

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ЖЕНЩИН
С ВТОРИЧНОЙ НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ АМЕНОРЕЕЙ И ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ

Погорелая Светлана Петровна

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Евтушенко Ирина Дмитриевна

доктор медицинских наук
Белокрылова Маргарита Федоровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Коломиец Лариса Александровна

доктор медицинских наук, профессор
Балашов Петр Прокопьевич

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Новосибирская государственная медицинская академия Росздрава

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Ученый секретарь диссертационного совета
Герасимов А.В.

Введение

Актуальность исследования

Серьезным нарушением репродуктивной системы у женщины является аменорея, частота которой в репродуктивном возрасте достигает 3,5%. Аменорею рассматривают как симптом заболевания. Чаще всего причиной ее являются центральные и периферические эндокринные нарушения, генетические изменения, нервно-психические факторы, повышенная физическая активность и изменение массы тела [Дедов И.И., 1995; Манухин И.Б. и др., 2003; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2003; Айламазян Э. К., 2004; Bourgeois F.J. et al., 1997; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004].

Особый интерес при исследовании эндокринных нарушений представляет нормогонадотропная аменорея — гипоталамо-гипофизарная дисфункция, II группа нарушений менструального цикла по классификации ВОЗ. В указанную группу включены женщины с вторичной аменореей и олигоменореей, у которых определяется нормальный базальный уровень гонадотропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего) и пролактина в сыворотке крови, проба с гестагеном положительная [ВОЗ, 1976; Кулаков В.И. и др., 2001; Серов В.Н. и др., 2004; Kletzky O. et al., 1975; Runnebaum B., Rabe T., 1997].

В качестве одного из патогенетических механизмов возникновения нормогонадотропной аменореи и олигоменореи, обусловленных гипоталамо-гипофизарной дисфункцией, рассматривается нарушение ритма секреции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса (ГнРГ) [Айламазян Э. К. и др., 1994; Серов В.Н. и др., 2004; Crosignani P., Vegetti W., 1996].

Многочисленные нервные связи гипоталамуса с другими структурами ЦНС обеспечивают взаимодействие в нейрогуморальной системе организма. Например, результаты нейробиологических исследований характеризуют психологические факторы как сильные стимулы, влияющие у женщины на регуляцию репродуктивной системы [Жмакин К.Н., 1980; Йен С.С.К., Джаффе Р.Б., 1998; Новак Э., 2002]. С другой стороны, нарушения в ней могут вызвать тревожные расстройства и депрессию. Известен факт тормозящего влияния стресса на менструальный цикл посредством ингибирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [Magiakou M.A. et al., 1997; Xiao E. et al., 1998; Ferin M., 1999; Sanders K., Bruce N.J., 1999; Young E. et al., 2000; Harlow B.L. et al., 2003].

Исследования, посвященные изучению психических расстройств у женщин с вторичной аменореей и олигоменореей, немногочисленны [Шевчик Н.В., 2002; Nappi R., Facchinetti F., 2003].

С нейронной сетью, контролирующей секрецию ГнРГ, связаны также и серотонинергические нейроны. Нейротрансмиттер серотонин участвует в регуляции эмоциональных проявлений личности, снижение его количества отмечено при депрессии, увеличение — при тревожных расстройствах [Каплан Г., Сэдок Б., 1998; Кема I.P. et al., 2000; Bianchi M. et al., 2002]. Предполагается, что действие серотонина заключается в изменении частоты и/или амплитуды высвобождения ГнРГ, и, как следствие, влиянии на секрецию лютеинизирующего гормона гипофиза и овуляцию [Speroff L. et al., 1994]. Кроме того, тромбоцитарный серотонин повышается в фолликулиновую и снижается в лютеиновую фазу менструального цикла [Sarchielli P., Gallai V., 2001].

Вопросы лечения женщин с нормогонадотропной аменореей и олигоменореей окончательно не решены. Для индукции менструаций и беременности широко используется терапия гормональными средствами, прием которых нередко сопровождается неблагоприятными явлениями. Современным является направление по использованию негормональных препаратов [Кулаков В.И. и др., 2001; Манухин И.Б. и др., 2003; Crosignani P., Vegetti W., 1996].

Таким образом, актуальными являются вопросы взаимосвязи психологических факторов и вторичной нормогонадотропной аменореи, и олигоменореи, роли нейротрансмиттера серотонина в регуляции менструального цикла, а также применения негормональных методов в лечении вторичной нормогонадотропной аменореи и олигоменореи, обусловленных гипоталамо-гипофизарной дисфункцией.

Цель исследования

Изучить клинико-психологические особенности женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей для оптимизации методов лечения.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и параклинические параметры у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.
2. Исследовать уровень тревожных и депрессивных расстройств у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.
3. Изучить концентрацию тромбоцитарного серотонина в плазме крови у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.
4. Оценить эффективность применения «Пантогематогена F» и плацебо-препарата в лечении женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.
5. Изучить влияние «Пантогематогена F» на уровень тревожных и депрессивных расстройств у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.

Научная новизна

Впервые показано, что у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей диагностируется умеренная и высокая личностная тревожность, но достоверно не отличимая, в сравнении с уровнем, определяемым у женщин с регулярным менструальным циклом.

Впервые определено, что концентрация тромбоцитарного серотонина в плазме крови у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей достоверно ниже, чем в фолликулиновую фазу у женщин с регулярным менструальным циклом.

Результаты простого слепого плацебо-контролируемого исследования впервые показали высокую эффективность «Пантогематогена F» в лечении женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей. Кроме восстановления менструаций под влиянием лечения «Пантогематогеном F» отмечено снижение уровня депрессивных и тревожных расстройств (по данным экспериментально-психологического исследования), повышение концентрации тромбоцитарного серотонина в плазме крови, увеличение объема матки (по результатам ультразвукового исследования).

Практическая значимость

Обоснована более высокая эффективность применения «Пантогематогена F» в сравнении с применением плацебо-препарата. Полученные данные позволяют использовать «Пантогематоген F» для лечения женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей, в том числе, в сочетании с тревожными и депрессивными расстройствами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Женщины с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей характеризуются умеренным и высоким уровнем личностной тревожности.
2. Применение «Пантогематогена F» является эффективным методом лечения вторичной нормогонадотропной аменореи и олигоменореи.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе с 2005 года: на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава в разделе «Нейро-эндокринные синдромы в гинекологии» и на кафедре акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО КемГМА Росздрава в разделе «Гинекологическая эндокринология», в лечебной деятельности гинекологической клиники клиник ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава и отделения эндокринологии МУЗ «ГКБ №3 им. М.А. Подгорбунского».

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на конференции «Актуальные проблемы фармакологии» (г. Томск, 2004 г.); IV, V, VI Международных конгрессах молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (г. Томск, 2003, 2004, 2005 гг.); Межрегиональной научно-практической конференции «Проблемы репродуктивного здоровья женщин» (г. Омск, 2005 г.); Областном научно-практическом обществе акушеров-гинекологов (г. Томск, 2003, 2004, 2005 гг.)

Публикации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, подана заявка на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и содержит: введение, четыре главы (обзор литературы, материал и методы, собственные наблюдения, обсуждение результатов), выводы, практические рекомендации, приложение. Иллюстрация проведена с применением 19 таблиц, 5 формул и 9 рисунков. Библиографический список включает 212 литературных источников, 103 из которых на русском языке.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено с 2001 по 2004 год на кафедре акушерства и гинекологии СибГМУ, на базе гинекологической клиники; биохимической лаборатории Эндокринологического диспансера г. Томска; кабинета ультразвуковой диагностики ООО «Longa Vita»; ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН; биохимической лаборатории НИИ физиологии СО РАМН г. Новосибирска.

Согласно цели и задачам исследования, нами обследовано 107 женщин: 65 женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей, которые были включены в основную группу, и 42 женщины с регулярным менструальным циклом, не использующие гормональную контрацепцию, составившие группу сравнения.

Критерии включения в основную группу:

- отсутствие менструаций более 35 дней у ранее менструирующей женщины;
- отрицательный экспресс-тест на наличие β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ);
- нормальный базальный уровень гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина в сыворотке крови;
- положительная провокационная проба с гестагеном;
- ранний репродуктивный возраст – от 18 до 35 лет.

Критерии исключения:

- соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5;

- повышенный уровень тестостерона в сыворотке крови;
- повышенная экскреция 17-КС в моче;
- гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит;
- наличие соматической патологии тяжелой и средней степени тяжести;
- опухолевые заболевания репродуктивных органов и молочных желез.

Для обследования женщин с аменореей и олигоменореей и женщин с регулярным менструальным циклом в работе были использованы анамнестический, клинический, параклинический и статистический методы исследования.

Анамнестический метод содержал подробное изучение общего, акушерско-гинекологического и семейного анамнеза, анамнеза заболевания.

Клиническое обследование включало физикальное исследование, подсчет индекса массы тела [ВОЗ, 1997; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2003], определение степени гирсутизма по шкале Феермана-Голлвея [Ferriman D., Purdie A.W., 1983], клинико-психопатологическое исследование и экспериментально-психологическое тестирование, исследование гинекологического статуса и тесты функциональной диагностики яичников.

По алгоритму, после исключения беременности с помощью экспресс-теста на наличие β -ХГ, проводили забор крови для определения содержания гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина и назначали пробу с гестагеном.

Определение уровня гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «Гонадотропин ИФА-ЛГ», «Гонадотропин ИФА-ФСГ», «ИФА-пролактин» (г. Санкт-Петербург).

По показаниям женщинам с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей назначали определение тестостерона в сыворотке крови и экскреции 17-КС с мочой.

Всем женщинам основной группы и группы сравнения проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза трансабдоминальным (5МГц) и трансвагинальным (3,5 МГц) датчиками, присоединенными к аппарату Shimadzu SDM-500 (Япония).

Исследование ведущего психопатологического синдрома и уровня тревожно-депрессивных расстройств проводили с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Законом РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» (в редакции Федеральных законов от 21.07.1998, №117-ФЗ; от 21.07.2002, №116-ФЗ; от 10.01.2003, №15-ФЗ). Стандартизация выявленных нарушений проводилась с использованием критериев МКБ-10, раздел F00-F99 – психические расстройства и расстройства поведения. Для экспериментально-психологического исследования использовались стандартные шкалы: Монтгомери-Асберга (MADRS) — для оценки уровня депрессии [Montgomery S.A., Asberg M., 1979], Цунга (ZSDS) — для самооценки уровня депрессии [Zung W.W.K., 1965], Спилбергер (STAI) — для самооценки уровня реактивной и личностной тревожности [Quek K.F. et al., 2004; Kvaal K. et al., 2005], Бека (BDI-SF) — для самооценки уровня депрессии [Beck A.T. et al., 1974; Biggs, J.T. et al., 1978; Knight R.G., 1984; Foelker G.A. Jr. et al., 1987], Шихана (SPRAS) — для самооценки уровня тревоги [Kick S.D. et al., 1994].

Исследование концентрации тромбоцитарного серотонина в плазме крови производили в 2 этапа: подготовка проб (получение тромбоцитарного сгустка, выделение серотонина из тромбоцитов сгустка) и определение концентрации тромбоцитарного серотонина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Разделение проводили на колонке из нержавеющей стали (Macherey-Nagel, ФРГ). В качестве подвижной фазы применяли водный раствор 0,05М однозамещенного фосфата натрия, 0,05М лимонной кислоты, 0,15 г/л октилсульфоната натрия (Sigma, США) и 60мг/л ЭДТА. После установки pH 3,9 в раствор добавляли 14-15% метанола и доводили до объема 1 л. Раствор фильтровался через фильтры (Millipore США, 0,22 мкм). Все реактивы были высшей градации чистоты. Вода дважды перегонялась на стекле с добавлением во второй дистиллятор марганцево-кислого калия. Подача элюента осуществлялась со скоростью 90 мкл/мин насосом хроматографа «Милихром-1» («Научприбор», г. Орел). Детекция осуществлялась при помощи электрохимического детектора LC4-A с ячейкой TL-4 (BAS, США). Потенциал рабочего электрода +0,6 В относительно хлорсеребряного референтного электрода. Подсчет тромбоцитов проводился на автоматизированном гематологическом анализаторе COBAS MICROS OT (Roche, Швейцария).

После проведения анамнестического, клинического и параклинического исследований женщины с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей были включены в две подгруппы в зависимости от дальнейшей тактики ведения. В первой подгруппе проводили лечение с применением препарата «Пантогематоген F» (субстанция крови самки марала) — 21 (32,3%) женщина, контролем была вторая подгруппа — 26 (40,0%) женщин, которым назначали плацебо-препарат. Исследование имело характер простого слепого плацебо-контролируемого.

Женщины, которые пожелали не проводить лечение, а предпочли тактику наблюдения-ожидания составили 18 (27,7%) человек.

«Пантогематоген F» назначали женщинам по 25 мг (1 капсула) 1 раз в день, в течение 20 дней. Плацебо-препарат (содержащий глюкозу) принимался женщинами по аналогичной схеме: 1 капсула 1 раз в день, курс 20 дней.

Эффективность применения «Пантогематоген F» и плацебо-препарата имела две градации: положительный эффект — появление менструаций в течение 7-14 дней после окончания лечения или в последние дни приема препарата, отсутствие эффекта — отсутствие менструаций в указанный диапазон времени.

Для закрепления эффекта применения негормонального средства «Пантогематоген F» 18 женщинам было назначено, дополнительно 2 курса препарата по аналогичной схеме: 25 мг (1 капсула) 1 раз в день, в течение 20 дней с перерывом между лечением 7-10 дней.

Статистические методы исследования включали: проверку распределений количественных признаков на нормальность (соответствие распределению Гаусса) — тест Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса; сравнение средних значений

независимых распределений — t-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и тест Вальда-Вольфовитца (используемый для ранговых переменных); сравнение средних значений зависимых распределений — t-критерий Стьюдента, тест Уилкоксона, тест Фридмана; сравнение дисперсий — F-критерий Фишера, тест Брауна-Форсайта; сравнение частот — χ -квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, χ -квадрат МакНемара с поправкой Эдвардса, двусторонний точный тест Фишера-Ирвина; поправка Бонферрони [Гланц С., 1999; Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2001].

Весь материал получен и проанализирован автором лично.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая и лабораторная характеристика женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей

Средний возраст у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и у женщин с регулярным менструальным циклом был одинаков — $23,2 \pm 4,8$ лет в основной группе и $24,5 \pm 4,0$ в группе сравнения.

Длительность отсутствия менструаций в основной группе варьировала от 2 месяцев до 2,5 лет, в среднем составила $5,8 \pm 4,4^1$ месяца, частота вторичной аменореи и олигоменореи в основной группе была практически одинаковой — 52,3% и 47,7% соответственно.

В группе сравнения длительность менструального цикла составила $28,8 \pm 2,7$ дней, продолжительность $5,5 \pm 1,2$ дней, что соответствует диапазонам регулярного менструального цикла [ВОЗ, 1997; Гуркин Ю.А., 1998].

В группе женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей отмечена большая частота среднего образования и контингента студенток ($P=0,000001$ и $0,005$ соответственно, двусторонний точный тест Фишера-Ирвина, критический уровень значимости $0,001$ и $0,01$ соответственно); высшее образование и служащие по роду занятия встречались чаще среди женщин с регулярным менструальным циклом. Большинство женщин не состояли в официальном браке, но замужних женщин было больше в основной группе — 41,5% (в группе сравнения — 23,8%).

В основной группе реже, чем в группе сравнения, отмечены травмы в анамнезе и отягощенность семейного анамнеза по заболеваниям сердечно-сосудистой и эндокринной системы ($P=0,037$; $0,0001$; $0,046$ соответственно, двусторонний точный тест Фишера-Ирвина, соответствующие критические уровни значимости $0,05$; $0,001$; $0,05$).

Средний возраст наступления менархе был позднее в группе женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей — $13,6 \pm 1,4$ лет (в группе женщин с регулярным менструальным циклом — $12,8 \pm 0,9$ лет, $P=0,002$, сравнение средних по тесту Манна-Уитни, критический уровень значимости $0,005$), несмотря на нормальный его диапазон — 10-16 лет (в группе сравнения 11-14) [Йен С.С.К., Джаффе Р.Б., 1998; Кеттайл В., Арки Р., 2001].

Нарушения менструального цикла в анамнезе отмечены у 56 (86,2%) женщин с вторичной аменореей и олигоменореей. Из 65 женщин основной группы у 22 (33,8%) отсутствовало становление менструаций к 18 годам. Наоборот, у женщин с регулярным менструальным циклом менструации установились к окончанию пубертатного периода: у 14 (33,3%) — сразу после наступления менархе, у 17 (40,5%) — в течение первых 2 лет после менархе, у 11 (26,2%) — к 18 годам.

Субъективный провоцирующий фактор в развитии заболевания отмечен в 41 (63,1%) наблюдении: у 25 (38,5%) женщин прием комбинированных оральных контрацептивов, снижение или увеличение массы тела у 10 (15,4%) и 4 (6,2%) женщин, соответственно, стресс или эмоциональное напряжение у 9 (13,8%) и у 5 (7,7%), физическая нагрузка — у 6 (9,2%).

Только у 4 (16,0%) из 25 женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей, возникшей после приема КОК, нарушения цикла возникли впервые, у 21 (84,0%) было спровоцировано более длительное отсутствие менструаций, чем имелось ранее в анамнезе. Принимали КОК с целью контрацепции 11 (44,0%) из 25 женщин, с целью регуляции цикла 14 (56,0%). Продолжительность приема препаратов составила от 2 месяцев до 10 лет: до 6 месяцев — 10 (40,0%) женщин, 1 год — 8 (32,0%), более года — 7 (28,0%).

Полученные данные соответствуют указанным в научной литературе, согласно которым в структуре вторичной нормогонадотропной аменореи частота нарушений цикла после приема КОК составляет около 40% [Манухин И.Б. и др., 2003; Vutyavanich T., 1989; Crosignani P., Vegetti W., 1996; Estanislau do Amaral M.C. et al., 2005].

Первичное бесплодие на момент обследования было диагностировано только в группе женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей — 17 женщин среди 40, живущих половой жизнью. Указанные 17 женщин имели регулярную половую жизнь в течение минимум 1 года без применения контрацепции, но беременеть желали только 10 (58,8%), остальным 7 (41,2%) беременность была не нужна, следовательно, в последних наблюдениях имело место добровольное бесплодие [ВОЗ, 1976].

В основной группе и группе сравнения при физикальном и гинекологическом обследовании не было выявлено выраженных отклонений. Женщины обеих групп были идентичны по массе тела и степени гирсутизма.

Тесты функциональной диагностики яичников (базальная температура тела и свойства шеечной слизи) были изучены у 55 (84,6%) женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и 38 (90,5%) женщин с регулярным менструальным циклом. При обследовании в динамике отмечена монотонная картина феномена «зрачка», симптома натяжения шеечной слизи, интенсивности кристаллизации и однофазная базальная температура тела, что свидетельствовало о наличии хронической ановуляции.

¹ Здесь и далее в тексте данные указаны в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, к значениям в таблицах будут указаны примечания

В группе сравнения свойства шеечной слизи изменялись в зависимости от фазы менструального цикла, был подъем базальной температуры тела во вторую половину цикла, что подтверждало произошедшую овуляцию.

Тест на наличие β -ХГ в моче был отрицательный у 65 женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.

Средний уровень гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина находился в пределах нормы: фолликулостимулирующий гормон — $6,2 \pm 2,3$ МЕ/л, лютеинизирующий гормон — $7,6 \pm 5,1$ МЕ/л, пролактин — $282,3 \pm 126,9$ mlu/ml [Лавин Н., 1999; Манухин И.Б. и др., 2003; Beck W.W., 1997].

Провокационная проба с гестагеном была положительной у всех 65 (100%) женщин основной группы. Тест заключался в назначении гестаген-содержащего препарата (таблетированных прогестагенов — норколут (0,005) или дюфастон (0,01)), по 1 таблетке 1 раз в день, 10 дней.

По результатам сонографии выявлено, что в группе женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей среднее значение длины и поперечника матки соответствовало диапазону нормы (от 36 до 59 мм и от 28 до 42 мм соответственно), среднее значение ширины — уменьшено (норма — от 46 до 62 мм) [Манухин И.Б. и др., 2003]. В группе женщин с регулярным менструальным циклом норме соответствовало среднее значение длины, поперечника и ширины матки. Несмотря на вышеуказанные факты, длина, поперечник, ширина и объем матки у женщин основной группы были достоверно меньше, чем у женщин группы сравнения ($P=7,7E-5$; $2,0E-4$; $2,2E-5$; $6,0E-6$, сравнение средних по тесту Манна-Уитни, критический уровень значимости 0,001). Данные результаты ультразвукового исследования можно, вероятнее, объяснить уменьшением гормонального влияния. По данным литературы, уменьшение размеров матки может быть диагностировано при любой форме вторичной аменореи [ВОЗ, 1976; Дедов И.И., 1995; Манухин И.Б. и др., 2003; Серов В.Н. и др., 2004].

Толщина эндометрия, средние размеры правого и левого яичников не различались между группами, за исключением поперечника правого яичника, размеры которого были достоверно больше в группе женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей ($P=0,043$, сравнение средних по тесту Манна-Уитни, критический уровень значимости 0,05).

Таким образом, согласно результатам проведенного обследования, женщины с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей достоверно отличаются от женщин с регулярным менструальным циклом по следующим признакам: более поздний возраст наступления менархе ($13,6 \pm 1,4$ года), высокая частота первичного бесплодия (58,8%), отсутствие становления менструальной функции к окончанию пубертатного периода (33,8% женщин), уменьшение размеров матки по данным ультразвукового исследования.

Характеристика психического статуса у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей

Исследование ведущего психопатологического синдрома и уровня тревожных и депрессивных расстройств было проведено 57 из 65 женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и 38 из 42 женщин с регулярным менструальным циклом. Были использованы клиничко-психопатологический и экспериментально-психологический методы.

Основные жалобы женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и женщин с регулярным менструальным циклом представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение симптомов депрессивных и тревожных расстройств среди пациенток с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и женщин с регулярным менструальным циклом

Признак	Основная группа (n=57)	Группа сравнения (n=38)	p ₁	p ₂
Снижение настроения	16 (28,1)	16 (42,1)	0,232	
Внутреннее напряжение	22 (38,6)	19 (50,0)	0,375	
Нарушение сна	32 (56,1)	3 (7,9)	5,1E-6	1,4E-4
Снижение аппетита	12 (21,1)	3 (7,9)	0,151	
Нарушение концентрации внимания	15 (26,3)	19 (50,0)	0,032	0,904
Апатия	20 (35,1)	12 (31,6)	0,894	
Снижение интереса к окружающему	20 (35,1)	6 (15,8)	0,067	
Чувство малоценности	8 (14,0)	6 (15,8)	0,953	
Плаксивость	14 (24,6)	14 (36,8)	0,291	
Чувство усталости	31 (54,4)	16 (42,1)	0,335	
Утренняя раздражительность	16 (28,1)	23 (60,5)	0,003	0,093
Пессимистическое видение будущего	9 (15,8)	7 (18,4)	0,955	
Боязнь неудач	23 (40,4)	29 (76,3)	0,001	0,033
Чувство тревожности	19 (33,3)	10 (26,3)	0,617	
Чрезмерная озабоченность	17 (29,8)	16 (42,1)	0,312	
Чувство недовольства жизнью	16 (28,1)	11 (28,9)	0,889	
Трудность в принятии решений	17 (29,8)	14 (36,8)	0,623	
Чувство неуверенности	10 (17,5)	8 (21,1)	0,873	
Беспокойство о себе и будущем	15 (26,3)	8 (21,1)	0,732	
Перепады настроения	6 (10,5)	9 (23,7)	0,151	

Данные представлены в виде абсолютного значения (процент)

p₁ – достигнутый уровень значимости, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность (df=1),

p₂ – достигнутый уровень значимости, χ^2 Пирсона с поправкой Бонферрони (для p<0,05).

Предъявляли жалобы 51 (89,5%) из 57 женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и 32 (84,2%) женщины с регулярным менструальным циклом.

Диапазон эмоциональных расстройств и расстройств настроения в большинстве наблюдений не различался по частоте между группами, жалобы на нарушение сна достоверно чаще встречались в основной группе ($p < 0,001$), а чувство боязни неудач — в группе сравнения ($p < 0,05$). В обеих группах женщины не связывали нарушение сна с соматической патологией или со стрессовыми воздействиями.

Ведущими психопатологическими синдромами клинического (синдромального) уровня в обеих группах были депрессивный и тревожный.

Стандартизация нарушений на основании выявленных жалоб была проведена, согласно рубрикам F30-F39 и F40-F48 МКБ-10.

Субъективно 4 (7,0%) женщины с аменореей и олигоменореей отмечали в своем состоянии признаки депрессии. Клиническое обследование и оценка с использованием шкалы Монтгомери-Асберга показали у всех 4 (7,0%) женщин наличие депрессивного эпизода легкой степени, классифицированного у 3 как кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.20, МКБ-10), у 1 — пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.21, МКБ-10).

При детальном расспросе женщин выяснено, что симптомы депрессивных расстройств имеются у 3 женщин в течение 1 месяца, у 1 — в течение нескольких месяцев, пациентка связывала возникновение нарушений цикла с имеющейся депрессией.

В группе сравнения кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации, была выявлена у 1 (2,6%) женщины.

По данным проведенного исследования, у 15 (26,3%) женщин основной группы и 6 (15,8%) группы сравнения выявлено генерализованное тревожное расстройство (F41.1, МКБ-10). Чувство тревожности беспокоило женщин в течение нескольких месяцев или лет, сопровождалось сердцебиением, головокружением, потливостью и дискомфортом в эпигастральной области. У двух женщин тревожность присутствовала несколько лет, течение ее носило волнообразный характер; у одной женщины симптомы тревожных расстройств наблюдались в течение нескольких месяцев и не было периодов ремиссии.

Эпизодическая пароксизмальная тревожность (умеренная степень) (F41.0, МКБ-10) отмечена только у 1 (1,8%) женщины с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей, в группе женщин с регулярным менструальным циклом данной патологии не было.

Все женщины основной группы не связывали тревожные расстройства с нарушением менструального цикла.

Частота тревожных и депрессивных расстройств, выявленных при клинико-психопатологическом исследовании, достоверно не различалась в группах.

Данные экспериментально-психологического исследования женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и женщин с регулярным менструальным циклом представлены в табл. 2. В табл. 3 приведена интерпретация суммы баллов — клиническая оценка, согласно расшифровке, прилагаемой к шкалам. Уровень тревожных и депрессивных расстройств достоверно не различался в основной группе и группе сравнения (табл. 2).

Таблица 2. Уровень депрессии и тревоги у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и у женщин с регулярным менструальным циклом

Шкала	Основная группа (n=57)	Группа сравнения (n=38)	p*
Монтгомери-Асберга	6 / 2; 10	4 / 2; 7	0,107
Цунга	35 / 30; 40	35 / 31; 38	0,981
Спилбергера (PT)	25 / 17; 33	26 / 19; 34	0,810
Спилбергера (JT)	44 / 38; 50	43 / 38; 48	0,847
Бека	16 / 14; 18	15 / 14; 18	0,813
Шихана	19 / 8; 32	16 / 12; 22	0,282

Данные представлены в виде медианы /25% и 75% квантили

*p — достигнутый уровень значимости для теста Вальда-Вольфовитца

Отсутствие статистически значимых различий с группой сравнения.

Таблица 3. Частота встречаемости клинических признаков суммы баллов у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и у женщин с регулярным менструальным циклом

Шкала/клиническая оценка (сумма баллов)	Основная группа (n=57)	Группа сравнения (n=38)	p*
Шкала Монтгомери-Асберга	n=52	n=38	
Отсутствие депрессивного эпизода (0-15)	48 (92,3)	37 (97,4)	0,392
Малый депрессивный эпизод (16-25)	4 (7,7)	1 (2,6)	0,392
Шкала Цунга	n=54	n=38	
Состояние без депрессии (до 50)	50 (92,6)	37 (97,4)	0,400

Легкая депрессия (51-59)	4 (7,4)	1 (2,6)	0,400
Шкала Спилберга (РТ)	n=54	n=38	
Низкая тревожность (до 30)	38 (70,4)	27 (71,1)	0,999
Умеренная тревожность (31-45)	15 (27,8)	9 (23,7)	0,810
Высокая тревожность (46 и более)	1 (1,9)	2 (5,3)	0,567
Шкала Спилберга (ЛТ)	n=54	n=38	
Низкая тревожность (до 30)	6 (11,1)	2 (5,3)	0,463
Умеренная тревожность (31-45)	23 (42,6)	23 (60,5)	0,138
Высокая тревожность (46 и более)	25 (46,3)	13 (34,2)	0,287
Шкала Бека	n=57	n=38	
Нет депрессии (до 19)	49 (86,0)	32 (84,2)	0,999
Клиническое нарушение (более 19)	5 (8,8)	5 (13,2)	0,514
Необходимость терапии антидепрессантами (более 24)	3 (5,3)	1 (2,6)	0,648
Шкала Шихана	n=56	n=37	
Низкая тревожность (0-30)	41 (73,2)	31 (83,8)	0,458
Аномальный уровень тревоги: (более 30)	13 (23,2)	6 (16,2)	0,441
(57 и более)	2 (3,6)	0 (0,0)	0,513

Данные представлены в виде абсолютного значения (процент)

*р – достигнутый уровень значимости по двустороннему точному тесту Фишера-Ирвина

Отсутствие статистически значимых различий с группой сравнения.

Как видно из табл. 3, максимум частот клинических признаков в основной группе приходился на умеренный и высокий уровень личностной тревожности — 23 (42,6%) и 25 (46,3%) женщин соответственно.

Доля клинических признаков (табл. 3) достоверно не различалась среди женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей и женщин с регулярным менструальным циклом.

Таким образом, в группе женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей депрессивный и тревожный психопатологический синдромы отмечены как ведущие на клиническом уровне. В основной группе чаще, чем в группе сравнения, встречалось генерализованное тревожное расстройство. Выявленные тревожные расстройства не отождествлялись у женщин основной группы с имеющимися нарушениями менструального цикла. По результатам экспериментально-психологического исследования диагностирована умеренная и высокая личностная тревожность. Достоверных различий в сравнении с группой женщин с регулярным менструальным циклом не выявлено.

Исследование концентрации тромбоцитарного серотонина в плазме крови у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.

В группе женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей определение концентрации тромбоцитарного серотонина (5-НТ) в плазме крови провели у 25 женщин, в группе женщин с регулярным менструальным циклом – у 25. Исследование в основной группе было выполнено при отсутствии менструаций у женщин более 2 месяцев, в группе сравнения – в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла.

Средний уровень тромбоцитарного серотонина в основной группе составил $386,3 \pm 161,4$ ng/10⁹ и соответствовал диапазону нормы (Kumar M. et al., 1998; Kema I.P. et al., 2000) но был в 1,5 раза ниже, чем уровень, определяемый при исследовании, проведенном в фолликулиновую фазу у женщин с регулярным менструальным циклом — $558,3 \pm 153,4$ ng/10⁹ (P=0,0002, сравнение средних по тесту Манна-Уитни, критический уровень значимости 0,001). При исследовании, проведенном в лютеиновую фазу цикла, уровень тромбоцитарного серотонина у женщин группы сравнения был $294,8 \pm 82,3$ ng/10⁹ и достоверно не отличался от уровня в основной группе (P=0,136, сравнение средних по тесту Манна-Уитни, критический уровень значимости 0,05).

У женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей средний уровень тромбоцитарного серотонина составил $352,7 \pm 113,1$ ng/10⁹, у женщин с олигоменореей значение было выше — $446,1 \pm 218,9$ ng/10⁹, статистически значимых различий не было (тест Манна-Уитни, критический уровень значимости 0,05).

Таким образом, концентрация тромбоцитарного серотонина в плазме крови была достоверно ниже у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей, чем у женщин с регулярным менструальным циклом (при исследовании в фолликулиновую фазу), но не отличалась от концентрации, полученной при исследовании у женщин с регулярным менструальным циклом в лютеиновую фазу цикла.

Результаты лечения с использованием «Пантогематогена F» (простое слепое плацебо-контролируемое исследование)

После проведенного комплексного обследования (исследование анамнеза, физикальное и гинекологическое исследование, определение уровня гонадотропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего) и пролактина в сыворотке крови, провокационная проба с гестагеном, ультразвуковое исследование, клиничко-психопатологическое и экспериментально-психологическое исследование, определение концентрации тромбоцитарного серотонина в плазме крови) женщинам с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей было проведено лечение.

В первой подгруппе было назначено лечение с применением «Пантогематогена F» — 21 женщина. Плацебо-контролируемое исследование было проведено 26 женщинам, составившим вторую, контрольную подгруппу.

Остальные 18 (27,7%) женщин не желали проводить лечение, а предпочли тактику наблюдения-ожидания.

Переносимость «Пантогематогена F» в большинстве случаев (85,7%) отмечалась как удовлетворительная, нежелательные явления отмечены только у 3 (14,3%) женщин: затяжные менструации в течение 15 дней, повышение систолического артериального давления, метеоризм. Во всех трех наблюдениях лечение было отменено.

Положительный эффект лечения «Пантогематогеном F» и плацебо-препаратом расценивали как появление менструаций в течение 7-14 дней после окончания лечения или в последние дни приема препарата, отсутствие эффекта — отсутствие менструаций в указанный диапазон времени.

Эффективность применения «Пантогематогена F» в лечении вторичной нормогонадотропной аменореи и олигоменореи составила 57,1% (наступление менструаций у 12 женщин из 21), эффективность применения плацебо-препарата — 26,9% (наступление менструаций у 7 из 26 женщин). Частота и количество случаев наступления положительного эффекта и отсутствия эффекта представлены в табл. 4.

Таблица 4. Оценка эффективности применения «Пантогематогена F» и плацебо-препарата в лечении вторичной нормогонадотропной аменореи и олигоменореи

Метод лечения	Эффективность лечения	
	Положительный эффект	Отсутствие эффекта
«Пантогематоген F» – 1 курс лечения (n=21)	12 (57,1)*	9 (42,9)
плацебо-препарат – 1 курс лечения (n=26)	7 (26,9)	19 (73,1)

Данные представлены в виде абсолютного значения (процент)

* – статистически значимые различия между эффективностью применения «Пантогематогена F» и плацебо-препарата (P=0,043, двусторонний точный тест Фишера-Ирвина, критический уровень значимости 0,05).

Данные табл. 4 демонстрируют более высокий процент эффективности лечения «Пантогематогеном F» в сравнении с плацебо-препаратом и достоверные различия между частотой случаев положительного эффекта. Следует отметить, что среди женщин, имевших положительный эффект применения «Пантогематогена F», страдали вторичной аменореей 7 (58,3%), олигоменореей – 5 (41,7%).

Для закрепления эффекта применения негормонального средства «Пантогематогена F» 18 женщинам было назначено дополнительно 2 курса препарата по аналогичной схеме: 25 мг (1 капсула) 1 раз в день, в течение 20 дней с перерывом между курсами 7-10 дней. Длительность наблюдения за женщинами с целью оценки отдаленных результатов лечения составила 1-3 года.

Результаты лечения с применением 3-х курсов «Пантогематогена F» расценивались следующим образом: улучшение — восстановление нескольких менструаций, без изменений — отсутствие эффекта лечения. Восстановление менструаций было отмечено как во время лечения, так и после отмены препарата.

Восстановление менструаций на 1 год зарегистрировано у 4 (22,2%) из 18 женщин, 4 (22,2%) женщины имели регулярные менструации в течение 2 лет, длительность менструального цикла у всех 8 женщин составила 30-35 дней. В 4 (22,2%) наблюдениях было отмечено улучшение на 2-3 менструальных цикла с длительностью 40-50 дней, следовательно, эффективное лечение с применением 3-х курсов «Пантогематогена F» было у 12 (66,7%) из 18 женщин.

У остальных 6 (33,3%) женщин менструации не восстановились даже после трех курсов лечения.

Из 21 женщины, принимавшей 1 курс «Пантогематогена F», у 3 (14,3%) женщин с олигоменореей было наступление беременности.

Таким образом, эффект 3-х курсов применения «Пантогематогена F» имеет устойчивый результат с восстановлением нескольких менструаций, а в большинстве случаев было отмечено восстановление менструаций на период не менее 1 года.

Дополнительно проводилась оценка влияния «Пантогематогена F» на уровень тревожных и депрессивных расстройств, концентрацию тромбоцитарного серотонина в плазме крови и ультразвуковую динамику органов малого таза.

После лечения «Пантогематогеном F» уровень депрессии у женщин основной группы, диагностируемый по шкале Цунга и Бека, был достоверно ниже (P=0,049 и 0,046, тест Уилкоксона, критический уровень значимости 0,05), также снизился уровень реактивной тревожности, определяемый по шкале Спилбергера (P=0,034, тест Уилкоксона, критический уровень значимости 0,05).

Определение концентрации тромбоцитарного серотонина (5-НТ) в плазме крови показало, что у женщин, принимавших «Пантогематоген F», уровень 5-НТ после лечения был выше (P=0,017, сравнение средних по тесту Уилкоксона, критический уровень значимости 0,05), в то время как у женщин, которые принимали плацебо-препарат, уровень 5-НТ после лечения не изменился.

В группе женщин, имеющих положительный эффект лечения с применением «Пантогематогена F», при ультразвуковом исследовании отмечено достоверное увеличение объема матки после лечения (P=0,028, сравнение средних по тесту Уилкоксона, критический уровень значимости 0,05), в группе женщин с отсутствием эффекта не было достоверных изменений ультразвуковой картины органов малого таза.

Таким образом, по результатам простого слепого плацебо-контролируемого исследования выявлено, что эффективность лечения «Пантогематогеном F» женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей достоверно выше, чем плацебо-препаратом. При 3-х курсах лечения «Пантогематогеном F» в большинстве случаев отмечено восстановление нескольких менструаций в течение 1 года. После лечения «Пантогематогеном F» отмечено снижение уровня тревожных и депрессивных расстройств, повышение концентрации тромбоцитарного серотонина в плазме крови и увеличение объема матки при ультразвуковом исследовании.

Выводы

1. У женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей достоверно чаще отсутствует становление менструального цикла к окончанию пубертатного периода, а средний возраст наступления менархе позднее на 1,5 года, чем у женщин с регулярным менструальным циклом.
2. Женщины с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей имеют высокий уровень тревожных расстройств, но статистически не отличимый от уровня у женщин с регулярным менструальным циклом. В структуре психопатологических нарушений выявлены тревожный (28,1%) и депрессивный (7,0%) психопатологические синдромы.
3. Концентрация тромбоцитарного серотонина в плазме крови у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей в 1,5 раза ниже в сравнении с концентрацией, определяемой у женщин с регулярным менструальным циклом в фолликулиновую фазу цикла.
4. «Пантогематоген F» является более эффективным методом лечения женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей (57,1%) по сравнению с применением плацебо-препарата (26,9%).
5. Под влиянием лечения «Пантогематогеном F» у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей отмечено снижение уровня тревожных и депрессивных расстройств.

Практические рекомендации

1. По результатам простого слепого плацебо-контролируемого исследования обоснована эффективность применения «Пантогематогена F» в лечении женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.
2. Препарат «Пантогематоген F» назначают по 25 мг (1 капсула) 1 раз в день, в течение 20 дней, 3 курса с перерывом в 7-10 дней. Переносимость препарата в большинстве случаев удовлетворительная (85,7%), не выявлено противопоказаний к его приему.
3. Лечение «Пантогематогеном F» эффективно при наличии тревожных и депрессивных расстройств у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Психо-эмоциональные нарушения у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей // Науки о человеке: Сб. ст. по мат. 4-го конгр. молодых ученых и специалистов / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск, СибГМУ, 2003. – С. 134 (соавт.: И.Г. Куценко).
2. Исследование уровня серотонина при вторичной аменорее // Науки о человеке: Сб. ст. по мат. 5-го конгр. молодых ученых и специалистов / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск, СибГМУ, 2004. – С. 256-257.
3. Применение «Пантогематогена F» в лечении нормогонадотропной нормопролактинемической аменореи // Актуальные проблемы фармакологии: Матер. конф. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2004. – С. 106-107 (соавт.: И.Д. Евтушенко, И.Г. Куценко, В.П. Болотова).
4. Применение «Пантогематогена F» при лечении пациенток с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей // Сиб. мед. журн. – 2004. – Т. 19, № 5. – С. 36-39 (соавт.: И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко).
5. Сравнительная ультразвуковая картина органов малого таза у пациенток с вторичной аменореей и у женщин с регулярным менструальным циклом // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – М.: ООО «Издательский дом Видар-М», 2004. – №1. – С. 124 (соавт.: И.Д. Евтушенко, И.Г. Куценко, О.В. Артемова, В.П. Болотова, В.В. Шеренкова).
6. Вторичная нормогонадотропная аменорея и олигоменорея: исследование уровня тревоги и депрессии // Мать и дитя в Кузбассе. – 2005. – Спецвыпуск № 1. – С. 135-138 (соавт.: М.Ф. Белокрылова, И.Г. Куценко, В.П. Болотова, И.Д. Евтушенко).
7. Колебание концентрации серотонина в течение регулярного менструального цикла // Науки о человеке: Сб. ст. по мат. 6-го конгр. молодых ученых и специалистов / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск, СибГМУ. – 2005. – С. 66-67 (соавт.: Я.С. Зинкевич).
8. Связь психических процессов с нарушениями менструального цикла: гипоталамо-гипофизарная недостаточность и дисфункция (обзор литературы) // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. – 2005. – № 2. – С. 96-99.

Список сокращений:

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон гипоталамуса
ЦНС – центральная нервная система
5-НТ – 5-гидрокситриптамин (серотонин)
ХГ – хорионический гонадотропин
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
УЗИ – ультразвуковое исследование