

УДК 612.616.31

Ю. О. Крупко-Большова, Ю. О. Спасокукоцький,
О. В. Нищименко, А. Г. Гоноровський

ЗАСТОСУВАННЯ ПРООВАРИНУ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ ЯЄЧНИКІВ У ДІВЧАТ З АМЕНОРЕЄЮ ТА ГІПОМЕНСТРУАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Досвід роботи Київського міського диспансеру гігієни і фізичного розвитку дівчат свідчить про те, що майже 8% первинних хворих віком від 16 до 20 років звертаються з приводу таких порушень менструальної функції, як гіпоменструальний синдром та аменорея. У більшості дівчат, як показали дослідження, порушення циклу мають гіпооваріальний генез. Лікування таких хворих пов'язане з певними труднощами у зв'язку з відсутністю чітких рекомендацій щодо стимулюючої терапії при часто невиправданому і тривалому застосуванні гормональних препаратів. Така терапія особливо небажана у дівчат, оскільки здебільшого при тяжких порушеннях функції проявляється її замісна дія. Слід також відзначити велику кількість ускладнень, що їх викликає застосування гормонів у жінок [7, 12—17], а тим більше у дівчат, що зумовлено особливостями ендокринної системи, лабільністю її функцій [2, 3].

В зв'язку з цим виникає потреба пошуку нових засобів впливу на яєчники для стимуляції і відновлення їх порушених функцій.

У відділі експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР одержано (Ю. О. Спасокукоцький, М. С. Бакшеев, А. Г. Гоноровський, Е. Г. Колоколова) новий лікувальний препарат, який рішенням номенклатурної комісії Фармакологічного комітету МОЗ СРСР одержав назву «Прооварин». Прооварин являє собою цитотоксичну сироватку, специфічна дія якої на яєчники обумовлена наявністю імунних антитіл — оваріоцитотоксинів.

Клінічна апробація прооварину показала, що з допомогою його можна стимулювати і відновлювати порушену функцію яєчників у жінок дитородного віку, яка проявляється розладами менструального циклу (вторинна аменорея, гіпоменструальний синдром, ановуляторний цикл, недостатність функції жовтого тіла) та відсутністю вагітності [1, 4].

Відомостей про лікування прооварином дівчат періоду становлення статевої функції в літературі нема.

Метою цієї роботи було вивчення впливу прооварину на функціональний стан яєчників дівчат з порушеннями менструального циклу, а також з'ясування можливості відновлення порушених функцій яєчників у таких хворих.

Методика досліджень

Робота виконана у відділі дитячої гінекології Київського інституту педіатрії, акушерства і гінекології.

Під нашим наглядом перебувало 152 хворі, серед яких 48 з гіпоменструальним синдромом, 41 — з первинною, і 63 — з вторинною аменореєю оваріального генезу. За віком хворі розподілилися так: 16—17 років — 64, 18—20 років — 88 дівчат.

Обстеження хворих проводили комплексно до лікування, під час нього і в різні строки після курсів прийому ліків. Вивчали анамнестичні та об'єктивні дані. При цьому звертали увагу на зовнішній вигляд, зріст, вагу, розвиток і стан внутрішніх та зовнішніх гінеталій. На протязі двох—трьох місяців проводили цитологічні дослідження мазків вагінального вмісту, вивчали базальну температуру, екскрецію з сечею гормонів: естрогенів за Брауном [8], прегнандіолу за методом Гутермана [9] в модифікації Ординець [5], нейтральних 17-кетостероїдів (17-КС) за методом Норимберського [10]. В букальних мазках визначали вміст статевих хроматинів, щоб переконатися у відсутності генетично обумовленої патології. Проводили рентгенографію черепа у двох проекціях, що давало можливість виключити наявність пухлин, змін турецького сідла, судинних та інших порушень.

Всі хворі обов'язково консультувалися окулістом, ендокринологом, терапевтом та, при необхідності, іншими спеціалістами для виключення центрального та наднирничкового генезу захворювання. При обслідуванні дівчат широко користувалися також гормональними диференціальними пробами (окситоциновою, прогестероновою, хоріогоніновою, дексаметазоновою тощо).

Прооварин у хворих застосовували у вигляді підшкірних ін'єкцій в розведенні 1:10 фізіологічним розчином хлориду натрію. Курс лікування складався з трьох—п'яти ін'єкцій прооварину з проміжками в два дні. Три введення призначали в дозах: 0,75—0,5—0,3 мл, п'ять введення в дозах 0,5—0,3—0,3—0,25—0,2 мл. Повторювали курс лікування через два-три місяці. Перший та другий курси складалися з трьох ін'єкцій, третій, четвертий і п'ятий — з п'яти ін'єкцій кожний. При необхідності проводили шостий курс лікування — п'ять ін'єкцій прооварину і комбіновану гормонотерапію (естрогени, хоріогонін та прогестерон). Показниками ефективності застосування прооварину були: розміри матки та розвиток вторинних статевих ознак; базальна температура; кольпоцитологічна картина, рівень екскреції з сечею сумарних естрогенів, прегнандіолу та нейтральних 17-КС.

Загальний розвиток відповідав віку у 123, був нижчим у 29 хворих. Вираженість вторинних статевих ознак була недостатньою у 12 дівчат з первинною аменореєю. У них також виявлено гіпоплазію матки. У 17 хворих з вторинною аменореєю на протязі одного-шести років теж виявлено зменшену в розмірах матку.

Функціональний стан яєчників у хворих з аменореєю виявився значно зниженим. Так каріопікнотичний (КІ) та еозинофільний (ЕІ) індекси з мазків вагінального вмісту не перевищували 20%. Естрогенна насиченість організму виявилась такою: у 7 хворих — I—II типу, у 29 — III типу і у 68 — III—IV типу. Сумарний вміст естрогенів у хворих з первинною аменореєю коливався від 6,7 до 9,9 мкг при нормі 12—16 мкг на добу, рівень прегнандіолу — від 1,1 до 1,7 при нормі 2,6—5,6 мкг на добу, у хворих з вторинною аменореєю він дорівнював відповідно 9,7—12,1 мкг на добу та 1,6—2,2 мкг на добу. Базальна температура у всіх випадках виявилась монофазною і не перевищувала 36,1—36,3° С.

Результати досліджень

Після проведення двох курсів лікування прооварином у хворих з первинною та вторинною аменореєю істотних змін функціонального стану яєчників не було виявлено.

Три курси лікування прооварином проведено 19 хворим. У 17 з них почалися менструації, що протікали в середньому два дні з інтервалом 25—31 день з малою, або зменшеною крововтратою. У двох дівчат з'явилися скудні менструації по 1,—1,5 дні з інтервалом у 35—37 днів. Як видно з табл. 1, після лікування двохфазна базальна температура була у 9 з 15 хворих з вторинною і у одного з чотирьох хворих з первинною аменореєю. Естрогенна насиченість організму підвищилась до IV ст. у двох хворих з первинною і дев'яти з вторинною аменореєю. Спостерігалось також збільшення екскреції з сечею естрогенів та прегнандіолу. Рівень нейтральних 17-КС істотно не змінився. Збільшення розмірів матки відзначене у дев'яти хворих з вторинною аменореєю. У 15 дівчат збільшилися каріопікнотичний та еозинофільний індекси до 31—43%, а ступінь естрогенної насиченості організму до III—IV, з'явилися нерегулярні кров'яністі виділення в малій кількості.

Чотири курси лікування прооварином одержали 22 хворі, дев'ять з яких з первинною аменореєю. Виражений терапевтичний ефект спостерігався у чотирьох хворих з первинною і у 11 — з вторинною аменореєю.

У 11 дівчат з'явилися менструації тривалістю близько двох днів з проміжком у середньому 30 днів з скудною кількістю виділень, у чотирьох — через 33—34 дні. Двохфазний цикл виявлено у 13 хворих. У цих дівчат не спостерігалось змін вторинних статевих ознак після лікування прооварином.

Таблиця 1

Зміни функціонального стану яєчників дівчат з аменореєю після трьох курсів лікування прооварином

Порушення менструального циклу		Показники функціонального стану яєчників								
		Базальна температура		Ступінь естрогенної насиченості				Екскреція гормонів		
		одно-фазна	двох-фазна	I	II	III	IV	Естрогени, мкг/добу	Прегнандіол, мг/добу	17-КС, мг/добу
Первинна аменорея (4 хворі)	До лікування	4	—	—	2	2	—	7,9±1,3	1,3±0,01	12,8±1,1
	Після лікування	3	1	—	—	2	2	10,8±1,05	2,7±0,09	12,9±1,9
Вторинна аменорея (15 хворих)	До лікування	15	—	1	12	2	—	10,6±1,0	1,9±0,01	12,9±1,7
	Після лікування	6	9	—	4	2	9	14,6±1,1	2,3±1,1	12,7±2,6

П'ять курсів лікування одержали 48 дівчат, з яких 29 з первинною і 19 з вторинною аменореєю. Тривалість захворювання становила 4—6 років. Після лікування у 34 хворих з'явилась менструальноподібна кровотеча, але регулярні менструації у них не встановилися. У дев'яти хворих почався більш активний розвиток вторинних статевих ознак, у семи відзначалося збільшення матки.

У 14 хворих з аменореєю тривалістю 5—6 років ми не виявили будь-яких змін досліджуваних тестів. У зв'язку з цим їм проведено комбіновану терапію, що включала крім прооварину циклічну гормональну терапію. Після лікування ріст матки спостерігався у однієї хворої, у трьох прискорився розвиток вторинних статевих ознак, у двох з'явилась менструальноподібна кровотеча.

Функціональний стан яєчників у хворих з гіпоменструальним синдромом до лікування також виявився недостатнім. Насиченість організму естрогенами у них не перевищувала III типу. КІ та ЕІ коливалися в межах 19—21%. Екскреція естрогенів з сечею перебувала в межах від 12,3 до 14 мкг на добу, прегнандіолу — від 1,9 до 2,1 мг на добу. Базальна температура у 10 хворих була двофазною, у 20 — однофазною і у 18 — невизначеного типу.

Лікування прооварином проведено 48 дівчатам з гіпоменструальним синдромом. 20 хворих одержали один курс, 15 — два курси і 5 три курси прооварину. У всіх хворих після лікування зменшився інтервал між менструаціями з 37—45 днів до 29—33 днів, тривалість менструацій збільшилась з одного-двох до чотирьох-шести днів. Стабільне поліпшення функції яєчників спостерігалось у хворих лише через 6—12 місяців після встановлення нормальних менструацій. Рівень екскреції естрогенів збільшився до 15,1—16,7 мкг на добу, прегнандіолу — до 2,3—3,7 мг на добу. У більшості хворих (43) відновилась двофазна базальна температура.

Контрольна група складалася з 30 хворих, серед яких 10 з первинною, 10 з вторинною аменореєю і 10 з гіпоменструальним синдромом. Серед них 15 дівчат віком 16—17 років і 15 — віком 18—20 років.

Таблиця 2

Зміни функціонального стану яєчників дівчат з аменореєю після чотирьох курсів лікування прооварином

Порушення менструального циклу		Показники функціонального стану								
		Базальна температура		Ступінь естрогенної насиченості				Екскреція гормонів		
		одно-фазна	двох-фазна	I	II	III	IV	Естроге-ни, мкг/добу	Прегнан-діол, мг/добу	17-КС, мг/добу
Первинна аменорея (9 хворих)	До лікування	9	—	2	3	4	—	7,0±1,3	1,9±0,01	12,0±1,3
	Після лікування	6	3	—	3	2	4	12,0±1,2	3,6±0,04	12,3±1,3
Вторинна аменорея (13 хворих)	До лікування	13	—	3	5	5	—	10,1±1,0	1,6±0,01	12,7±1,5
	Після лікування	3	10	—	1	2	10	13,2±1,6	4,3±0,07	12,8±1,6

Хворі контрольної групи замість прооварину одержували стимулюючу терапію, в яку входили вітаміни Е та С, суспензія плаценти, фізіотерапевтичні процедури (парафін на низ живота).

У хворих контрольної групи загальний розвиток відповідав вікові у 26, був нижче норми у чотирьох дівчат. Недостатній розвиток вторинних статевих ознак та гіпоплазія матки відзначені у 3 з 30 хворих. У 8 дівчат виявлено тільки недорозвинуту матку, що супроводжувалося первинною аменореєю. Екскреція статевих гормонів та інші показники функціональної діагностики свідчили про наявність гіпофункції яєчників у всіх дівчат цієї групи. Так, рівень сумарних естрогенів коливався від 11 до 13,3 мкг на добу, прегнандіолу — від 1,1 до 1,9 мг на добу. Кольпоцитограми свідчили про недостатність естрогенів (не більше III типу). КІ варіював від 21 до 36%, ЕІ — від 15 до 22%.

Стимулююча терапія, проведена 10 хворим з первинною аменореєю, виявилась ефективною у однієї дівчини віком 17 років після трьох курсів лікування (тривалість спостереження — один рік). У решти хворих, що одержали п'ять курсів такої терапії, лікувального ефекту не спостерігалось.

З десяти хворих контрольної групи з вторинною аменореєю лікування виявилось ефективним лише у трьох віком 17—20 років з тривалістю хвороби від одного до трьох років, що одержали три (дві хворі) і п'ять (одна хвора) курсів лікування (тривалість спостереження 1,5—3 роки).

10 хворих контрольної групи з гіпоменструальним синдромом одержали один курс стимулюючої терапії. Нормалізація менструального циклу після лікування спостерігалось у однієї з них. Два курси стимулюючої терапії одержало дев'ять дівчат, що продовжували лікування. У однієї хворої спостерігалась нормалізація тривалості менструацій. Решті хворих проведено три курси лікування. Позитивний лікувальний ефект відзначений у трьох із них. У п'яти хворих змін менструального циклу не спостерігалось.

Клінічні спостереження та дослідження, проведені у дівчат з позитивними результатами лікування, свідчили про деяке підвищення функціонального стану яєчників. Рівень сумарних естрогенів перебував у межах від 15,7 до 16,1 мкг на добу, прегнандіолу — від 1,7 до 2,3 мг на добу. Ступінь насиченості організму естрогенами у них збільшився до III, зрідка IV.

Значний інтерес становлять катамнестичні дані хворих, що лікувалися прооварином. 24 дівчини одружилися, вагітність настала у дев'яти з них, роди у восьми, спонтанний аборт у однієї. У шести хворих пологи протікали нормально, у двох закінчились раніше строку. У п'яти хворих діти розвиваються нормально, у двох померли внутріутробно і у однієї — на третій добі після пологів.

У 48 дівчат з гіпоменструальним синдромом і чотирьох з аменореєю менструації протікають правильно. Двохфазний менструальний цикл виявлено у 50 з 89 хворих. У решти перевірити базальну температуру не вдалося. У 25 хворих менструації не нормалізувалися, у 14, незважаючи на лікування, вони відсутні.

Отже, в результаті проведених досліджень і клінічних спостережень виявилось, що у дівчат віком 16—20 років з гіпоменструальним синдромом і аменореєю більш ефективним було лікування прооварином. При цьому певну роль відігравала тривалість хвороби: чим більшою була тривалість порушення менструальної функції, тим тяжче, а в ряді випадків зовсім неможливо одержати стійкий нормалізуючий ефект. Слід також відзначити, що хворі з гіпоменструальним синдромом краще піддавалися лікуванню, ніж хворі з аменореєю, особливо первинною. Останнє, напевно, обумовлено більш тяжкими порушеннями функціонального стану яєчників. Вірогідність цього припущення підтверджується результатами морфологічних досліджень [11] яєчників хворих на аменорею. Автори дійшли до висновку, що в таких випадках функціональна тканина яєчників заміщується сполученою тканиною, настає фіброзно-склеротична дегенерація. Відсутність ефекту дії прооварину можна, напевно, пояснити малою кількістю функціональних елементів, здатних реагувати на вплив оваріальних антитіл. Результати проведених досліджень узгоджуються з даними, одержаними при лікуванні прооварином подібних порушень менструального циклу оваріального генезу у жінок дітородного віку [1, 4].

Висновки

1. Прооварин являє собою ефективний засіб, з допомогою якого можна стимулювати та нормалізувати порушену функцію яєчників у дівчат з гіпоменструальним синдромом і аменореєю оваріального генезу.
2. Дівчатам з первинною і тривалою вторинною аменореєю доцільно призначити декілька курсів лікування прооварином.

Література

1. Гоноровский А. Г. Влияние иммунной антиовариальной цитотоксической сыворотки на функциональное состояние яичников женщин при некоторых формах их недостаточности. Автореф. дис., Киев, 1973.
2. Крупко-Большова Ю. А. Аменорея у девушек. Методическое письмо, Киев, 1968.
3. Крупко-Большова Ю. О. Фізіологія статевого розвитку дівчини і дівчинки.— Київ, «Здоров'я», 1973.
4. Нищенко О. В., Гоноровський А. Г. Актуальні питання цитотоксикотерапії порушень функції статевих залоз.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, XX, 5, 621—627.
5. Ордынец Г. В. О соотношении между цветными единицами и миллиграммами прегнандиола при определении его в моче.— Акуш. и гинекол., 1952, 4, 62—64.
6. Спасокукоцький Ю. О., Гоноровський А. Г. До питання про імунологічну характеристику антиоваріальної цитотоксичної сироватки.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 16, 7, 741—744.
7. Breckwoldt M. Die Behandlung der weiblichen Sterilität mit Gonadotropinen.— Med. Klin., 1972, 67, 25, 873—879.

8. Brown J. B. A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine.—*Biochem. J.*, 1955, 60, 2, 185—194.
9. Guterman H. S., Schröder M. S. Simplified technique for quantitative colorimetric estimation of pregnandiol in urine.—*J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 356—366.
10. Norymbersky J. K., Sturbbs R. D., West H. F. Assesment of adenocortical activity by assay of 17-ketogenic steroids in urine.—*Lancet*, 1953, 1, 1276—1279.
11. Jost A. Цитир. по С. Н. Хейфец.—В кн.: Бесплодие эндокринного происхождения у женщин. М., «Медицина», 1970, 107.
12. Kosowski I., Stojanow G., Iliewa W. Amenorrhoe-Galactorrhoe nach Anwendung von Ovosiston.—*Zbl. Gynäk.*, 1973, 95, 25, 851—854.
13. Ramadori P., Liriosi G. Il comportamento delle gonadotropine FSH e LH durante e dopo trattamento con estroprogestinici (Considerazioni cliniche).—*Pat. Clin. Obstet. Ginec.*, 1973, 1, 1, 26—34.
14. Salomon-Bernard Y., Netter A., Millet D. Quelques reflexions a propos du traitement de 42 femmes steriles par les gonadotrophines humaines.—*Gynec. prat.*, 1970, 21, 2, 161—176.
15. Salomon-Bernard Y., Netter A., Millet D. Resultat du traitement de la sterilité anovulatoire par les gonadotrophines.—*C. R. Soc. Franc. Gynec.*, 1970, 40, 4, 229—242.
16. Tamor N. L., Yussman M. A., Gminski D. Estrogen Monitoring in Ovulation Induction.—*Fertil. a. Steril.*, 1970, 21, 11, 759—762.
17. Verhagen A., Theman H. Elektronenmikroskopische Untersuchungen am menschlichen Endometrium unter Einwirkung von Ovulationshemmern mit gleichzeitiger Oestrogen und Gestragemwirkung.—*Arch. Gynäkol.*, 1970, 209, 2, 162—174.

Відділення дитячої гінекології
Київського Інституту педіатрії,
акушества та гінекології;
відділ імунології і цитотоксичних
сироваток Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

Надійшла до редакції
16.III 1976 р.

T. A. KRUPKO-BOL'SHOVA, Ju. A. SPASOKUKOTSKIJ,
O. V. NISHCHIMENKO, A. V. GONOROVSKIJ

APPLICATION OF PROOVARIN FOR RESTORATION OF THE OVARIES DISTURBED FUNCTIONS IN GIRLS WITH AMENORRHEA AND HYPOMENSTRUAL SYNDROME

Summary

Excretion of estrogens, pregnandiol and neutral 17-ketosteroids with urea was studied in 152 girls aged from 16 to 20 with disturbances in the menstrual function. Colpocytological examination including calculation of the karyopyknotic and eosinophilic indexes and measurement of the basal temperature were also performed. Outward appearance, height, weight, development and condition of genitals as well as the anamnestic data were taken into account. The indexes of the girls ovaries functional state were studied before the treatment, in the process of treating and in different periods after the preparations application.

The patient were given from one to five courses of proovarin. The patients of the control group instead of proovarin were treated by the methods of stimulating therapy involving vitamins E and C placenta, tract and physiotherapeutic procedures. The results of the laboratory examinations and clinical observations made it possible to conclude that the proovarin treatment of girls with amenorrhea and hypomenstrual syndrome is more effective and stable than application of the stimulating therapy. The treatment efficiency depends on duration and gravity of the disease.

If the curative effect from the repeated courses of proovarin is weak-pronounced and of short duration, it is expedient to add the cyclic hormonal therapy.

Department of Infantile Gynecology, Institute
of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology;
Department of Immunology and Cytotoxic Sera,
the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy
of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev