. Уварова, 2012; William W.K., 2010; Glueck C.J. et al., 2013). Истинная распространенность ОМ неизвестна и часто обусловлена нерегулярным или поздним обращением к гинекологу, недооценкой проблемы ОМ пациентками, участковыми педиатрами и эндокринологами (Е.В. Уварова, 2009). Следует отметить, что НМЦ у подростков, в том числе ОМ, имеют два этиологических варианта: первый симптоматический – на фоне других патологических состояний и второй самостоятельный/изолированный – возрастная дисфункция яичников на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок (И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина, 2015). ЕГЭ, поступление в ВУЗ и т.д. – психологические стрессы, постоянно сопровождают девушку, дебютируя в пубертате (И.В. Кузнецова, 2014). По мнению авторов, стрессовые перегрузки, недавно перенесенный острый или хронический стресс приводят к вегетативно-обменной дисрегуляции и выступают потенциально возможными причинами ОМ. Гипоталамус высокочувствителен к психологическому стрессу, при этом стрессозависимость доказана для нарушений ритма менструации и ановуляции (И.В. Кузнецова, 2014; Robakis T.K. et al., 2015). Исследователи считают, что именно нейроэндокринная система (первая линия защиты от стресса) срабатывает при дезадаптации, приводя к ОМ, а менструальный цикл взаимосвязан с координированной активностью множества регуляторов, в том числе гормонов, нейромедиаторов (И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина, 2015).

Степень научной разработанности темы. Описана роль моноаминов и вазоинтестинального пептида (ВИП) в генезе некоторых педиатрических, иммунных заболеваний, при маточных кровотечениях у девушек-подростков (О.М. Семерник, 2013; Д.А. Султанова, 2014; Bergman R.A., Afifi A.K., Heidger P.M., 2009; Bowen R., 2009; Voice J., Dorsam G., Chan R. et al., 2009). Однако некоторые аспекты нейроэндокринной регуляции менструальной функции у девушек-подростков с ОМ остаются недостаточно изученными.

Описаны особенности доплерометрии маточного кровотока при синдроме формирующихся поликистозных яичников (СФПКЯ), при маточных кровотечениях у девушек-подростков (Ю.Ю. Чеботарева, 2009; Д.А. Султанова, 2014). При этом остаются неуточненными процессы маточной перфузии при различных клинических формах ОМ у девушек-подростков.

В условиях практической деятельности детских гинекологов отсутствуют критерии дифференциальной диагностики и терапии различных форм ОМ, учитывающие особенности нейроэндокринной регуляции. Восстановление функционирования репродуктивной системы возможно либо устранением стрессорных факторов, что вряд ли выполнимо в современных условиях, либо медикаментозной стабилизацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы применением антистрессовых стероидов, включая дроспиренон и прогестерон (И.В. Кузнецова, 2014; М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева и соавт., 2016). Отмечают, что гестагены с антиандрогенными свойствами повышают стрессоустойчивость, адаптацию (Cagnassi A., 2014). Роль последних в коррекции подростковой ОМ, возникшей при участии стрессорных факторов, требует детального уточнения.

Таким образом, высокая распространенность и огромное медико-социальное значение ОМ на сегодняшний день свидетельствуют об актуальности данного исследования.

Цель исследования: улучшить диагностику и лечение ОМ у девушек-подростков с учетом выявленных патогенетических механизмов нарушений нейроэндокринной регуляции менструальной функции.

Задачи исследования:

1. Проанализировать распространенность ОМ у девушек-подростков г. Ростова-на-Дону.
2. Изучить клинические особенности различных форм ОМ у девушек-подростков и факторы риска возникновения репродуктивных нарушений.
3. Исследовать показатели нейрогормонального профиля и маточного кровотока при ОМ у девушек-подростков с учетом их взаимовлияния.
4. Разработать, оценить эффективность и внедрить в практическое здравоохранение алгоритм диагностики, лечения и профилактики репродуктивных нарушений у девушек-подростков с первичной и вторичной ОМ.

Научная новизна исследования. Впервые определены ведущие факторы риска развития репродуктивных нарушений при различных формах ОМ в поздней стадии пубертата.

Определено, что при подростковой ОМ имеет место гипопрогестеронемия, ановуляция. При первичной ОМ отмечается статистически значимое снижение концентрации эстрадиола (E_2), пролактина (ПРЛ) при повышении концентрации тестостерона (Т). Это ведет к более длительной продолжительности и гиперандрогенной направленности периода полового развития, возможно, с реализацией в СФПКЯ. Установлена прямая корреляционная связь прогестерона и кортизола ($r=0,78$, $p<0,05$), что свидетельствует об атипичном проявлении гормональных закономерностей. При вторичной ОМ выявлено достоверное повышение кортизола при нормальной концентрации E_2 и Т; обратная корреляционная связь прогестерона и кортизола ($r=-0,88$, $p<0,05$), что свидетельствует о временном замедлении полового развития с возможностью реализации в гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) и преобладании в генезе центральных нарушений.

Установлены разнонаправленные дисрегуляторные механизмы секреции моноаминов и ВИП: при первичной ОМ - повышение уровня адреналина и ВИП, при вторичной ОМ - повышение норадреналина и снижение ВИП. Выявлено, что при ОМ у девушек-подростков отмечается снижение скорости маточного кровотока при повышении пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (RI) в маточных и радиальных артериях. Отмечено наличие разнонаправленных корреляционных взаимосвязей между показателями PI в маточных и радиальных артериях и концентрацией ВИП: прямая положительная связь ($r=0,82$, $p<0,05$) при первичной ОМ, обратная отрицательная ($r=-0,72$, $p<0,05$) при вторичной ОМ. Дано патогенетическое обоснование механизмов нарушения маточной гемодинамики при участии моноаминов, ВИП и кортизола.

Впервые разработана экспериментальная модель хронической ановуляции (патент на изобретение «Способ моделирования синдрома хронической ановуляции» № 2527166 от 7.07.2014 г.) для обоснования развития нарушений становления репродуктивной функции у подростков на фоне повышения дофаминовой активности.

Патогенетически обоснован комплексный подход к выбору метода коррекции репродуктивных нарушений при различных клинических вариантах ОМ с применением гестагенов, комбинированных эстроген-гестагенных и антистрессорных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость

1. Определены ведущие факторы риска формирования репродуктивных нарушений при ОМ в подростковом периоде.
2. Установлено, что расстройства нейрогормонального профиля при первичной ОМ (увеличение Т, адреналина и повышение ВИП) приводят к замедленному развитию матки на фоне снижения скорости маточной перфузии; при вторичной ОМ расстройства маточной перфузии связаны с повышением уровня норадреналина, кортизола, при снижении параметров ВИП.
3. Разработан и внедрен алгоритм комплексной диагностики и коррекции ОМ у девушек-подростков, учитывающий особенности клинической картины,

параметры нейроэндокринного статуса, показатели эхографии матки, яичников и доплерометрии маточного кровотока.

4. Представлено патогенетическое обоснование эффективности применения гестагенов, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, содержащих дроспиренон и антистрессорного препарата (глицин) в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при различных формах ОМ у девушек-подростков.

5. Использование при первичной ОМ препарата, содержащего этинилэстрадиол и дроспиренон в режиме 24+4, на фоне антистрессорной терапии с использованием глицина способствовало нормализации гормонального профиля, маточной перфузии и становлению ритмичного менструального цикла у 93,8% пациенток; при вторичной ОМ - назначение гестагена (производное прегнадиена) на фоне глицина приводило к нормализации гормональных параметров, маточного кровотока и ритмичному менструальному циклу в 87,8% случаев. Комплексный подход к коррекции различных форм ОМ у девушек-подростков, основанный на учете показателей нейроэндокринного профиля, позволяет профилактировать развитие СФПКА, ГСПП и улучшает репродуктивный прогноз.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. В структуре гинекологической заболеваемости девушек-подростков г. Ростова-на-Дону имеется тенденция к росту первичной и вторичной ОМ.

2. При первичной ОМ первое ранговое место среди факторов риска развития репродуктивных нарушений имеет неблагоприятное течение антенатального периода [57,1 %, OR=19,64 (12,12-22,11), $p=0,041$], второе – нарушения полового развития в препубертате [28,6 %, OR=12,14 (8,05-15,01), $p=0,021$], третье – семейные конфликты [21,4 %, OR=9,4 (7,12-11,11), $p=0,041$]; при вторичной ОМ - первое ранговое место занимают семейные конфликты [34,8 %, OR=18,11 (9,05-22,11), $p=0,047$], второе – компьютерные нагрузки [56,5 %, OR=14,14 (6,05-17,10), $p=0,041$], третье – учебные перегрузки (соревнования, олимпиады) [34,8%, OR=11,14 (3,12-52,11), $p=0,022$].

3. При различных клинических формах подростковой ОМ отмечаются разнонаправленные расстройства гормонального статуса, моноаминовой, нейромедиаторной регуляции, сопровождающиеся нарушением маточного кровотока.

4. Принципы профилактики и лечения репродуктивных нарушений при подростковой ОМ базируются на своевременном выявлении факторов риска, комплексной диагностике, включающей исследования показателей нейрогормонального профиля, доплерометрии маточного кровотока и использовании гестагенов, эстроген-гестагенных и антистрессорных препаратов с учетом клинической формы заболевания.

Внедрение в практику. Практические рекомендации проведенного исследования апробированы и внедрены в практику акушеров-гинекологов МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Детская городская поликлиника №8 г. Ростова-на-Дону», женской консультации МБУЗ

«Родильный дом №5 г. Ростова-на-Дону». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии №2, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Степень достоверности и апробация работы. Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Оптимизация диагностики и лечения ранних репродуктивных нарушений у девочек и девушек-подростков» (регистрационный номер НИОКР 114102340075, ФГАНУ «ЦИТиСОИВ»).

Основное содержание работы представлено и обсуждено на заседании кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; 66-67 Итоговых научных конференциях молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2012, 2013); VI Регионарном (Ростов-на-Дону, 2012) и XIV Всероссийском научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2013); VII Международном Конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2013); V Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013); II Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2014); I-II Итоговой Научной Сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2014; 2015); XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); XIV межвузовской биохимической научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Ростов-на-Дону, 2015); I-II научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек» (Москва, 2013, 2016); I-II Межрегиональной научно-практической конференции «Эколого-гигиенические проблемы здоровья детей и молодежи» (Ростов-на-Дону, 2015, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2016).

Личный вклад автора: самостоятельный анализ литературы, медицинской документации, разработка карты обследования, обследование пациенток, заполнение электронной базы данных первичного материала, подведение итогов, апробация и внедрение результатов в практическую деятельность.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК; получен патент РФ на изобретение «Способ моделирования синдрома хронической ановуляции» (№ 2527166 от 7.07.2014 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 137 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главы

собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, 10 рисунков, 27 таблиц, 2 схемы, список литературы, включающий 240 источников (160 отечественных и 80 зарубежных).

Материалы и методы исследования

Исследование одобрено Локальным Независимым Этическим Комитетом (выписка из протокола 20/12 от 20.12.2012 г.) и проведено в Проблемной Научной Лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений (руководитель – д.м.н. Ю.Ю. Чеботарева), на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д.м.н. Ю.А. Петров), в кабинетах детской гинекологии МБУЗ «Детская городская поликлиника №45» (главный врач – А.С. Евдокимов), МБУЗ «Детская городская поликлиника №8» (главный врач – Н.С. Шестакова). Для выполнения поставленных задач на I этапе исследования проведен ретроспективный анализ распространенности различных форм ОМ по данным годовых профилактических осмотров детских гинекологов за 2011-2015 гг. в г. Ростове-на-Дону. На II этапе проспективно обследованы 152 девушки в возрасте 16-18 лет, из них 102 с НМЦ по типу ОМ. Были выделены следующие группы: 1 группа – пациентки с длительностью менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев с момента менархе, условно обозначенные как «ПОМ» (n=56); 2 группа – пациентки с длительностью менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев через 2-3 года после менархе, условно обозначенные как «ВОМ» (n=46); 3 группа – контрольная (n=50) – практически-здоровые девушки-подростки (I группа здоровья, согласно приказу МЗ РФ 572н от 1.11.2012 г.) с длительностью менструального цикла до 42 дней.

Критериями включения в исследование являлись: временной промежуток после менархе не менее 2-х лет; длительность менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев; возраст 16-18 лет; девушки-подростки *virgo*; индекс массы тела не менее 18 кг/м² и не более 30 кг/м²; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: предшествовавшее лечение гормональными препаратами; нарушения менструального цикла, обусловленные органической патологией половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы, врожденная дисфункция коры надпочечников, гипоталамо-гипофизарная и яичниковая недостаточности на фоне хромосомных и генных нарушений; наличие соматических и эндокринных заболеваний; девушки, отказавшиеся от участия в обследовании.

Общеклиническое и лабораторное обследование в группах проводилось в сочетании с исследованием гормонального статуса, моноаминов (адреналин, норадреналин), нейромедиатора (ВИП), эхографического исследования матки и яичников, доплерометрии маточных и радиальных артерий.

Методы лечения пациенток с ПОМ и ВОМ характеризовались различными подходами к коррекции. При ПОМ для профилактики развития поликистозной

трансформации яичников, купирования андрогензависимых кожных симптомов и нормализации уровня тестостерона назначали фиксированную комбинацию эстроген-гестагенного препарата (этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг в режиме 24+4 - 6 месяцев). При ВОМ предпочтение отдавали гестагенам, обладающим метаболически нейтральным действием (дидрогестерон) по 10 мг 2 раза в сутки, с 11 по 25 день менструального цикла, в течение 6 месяцев. С учетом антистрессорного действия у всех пациентов, назначали глицин по 100 мг 2 раза в день, сублингвально, 1 месяц.

Эффективность проведенного лечения оценивалась через 6 месяцев по нормализации менструальной функции, гормонального профиля, эхографических параметров матки и доплерометрии маточной перфузии. Срок наблюдения за пациентками составил 12 месяцев.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 7,0» и «Statistica 6,0». Для всех переменных проводилось тестирование с использованием критериев нормальности Шапиро-Уилкса. Множественные сопоставления проводились между качественными признаками с использованием критериев χ -квадрат, Фишера с уровнем значимости $p < 0,05$. Достоверность различий оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями вычисляли парные коэффициенты корреляции Пирсона (r). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. На территории г. Ростова-на-Дону имеется 7 кабинетов детской и подростковой гинекологии. По результатам годовых отчетов за 2011-2015 гг. было выявлено, что в структуре гинекологической заболеваемости девушек-подростков г. Ростова-на-Дону увеличилась распространенность ОМ. С учетом клинической формы заболеваемость, связанная с первичной ОМ возросла с 20,1 до 48,6 ‰, а при вторичной ОМ с 34,5 до 69,6 ‰ (рисунок 1).

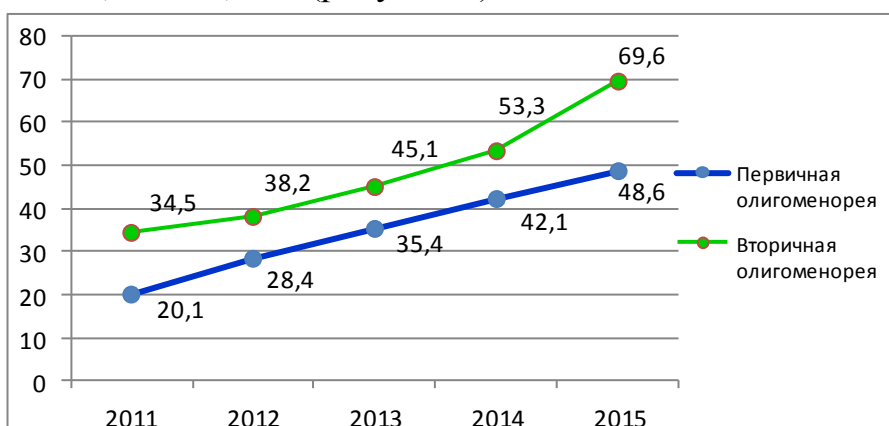


Рис. 1. Динамика заболеваемости ОМ у девушек-подростков 16-18 лет (показатель на 1000 подросткового населения, ‰)

В таблице 1 приведены показатели заболеваемости ОМ в зависимости от этиологической причины.

Таблица 1

Распространенность ОМ в зависимости от этиологической причины
(на 1000 подростков в возрасте от 16 до 18 лет, г. Ростова-на-Дону, абс/‰)

нозология	2013		2014		2015	
	абс	‰	абс	‰	абс	‰
<i>Первичная ОМ:</i>	166	8,2	189	8,9	224	10,4
СФПКЯ	75	3,7	77	3,6	88	4,1
Патология щитовидной железы	56	2,8	77	3,6	94	4,4
Гиперпролактинемия	35	1,7	35	1,6	42	1,9
<i>Первичная идиопатическая ОМ</i>	181	9	199	9,3	266	12,3
<i>Вторичная ОМ:</i>	145	7,2	149	7	167	7,7
Гипоталамический синдром	23	1,1	23	1,1	45	2,1
Заболевания щитовидной железы	34	1,7	46	2,2	76	3,5
Гиперпролактинемия	35	1,7	58	2,7	78	3,6
Нервная анорексия	14	0,7	32	1,5	45	2,1
Ожирение	39	1,9	45	2,1	54	2,5
<i>Вторичная идиопатическая ОМ</i>	195	9,7	248	11,6	308	14,3*
Число подросткового населения	20 200		21 303		21 607	

Полученные данные свидетельствуют о росте ОМ в структуре гинекологической заболеваемости девушек-подростков г. Ростова-на-Дону, при этом изменения касаются как первичных (в 1,4 раза), так и вторичных форм ОМ (в 1,5 раз). Данные изменения соответствуют общероссийской тенденции. Американская академия педиатрии также считает ОМ распространенной проблемой современных девушек-подростков, признавая гинекологическую экспертизу ключевым элементом врачебного обследования (Braverman P.K., Breech L., 2010).

Средний возраст ($M \pm m$; δ) девушек-подростков проспективных групп: 1 группы ($16,4 \pm 0,07$; 0,5 лет); 2 группы ($16,7 \pm 0,07$; 0,5 лет) и контрольной группы ($16,4 \pm 0,07$; 0,5 лет) был аналогичным ($p > 0,1$). Частота жалоб девушек-подростков 1 и 2 групп на задержку менструации от 42 дней до 6 месяцев была схожей и не зависела от формы ОМ ($p > 0,10$). Это согласуется с мнением Alice K.W., Yiu M.B., Symphorosa S.C. (2008) о том, что различные формы ОМ имеют сходные характеристики. Однако, в 1 группе продолжительность задержки менструации ($M \pm m$; δ) была достоверно выше ($126,7 \pm 2,5$; 5,1 дней), чем во 2 группе ($75,7 \pm 1,5$; 3,1 дней) ($p < 0,05$). Продолжительность менструации ($M \pm m$; δ) у девушек 1 группы составила $2,1 \pm 0,05$; 0,1 дней, и была достоверно короче, чем у девушек 2 группы – $4,1 \pm 0,05$; 0,5 дней ($p < 0,05$). Средний объем менструальной крови ($M \pm m$; δ), определяемый по методу Yanssen J.R. (2001), у девушек с 1 группы составил $10,2 \pm 0,05$; 0,4 балла (в среднем 1-2 прокладки в день) и был достоверно ниже, чем у девушек с 2 группы – $17,3 \pm 0,07$; 1,5 балла (2-3 прокладки в день) ($p < 0,05$).

В группах с ОМ значительно чаще (в 69,6% случаев), чем в контрольной группе (4% случаев) встречались нарушения развития молочных желез ($p<0,05$). При этом у 37 (66,1%) девушек 1 группы отмечалось несоответствие (связанное с задержкой) развития молочных желез календарному возрасту по Tanner. В отличие от этого, во 2 группе у всех пациенток отмечалось соответствие развития молочных желез календарным срокам (стадия В_{IV-V} по Tanner), однако у 34 (73,9 %) пациенток отмечались асимметричность молочных желез.

Угревая сыпь отмечалась при ПОМ, достоверно чаще (22 случая, 40%), чем при ВОМ (12 случаев, 26,1%) и в контрольной группе (6 случаев, 12 %) ($p<0,05$). В контрольной группе угревая сыпь была связана с динамикой менструального цикла, при ОМ менструальной динамики не отмечалось. Гирсутизм чаще отмечался в группе с ПОМ (гирсутное число (ГЧ) $15,6 \pm 1,6$ баллов), чем при ВОМ и в контрольной группе (ГЧ - $10,6 \pm 1,0$ баллов; $9,2 \pm 1,1$ баллов, соответственно) ($p<0,05$).

Болезненные менструации отмечали 50% девушек с ПОМ и 54% девушек с ВОМ ($p>0,10$). Дисменореи являются следствием стрессорных воздействий различной этиологии и своеобразными «маркерными» заболеваниями, демонстрирующими наличие хронического негативного фактора, приводящего к эколого-репродуктивному диссонансу (В.Н. Серов и соавт., 1998; В.Е. Радзинский и соавт., 2015). По мнению В.Н. Серова и соавт. (1998), именно с «поломок» этих звеньев начинаются стойкие нарушения репродуктивного здоровья.

Проанализированы данные антенатального периода девушек-подростков обследуемых групп (таблица 2).

Таблица 2

Характеристика антенатального периода обследуемых пациенток

нозология	1 группа ПОМ (n=56)		2 группа ВОМ (n=46)		3 группа Контроль (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Угроза самопроизвольного прерывания беременности в I триместре	6	10,7*^	2	4,3	2	4
Угроза самопроизвольного прерывания беременности во II триместре	4	6,5^	2	4,3	2	4
Преждевременные роды в сроке от 34 – 35 недель	6	10,7^	3	6,5	-	-
Преждевременные роды в сроке от 36 – 37 недель	12	21,4^	3	6,5	-	-
Плацентарная недостаточность	12	21,4^	3	6,5	-	-
Синдром задержки роста плода	12	21,4^	3	6,5	-	-
Преэклампсия	10	17,9^	3	6,5	-	-

Примечание: значимость различий между группами установлена ($p<0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2}<0,05$); * - достоверность различий с контрольной группой.

Осложненное течение беременности у матерей девушек с ПОМ отмечалось чаще, чем у матерей девушек с ВОМ. Это согласуется с мнением о возможности

формирования ПОМ при любом отклонении нормального внутриутробного развития (Ю.А. Гуркин, 2009; Charania J.S., Salaskar V.V., 2014). На изменение адаптационных резервов у девочек с неблагоприятным течением антенатального периода есть указания в ряде исследований (Ю.Ю. Чеботарева, 2010; Г.М. Летифов и соавт, 2015; М.М. Фомина, 2016).

В исследовании проанализирован период появления вторичных половых признаков (течение препубертата) и последовательность их возникновения (таблица 3).

Таблица 3

Особенности развития вторичных половых признаков у обследуемых пациенток, лет ($M \pm m$)

показатель полового развития	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
Телархе	10,0±0,08*^	9,0±0,11	9,7±0,07
Пубархе	8,7±0,1*^	9,9±0,08	10,2±0,05
Менархе	14,0±0,08*^	12,9±0,09	11,5±0,07
Длительность препубертата	5, 3±0,4*^	2, 9±0,5*	2, 0±0,1

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

По данным таблицы 3, при ПОМ значимо чаще, чем при ВОМ и в контрольной группе встречалось раннее пубархе и позднее менархе, при этом пубархе опережало телархе ($p < 0,05$). Это, возможно, свидетельствует об андрогензависимой направленности полового развития пациенток с ПОМ. Кроме того, у девушек с ПОМ отмечался более продолжительный препубертат. При ПОМ выявлен статистически более ранний дебют пубархе, поэтому длительность препубертата выше, чем при ВОМ ($p < 0,05$).

В таблице 4 представлены данные о медико-социальных факторах в обследованных группах.

Таблица 4

Медико-социальная характеристика обследуемых групп (абс/%)

Медико-социальные показатели	1 группа ПОМ (n=56)		2 группа ВОМ (n=46)		3 группа Контроль (n=50)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Отношения и события в семье						
Серьезные семейные ссоры, конфликты	12	21,4*	16	34,8*^	1	2
Доброжелательные	8	14,3*	6	13,0*	27	54
Нейтральные	36	64,3*	24	52,5	22	44
Смерть ближайшего родственника	2	3,6	3	6,5*	1	2
Развод родителей	4	7,2*	8	17,4*^	2	4
Учеба						
ЕГЭ	27	48,2	24	52,5	25	50
Поступление в новые учебные заведения	8	14,3	9	19,5	8	16
Соревнования, олимпиады и т.д.	2	3,6*	16	34,8*^	10	20
«Отличницы»	2	3,6*	12	26,0*^	6	12
Спорт						
Серьезные регулярные спортивные нагрузки, соревнования	5	8,9*	10	21,7*^	9	18
Зарядка	12	21,4*	9	19,5*	40	80

Не занимаются	39	69,6*	27	58,9*	1	2
Компьютерные нагрузки						
Более 2 часов в день	14	25	26	56,5*^	12	24

Примечание: р - значимость различий между группами $p < 0,05$; ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$); * - достоверность различий с контрольной группой.

Такие стрессорные факторы как ЕГЭ, поступление в новые учебные заведения встречались в обследуемых группах с аналогичной частотой. Однако в группах ОМ преобладали указания на неблагоприятные семейные ситуации. Среди пациенток с ВОМ чаще встречались отличницы, девушки с повышенными учебными и спортивными нагрузками. Полученные данные согласуются с мнением Ю.А. Гуркина (2009) о том, что информационный стресс у отличниц приводит к нарушению становления менструального цикла. Отмечено, что половое развитие у современных девочек протекает в условиях напряженного учебного процесса, завышенных объемов учебной и физической нагрузки, информационного стресса, иногда перенесенных тяжелых жизненных ситуаций и неблагоприятной обстановки в семье (А.Х. Адильханова, Г.Ф. Кутушева, 2011; Д.А. Султанова, 2014; И.В. Кузнецова, 2015).

Из совокупности проанализированных факторов выделены наиболее значимые, достоверно чаще встречающиеся при отдельных формах ОМ, а также оказывающие статистически значимое влияние на риск развития ОМ (таблица 5, 6).

Таблица 5

Отношение шансов (odds ratio (OR)) и
относительный риск (relative risk (RR)) развития ПОМ

параметр	контроль		1 группа ПОМ (n=56)				
	абс.	%	абс.	%	Р	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Неблагоприятные семейные ситуации	1	2	12	21,4	0,041	9,4 (7,12-11,11)	4,44 (2,01-6,03)
Смерть ближайшего родственника	1	2	2	3,6	0,040	2,78 (1,25-5,94)	1,25 (1,07-2,56)
Развод родителей	2	4	4	7,2	0,012	8,78 (5,22-15,03)	3,25 (2,67-11,22)
Неблагоприятное течение антенатального периода	1	2	32	57,1	0,040	19,64 (12,12-22,11)	8,44 (5,01-10,33)
Нарушение полового развития	1	2	16	28,6	0,021	12,14 (8,05-15,01)	6,25 (4,66-9,05)

Таблица 6

Отношение шансов (odds ratio (OR)) и
относительный риск (relative risk (RR)) развития ВОМ

параметр	контроль		2 группа ВОМ (n=46)				
	абс.	%	абс.	%	Р	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Неблагоприятные семейные ситуации	1	2	16	34,8	0,047	18,11 (9,05-22,11)	8,65 (6,66-12,55)
Смерть ближайшего родственника	1	2	3	6,5	0,05	2,78 (1,25-5,94)	1,25 (1,07-2,56)
Развод родителей	2	4	8	17,4	0,03	2,78 (1,25-5,94)	1,25 (1,07-2,56)
Соревнования, олимпиады и т. д.	10	20	16	34,8	0,022	11,14 (3,12-52,11)	6,44 (2,01-12,03)
Отличная учеба	6	12	12	26,0	0,001	9,24 (4,05-11,04)	3,25 (1,76-4,50)
Компьютерные нагрузки	14	25	26	56,5	0,023	14,14 (6,05-17,10)	7,25 (3,66-9,55)

Выявлено, что среди ведущих факторов риска развития репродуктивных нарушений при первичной ОМ первое ранговое место имеет неблагоприятное течение антенатального периода (преждевременные роды, плацентарные нарушения, преэклампсия) [57,1 %, OR=19,64 (12,12-22,11), $p=0,041$], второе – нарушения полового развития в препубертате [28,6 %, OR=12,14 (8,05-15,01), $p=0,021$] и третье – семейные конфликты [21,4 %, OR=9,4 (7,12-11,11), $p=0,041$].

Среди наиболее значимых факторов риска развития репродуктивных нарушений у девушек с вторичной ОМ первое ранговое место заняли семейные конфликты [34,8 %, OR=18,11 (9,05-22,11), $p=0,047$], второе – компьютерные нагрузки [56,5 %, OR=14,14 (6,05-17,10), $p=0,041$], третье – учебные перегрузки (соревнования, олимпиады) [34,8%, OR=11,14 (3,12-52,11), $p=0,022$].

Учитывая, что в числе факторов развития ПОМ и ВОМ отмечается преобладание различных стрессовых факторов, было решено исследовать показатели гормонов, моноаминов и нейромедиаторов.

Исследованы характерные особенности гормонального статуса у девушек-подростков с ПОМ и ВОМ (таблица 7). Уровень прогестерона, определяемый на 22-24 день от начала менструации, в 1 группе - $1,1 \pm 0,08$ нмоль/л и во 2 группе - $1,2 \pm 0,07$ нмоль/л был достоверно ниже, чем у девушек-подростков в контрольной ($15,6 \pm 0,12$ нмоль/л) ($p < 0,05$), что свидетельствует об ановуляции у девушек-подростков с различными формами ОМ.

По сравнению с контрольной группой, при ПОМ были достоверно повышены уровни ЛГ, Т, в то время как отмечалось снижение показателей ПРЛ, кортизола и E_2 ; при ВОМ были достоверно повышены показатели кортизола и снижены уровни ЛГ, ФСГ.

Таблица 7

Показатели гормонального статуса у девушек-подростков
(5-7 день менструального цикла), $M \pm m$

показатели	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)	референтные значения
ЛГ, МЕ/л	$10,1 \pm 0,22^{*^{\wedge}}$	$2,4 \pm 0,06^{*}$	$5,8 \pm 0,16$	2,0 - 9,5
ФСГ, МЕ/л	$8,3 \pm 0,16^{*^{\wedge}}$	$3,3 \pm 0,06^{*}$	$5,9 \pm 0,15$	3,0 - 12,0
Прогестерон, нмоль/л (5-7 дни цикла)	$0,3 \pm 0,08^{*}$	$0,5 \pm 0,07^{*}$	$3,9 \pm 0,12$	ф.ф. 0,6 – 4,6
Прогестерон, нмоль/л (22-24 дни цикла)	$1,1 \pm 0,08^{*}$	$1,2 \pm 0,07^{*}$	$15,6 \pm 0,12$	л.ф. 7,5 - 80
Пролактин, мМЕ/л	$52,9 \pm 2,14^{*^{\wedge}}$	$429 \pm 19,92^{*^{\wedge}}$	$244,9 \pm 9,65$	60,0 - 600,0
Тестостерон, нмоль/л	$4,9 \pm 0,19^{*^{\wedge}}$	$2,5 \pm 0,19$	$2,3 \pm 0,09$	менее 4,6
Кортизол, нмоль/л	$142,2 \pm 13,02^{*}$	$747,5 \pm 50,53^{*^{\wedge}}$	$438,3 \pm 8,03$	138,0 - 635,0
E_2 , пг/мл	$25,7 \pm 3,09^{*^{\wedge}}$	$40,9 \pm 2,18$	$40,7 \pm 4,48$	38,1-190,4

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

Определены показатели моноаминовой и нейромедиаторной регуляции у девушек-подростков с различными формами ОМ (таблица 8). При оценке изменений содержания катехоламинов, был установлен разнонаправленный характер регуляции симпатoadреналовой системы.

Установлено, что уровень адреналина в 1 группе был достоверно выше, чем в других обследуемых группах ($p < 0,05$). Вероятно, повышение адреналина у пациенток с ПОМ происходит на фоне активации дофаминовой регуляции, связанной со стрессовыми факторами. Повышенный уровень дофамина ингибирует секрецию пролактина, усиливая функциональную незрелость репродуктивной системы. По мнению В.Ф. Коколиной (2012) зрелое функционирование репродуктивной системы (формирование овуляторных циклов у девушек-подростков) связано с адекватным возрастным уровнем ПРЛ. В условиях эстрогенного дефицита высокий уровень дофамина приводит к повышению адреналина, ускоряя процесс метилирования - перехода норадреналина в адреналин.

Таблица 8

Показатели моноаминов и нейромедиаторов у девушек-подростков, $M \pm m$

показатели	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)	референтные значения
ВИП, нг/мл	235,3 $\pm$ 10,73*^	17,7 $\pm$ 1,3*	86,6 $\pm$ 5,67	40-200
Адреналин, нмоль/л	4,5 $\pm$ 0,18*^	0,4 $\pm$ 0,05	0,5 $\pm$ 0,03	менее 0,68
Норадреналин, нмоль/л	2,3 $\pm$ 0,14^	4,4 $\pm$ 0,16*	2,5 $\pm$ 0,14	менее 3,55

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

При ВОМ выявлено значимое увеличение норадреналина и нормальный уровень адреналина. Данные изменения, возможно, связаны с тем, что у девушек-подростков с ВОМ имеет место напряжение адаптации на фоне стрессовых ситуаций, что подтверждается высоким уровнем кортизола. Высокий уровень кортизола активирует пролактинингибирующий фактор гипоталамуса (дофамин) (Х.У. Хашагульгова, 2010). При этом увеличивается уровень норадреналина, который является гормоном гомеостаза. Кроме того, при нормальных значениях эстрогенов происходит накопление норадреналина с замедлением процесса метилирования - перехода норадреналина в адреналин. Интересно, что действуя на α -адренорецепторы яичников норадреналин может также вызвать задержку овуляции (В.Г. Овсянников, 2012), которая наблюдается у девушек-подростков с ВОМ.

Показатели ВИП в 1 группе были достоверно выше, чем во второй и контрольной группах ($p < 0,05$). ВИП – пептидный регулятор роста и дифференцировки развивающихся клеток репродуктивной системы, тем самым повышение ВИП в 1 группе, вероятно, направлено на стимуляцию фолликулогенеза. ВИП относят к пролактинстимулирующим факторам, что объясняет компенсаторное увеличение ВИП при низких значениях ПРЛ в 1 группе. Во 2 группе показатели ВИП были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в других обследуемых группах.

При различных формах ОМ выявлены характерные эхографические особенности матки, яичников, структуры яичников (таблица 9). При ПОМ выявлялась достоверная тенденция к замедленному развитию матки, по сравнению с

девушками 2-ой и контрольных групп. Толщина эндометрия при ПОМ была значимо ниже, чем при ВОМ ($p<0,05$).

Таблица 9

Параметры матки у девушек-подростков при различных формах ОМ, $M \pm m$

показатели	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
длина тела матки, см	3,69±0,29	4,39±0,36	4,20±0,18
ширина матки, см	3,02±0,12*	3,66±0,34	3,59±0,24
передне-задний размер матки, см	2,15±0,2*	2,80±0,19	2,79±0,19
толщина эндометрия, мм (22-24 день цикла)	4,3±1,6*^	8,7±1,4	9,2±1,2

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p<0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2}<0,05$).

Объем яичников при ВОМ был достоверно больше, чем при ПОМ и контрольной группе (таблица 10).

Таблица 10

Параметры яичников у девушек-подростков при различных формах ОМ, $M \pm m$

показатель	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
Объем правого яичника, см ³	5,79±0,48	7,77±0,53*^	5,75±0,52
Объем левого яичника, см ³	5,79±0,48	7,82±0,52*^	5,81±0,49

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p<0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2}<0,05$).

В 1 группе эхографическая структура яичников характеризовалась мультифолликулярным строением, со средним диаметром фолликулов $0,7\pm0,11$ см, при этом во 2 группе на фоне увеличения объема яичников мы выявили диффузное расположение фолликулов, среднего диаметра $1,2\pm0,12$ см. Выявленные эхографические изменения структурной морфологии яичников, возможно, являются ранними признаками формирования поликистозных яичников, как в группе с ПОМ, так и при ВОМ.

Полученные данные доплерометрического исследования маточных и радиальных артерий в обследуемых группах представлены в таблице 11.

Таблица 11

Особенности гемодинамики малого таза в обследуемых группах, $M \pm m$

Обследуемый показатель		1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
A. uterinae	Систолическая скорость, см/с	18,57±0,39*	18,72±0,44*	29,92±0,36
	Диастолическая скорость, см/с	4,43±0,13*	4,54±0,20*	9,48±0,29
	Средняя скорость, см/с	7,7±0,23*	7,94±0,26*	18,05±0,28
	S/D	4,37±0,14	4,65±0,31	3,29±0,10
	PI	1,87±0,04	1,83±0,06	1,41±0,26
	RI	0,76±0,01	0,75±0,01	0,69±0,01
A. radiales	Систолическая скорость, см/с	9,99±0,16*	8,92±0,28*	11,86±0,22

Диастолическая скорость, см/с	3,08±0,16*	3,22±0,10*	4,45±0,08
Средняя скорость, см/с	3,62±0,11*	3,36±0,17*	6,3±0,01
S/D	3,77±0,21	2,92±0,14	2,72±0,08
PI	2,00±0,09	1,75±0,08	1,18±0,04
RI	0,69±0,02	0,62±0,02	0,62±0,01

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При доплерометрии у пациенток с ПОМ и ВОМ, по сравнению с контрольной группой, установлено достоверное снижение средней скорости кровотока и увеличение индекса резистентности и пульсового индекса в arteria uterina, arteria radialis ($p < 0,05$).

Расстройства маточной гемодинамики при ПОМ можно объяснить следующим образом (рисунок 2). Низкий уровень ПРЛ у пациенток с ПОМ компенсаторно удерживает высокий уровень ВИП, который обладает пролактин- и фолликулостимулирующим действием. В свою очередь ВИП является мощным вазодилататором и данные расстройства маточной гемодинамики протекают на фоне патологической вазодилатации. Повышение уровня адреналина, который воздействуя на α_2 – адренорецепторы, вызывает процесс активации агрегации тромбоцитов, также приводит к нарушению маточной перфузии. Комплексное воздействие повреждающих факторов приводит к снижению скорости маточного кровотока, повышению пульсационного индекса и индекса резистентности у пациенток с ПОМ. Изучение регуляции ВИП при ПОМ не меняет в корне, то, что уже известно в патогенезе ПОМ, но расширяет общие представления о процессах нейроэндокринной регуляции менструальной функции в периоде полового созревания.

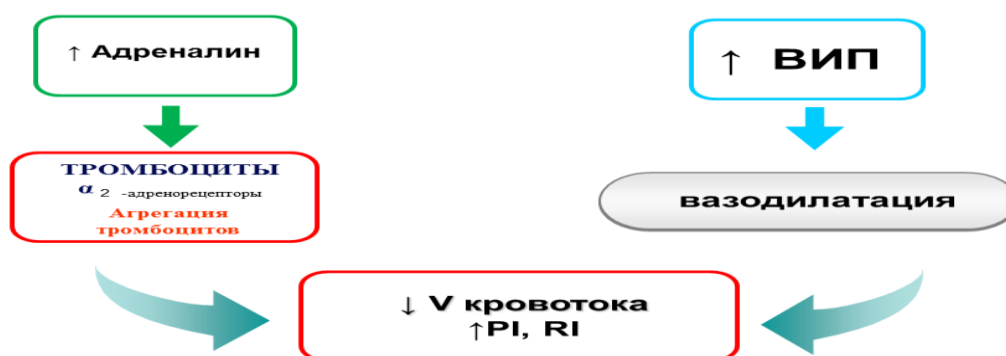


Рис. 2. Роль моноаминов и нейромедиаторов в формировании нарушений маточной гемодинамики при ПОМ.

Механизмы расстройства маточной перфузии при ВОМ (рисунок 3) можно связать с сочетанными вазоконстрикторными эффектами ВИП, норадреналина и кортизола.

Несмотря на выявленное разнонаправленное действие моноаминов и нейромедиаторов при различных формах ОМ, данные нарушения (патологическая вазодилатация при ПОМ и вазоконстрикция при ВОМ), приводят к нарушению маточной перфузии при всех формах подростковой ОМ.

Таблица 12

показатель	до лечения	после лечения	контроль
ЛГ, МЕ/л	10,1±0,22*^	6,0±0,51	5,8±0,16
ФСГ, МЕ/л	8,3±0,16*^	5,7±0,7	5,9±0,15
Прогестерон, нмоль/л	0,3±0,08*^	3,4±0,4	3,9±0,12
Пролактин, мМЕ/л	52,9±2,14*^	221,1±0,9	244,9±9,65
Тестостерон, нмоль/л	4,9±0,19*^	2,0±0,7	2,3±0,09
Кортизол, нмоль/л	262,2±13,02^	249,9±8,7	238,3±8,03
Э2, пг/мл	25,7±3,09*^	40,3±0,9	40,7±4,48
Прогестерон, нмоль/л (22-24 день цикла)	1,1±0,08*^	14,2±0,07	15,6±0,12

Таблица 13

показатель	до лечения	после лечения	контроль
ЛГ, МЕ/л	2,4±0,06*^	5,0±0,25	5,8±0,16
ФСГ, МЕ/л	3,3±0,06*^	5,5±0,3	5,9±0,15
Прогестерон, нмоль/л	0,5±0,07*^	3,7±0,1	3,9±0,12
Пролактин, мМЕ/л	429±19,92*^	225±0,2	244,9±9,65
Тестостерон, нмоль/л	2,5±0,19	2,4±0,2	2,3±0,09
Кортизол, нмоль/л	747,5±50,5*^	237,0±8,9	238,3±8,03
Э2, пг/мл	40,9±2,18	9,1±0,4	40,7±4,48
Прогестерон, нмоль/л (22-24 день цикла)	1,2±0,07*^	15,8±0,07	15,6±0,12

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ^ – достоверность различий до и после лечения.

Оценка гормонального статуса пациенток с ОМ показала значимое улучшение: повышение прогестерона, при ПОМ - достоверное снижение уровня ЛГ, Т, при повышении уровня E_2 ; при ВОМ - достоверное снижение уровня кортизола ($p < 0,05$).

После проведенной терапии в обследованных группах выявлена тенденция к усилению скорости маточного кровотока, снижению PI и RI (таблица 14, 15).

Таблица 14

**Особенности гемодинамики малого таза у девушек-подростков с ПОМ
после лечения, $M \pm m$**

Обследуемый показатель		до лечения	после лечения	контроль
A. uterina	Систолическая скорость, см/с	18,57±0,39*^	27,6±0,3	29,92±0,36
	Диастолическая скорость, см/с	4,43±0,13*^	8,4±0,2	9,48±0,29
	Средняя скорость, см/с	7,7±0,23*^	16,7±0,4*	18,05±0,28
	PI	1,87±0,04	1,38±0,1	1,41±0,26
	RI	0,76±0,01	0,7±0,01	0,69±0,01
A. radialis	Систолическая скорость, см/с	9,99±0,16*^	11,5±0,3	11,86±0,22
	Диастолическая скорость, см/с	3,08±0,16*^	4,2±0,16	4,45±0,08
	Средняя скорость, см/с	3,62±0,11*^	6,4±0,2	6,3±0,01
	PI	2,00±0,09	1,1±0,1	1,18±0,04
	RI	0,69±0,02	0,59±0,02	0,62±0,01

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), ^ – достоверность различий до и после лечения.

Таблица 15

**Особенности гемодинамики малого таза у девушек-подростков с ВОМ
после лечения, $M \pm m$**

Обследуемый показатель		до лечения	после лечения	контроль
A. uterina	Систолическая скорость, см/с	18,72±0,44*^	28,7±0,5	29,92 ±0,36
	Диастолическая скорость, см/с	4,54±0,20*^	9,5±0,2	9,48±0,29
	Средняя скорость, см/с	7,94±0,26*^	17,1±0,2	18,05±0,28
	PI	1,83±0,06	1,3±0,5	1,41±0,26
	RI	0,75±0,01	0,75±0,01	0,69±0,01
A. radialis	Систолическая скорость, см/с	8,92±0,28*^	11,6±0,24	11,86±0,22
	Диастолическая скорость, см/с	3,22±0,10*^	4,4±0,10	4,45±0,08
	Средняя скорость, см/с	3,36±0,17*^	6,1±0,3	6,3±0,01
	PI	1,75 ± 0,08	1,15 ± 0,08	1,18±0,04
	RI	0,62±0,02	0,6±0,01	0,62±0,01

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), ^ – достоверность различий до и после лечения.

На основании проведенного исследования нами разработан клиничко-диагностический алгоритм ведения пациентов с различными формами ОМ (таблица 16, 17).

Таблица 16

Лечебно-диагностический алгоритм ПОМ



Таблица 17

Лечебно-диагностический алгоритм ВОМ



Становление регулярного ритмичного менструального цикла отмечено через 12 месяцев у 93,8% девушек-подростков с ПОМ и у 87,8% девушек-подростков с ВОМ.

ВЫВОДЫ

1. Анализ данных медико-статистического исследования за период 2011-2015 гг. показал, что в структуре гинекологической заболеваемости девушек-подростков г. Ростова-на-Дону отмечается прогрессивный рост различных клинических форм ОМ: распространенность первичной ОМ увеличилась в 2,4 раза (с 20,1 до 48,6‰), вторичной ОМ - в 2 раза (с 34,5 до 69,6‰).

2. При первичной ОМ в пубертатном периоде отмечается отклонение от нормы длительности менструального цикла до $126,7 \pm 2,5; 5,1$ дней, длительности менструальных кровотечений - $2,1 \pm 0,05; 0,1$ дней и среднего объема менструальной крови - $10,2 \pm 0,05; 0,4$ балла. При этом у 66,1% пациенток выявлено замедленное развитие молочных желез, у 40% - угревая сыпь и признаки гирсутизма ($15,6 \pm 1,6$ баллов). При вторичной ОМ у девушек-подростков характерно отклонение от нормы длительности менструального цикла до $75,7 \pm 1,5; 3,1$ дней, длительности менструальных кровотечений - $4,1 \pm 0,05; 0,5$ дней и среднего объема менструальной крови - $17,3 \pm 0,07; 1,5$ балла. У 73,9% пациенток отмечается асимметричность развития молочных желез, у 26,1% - угревая сыпь.

3. Проведенная оценка силы связи между предиктором и исходом с определением отношения шансов и относительного риска показала, что среди ведущих факторов риска при первичной ОМ первое ранговое место имеет неблагоприятное течение антенатального периода [57,1 %, OR=19,64 (12,12-22,11), $p=0,041$], второе – нарушения полового развития в препубертате [28,6 %, OR=12,14 (8,05-15,01), $p=0,021$], третье – семейные конфликты [21,4 %, OR=9,4 (7,12-11,11), $p=0,041$]; при вторичной ОМ - первое ранговое место заняли семейные конфликты [34,8 %, OR=18,11 (9,05-22,11), $p=0,047$], второе – компьютерные нагрузки [56,5 %, OR=14,14 (6,05-17,10), $p=0,041$], третье – учебные перегрузки (соревнования, олимпиады) [34,8%, OR=11,14 (3,12-52,11), $p=0,022$].

4. Исследование нейрогормонального профиля выявило отсутствие овуляции у всех обследуемых пациенток с ОМ, что подтверждено низкими показателями уровня прогестерона на 22-24 день от начала менструации (при первичной ОМ - $1,1 \pm 0,08$ нмоль/л и вторичной ОМ - $1,2 \pm 0,07$ нмоль/л). При первичной ОМ установлено повышение уровней ЛГ ($10,1 \pm 0,22$ МЕ/л), Т ($4,9 \pm 0,19$ нмоль/л), при снижении ПРЛ ($52,9 \pm 2,14$ мМЕ/л), Е2 ($25,7 \pm 3,09$ пг/мл) и кортизола ($142,2 \pm 13,02$ нмоль/л). При этом отмечалось повышение концентраций адреналина ($4,5 \pm 0,18$ нмоль/л) и ВИП ($235,3 \pm 10,73$ нг/мл). При вторичной ОМ отмечено повышение концентрации кортизола ($747,5 \pm 50,53$ нмоль/л), при снижении уровней ЛГ ($2,4 \pm 0,06$ МЕ/л), ФСГ ($3,3 \pm 0,06$ МЕ/л). Кроме того, определено значимое увеличение концентрации норадреналина ($4,4 \pm 0,16$ нмоль/л) на фоне снижения ВИП ($17,7 \pm 1,3$ нг/мл).

При всех клинических формах ОМ у девушек-подростков выявлены нарушения гемодинамики матки: снижение средней скорости кровотока, повышение

пульсационного индекса, индекса резистентности маточных и радиальных артерий.

5. Разработанный клинико-диагностический алгоритм лечения различных форм ОМ с применением комплексной коррекции, включающей использование эстроген-гестагенного препарата, содержащего этинилэстрадиол и дроспиренон при первичной ОМ и дидрогестерона при вторичной ОМ на фоне антистрессорной терапии позволяет восстановить менструальную функцию у 93,8% девушек-подростков с первичной ОМ и у 87,8% девушек-подростков с вторичной ОМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать при отклонениях от нормы длительности менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев у девушек в возрасте 16 - 18 лет проводить дифференциальную диагностику клинических форм заболевания, согласно приведенному в работе диагностическому алгоритму.

2. К ведущим факторам риска развития первичной ОМ следует относить неблагоприятное течение антенатального периода, преждевременное пубархе и семейные конфликты; вторичной ОМ - семейные конфликты, компьютерные нагрузки, учебные перегрузки (соревнования, олимпиады).

3. Девушек-подростков с первичной ОМ, повышенным уровнем тестостерона ($4,9 \pm 0,19$ нмоль/л), в сочетании с мультифолликулярным строением яичников следует выделять в группу риска по развитию СФПКЯ. Девушек-подростков с вторичной ОМ при наличии высокого уровня кортизола ($142,2 \pm 13,02$ нмоль/л) - к развитию ГСПП и вторичной аменореи.

4. При отклонениях от нормы длительности менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев у девушек в возрасте 16-18 лет на фоне дисфункции нейрогормонального профиля использовать комплексную коррекцию, включающую эстроген-гестагенный препарат, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон при первичной ОМ и гестаген (дидрогестерон) – при вторичной ОМ. При первичной ОМ с учетом высокого уровня тестостерона ($4,9 \pm 0,19$ нмоль/л) назначать эстроген-гестагенный препарат, содержащий этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг, по 1 таблетке в сутки, в режиме 24+4, 6 месяцев. При вторичной ОМ и нормоэстрогении применять дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день, с 11 по 25 дни менструального цикла, 6 месяцев. При всех формах подростковой ОМ, учитывая наличие стрессорных реакций, следует назначать глицин по 100 мг 2 раза в день сублингвально, в течение 1 месяца, 3 курса в год.

5. У девушек-подростков с ОМ наряду со сбором анамнестических данных по течению антенатального периода, медико-социальных особенностей, оценки полового развития, определения нейрогормонального профиля, эхографического исследования матки и яичников, маточного кровотока необходимо включать психологические методики для исследования личностных особенностей пациенток, консультации психотерапевта, которые необходимы для создания атмосферы эмоциональной поддержки, снижающей тревогу и повышающей комплаентность.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Чеботарева, Ю.Ю.** Способ экспериментального моделирования хронической ановуляции у крыс / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.Г. Елесина, Н.А. Алексеева // **Владикавказский медико-биологический вестник.** — 2013. — №26. — С. 50-53.
2. **Елесина, И.Г.** Современные аспекты регуляции менструального цикла в периоде полового созревания / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева // **Проблемы женского здоровья.** — 2014. — №1. — С. 52-57.
3. **Елесина, И.Г.** Механизмы репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников // **Проблемы женского здоровья.** — 2015. — №3. — С. 10-16.
4. **Способ моделирования синдрома хронической ановуляции / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.Г. Елесина** // Патент РФ на изобретение №2527166. Заявка № 2013135339/14 — 2014.
5. **Султанова, Д.А.** Некоторые аспекты полового развития и гормональный статус девочек-подростков с первичной олигоменореей / Д.А. Султанова, И.Г. Елесина // **Материалы VI Регионального научного форума «Мать и дитя», Ростов-на-Дону.** — 2012. — С. 231-232.
6. **Петров, Ю.А.** Скэнar-терапия при коррекции нарушений становления менструального цикла у девочек-подростков / Ю.А. Петров, Ю.Ю. Чеботарева, Д.А. Султанова, И.Г. Елесина // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** — 2013. — №4. — С. 60-61.
7. **Елесина, И.Г.** Роль гиперпролактинемии в формировании нарушений менструального цикла в периоде полового созревания / И.Г. Елесина, А.К. Безматерных, А.С. Мкртычан, Е.М. Галущенко, Ю.Ю. Чеботарева // **Материалы 67-ой Итоговой конференции молодых ученых РостГМУ, Ростов-на-Дону.** — 2013. — С. 13.
8. **Султанова, Д.А.** Эхографические особенности при нарушении менструального цикла в подростковом периоде / Д.А. Султанова, Ю.А. Петров, И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева // **Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва.** — 2013. — С. 396-397.
9. **Елесина, И.Г.** Особенности вегетативной регуляции и состояние симпатoadреналовой системы при первичной олигоменорее в периоде полового созревания / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева // **Материалы II Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону.** — 2014. — С. 69-70.
10. **Елесина, И.Г.** Особенности эхографической картины при первичной олигоменорее у девочек подросткового возраста / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева // **Материалы II Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону.** — 2014. — С. 70.

11. **Елесина, И.Г.** Физическое и половое развитие у девочек-подростков с первичной олигоменореей / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева // Материалы II Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону. – 2014. – С. 71.
12. **Елесина, И.Г.** Становление репродуктивной системы на фоне гипопролактинемии в условиях эксперимента / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников // Материалы I Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ, Ростов-на-Дону. – 2014. – С. 43-44.
13. **Елесина, И.Г.** Некоторые аспекты регуляции менструального цикла у девочек с первичной олигоменореей / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров // Материалы I Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ, Ростов-на-Дону. – 2014. – С. 88-90.
14. **Елесина, И.Г.** Особенности эхографической картины у девушек-подростков с первичной олигоменореей / И.Г.Елесина, Ю.Ю.Чеботарева, Ю.А. Петров // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва. – 2014. – С. 257.
15. **Елесина, И.Г.** Некоторые аспекты репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девочек-подростков / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева // Репродуктивное здоровье детей и подростков, Москва. – 2016. – №3. – С. 22-23.
16. **Елесина, И.Г.** Особенности изолированной первичной олигоменореи у девушек-подростков / Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю., Семенченко И.Б. // Scientific bases of development and realization of modern technologies of a health protection: materials of All-Russian research and practical conference with international participation on 28 -29 October, 2016 Prague: Vědecko vydavatelské centrum «Sociosféra - CZ», 2016. – P. 201-204
17. **Елесина, И.Г.** Некоторые аспекты нарушений менструального цикла у девушек-подростков / Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю.// Медико-гигиенические проблемы репродуктивного здоровья детей и молодёжи: сб. материалов I межрегиональной науч.-практ. конференции / ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. – С.4-8.
18. **Елесина, И.Г.** Некоторые особенности регуляции менструального цикла в периоде полового созревания / Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю.// Медико-гигиенические проблемы репродуктивного здоровья детей и молодёжи: сб. материалов I межрегиональной науч.-практ. конференции / ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. – С.39-42.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИП - вазоактивный интестинальный пептид
ВОМ – вторичная олигоменорея
ГСПП – гипоталамический синдром пубертатного периода
ГЧ - гирсутное число
ИМТ - индекс массы тела
ЛГ - лютеинизирующий гормон
НМЦ – нарушения менструального цикла
ОМ – олигоменорея
ПОМ – первичная олигоменорея
ПРЛ – пролактин
СФПКЯ - синдром формирующихся поликистозных яичников
Т - тестостерон
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
E₂ – эстрадиол
RI – индекс резистентности
PI – пульсационный индекс