

Эффективность применения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D, в лечении первичной дисменореи у девочек-подростков

А. П. Геворгян, к.м.н., ст. лаборант кафедры репродуктивной медицины и хирургии¹, врач – акушер-гинеколог отделения гинекологии²

Л. В. Адамян, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России, гл. внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии¹, зам. директора по научной работе, рук. отделения оперативной гинекологии³

К. Н. Арслanian, к.м.н., с.н.с., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии¹

Г. И. Иванова, биолог высшей квалификационной категории по клинической лабораторной диагностике централизованной клинко-диагностической лаборатории²

¹Факультет дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Effectiveness of combined drug containing calcium and vitamin D in treatment of primary dysmenorrhea in adolescent girls

A. P. Gevorgyan, L. V. Adamyan, K. N. Arslanian, G. I. Ivanova

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Morozov Children's City Clinical Hospital, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov; Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Повышение эффективности ранней диагностики и разработка дифференцированного подхода к лечению девочек-подростков, страдающих первичной дисменореей. **Материал и методы.** Были обследованы 100 девочек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет с диагнозом «первичная дисменорея» в двух группах в зависимости от наличия или отсутствия дисплазии соединительной ткани. Затем для сравнения двух предложенных схем лечения каждая группа была разделена методом рандомизации на две подгруппы. Базисная терапия включала препарат НПВС и витаминно-минеральный комплекс с содержанием Са 1000 мг и витамина D₃ 800 МЕ в сутки. Вторая схема: к базисной терапии добавляли препарат левокарнитина 800 мг/с, влияющего на коллагенообразование. Проводили самооценку менструальной боли по болевому опроснику Макгилла. Определяли уровень свободного гидроксипролина, MMP-2 и -9, фактора некроза опухоли – α, магния в сыворотке крови, аутоантител IgG к кардиолипину, антинуклеарные антитела. **Результаты.** У девочек-подростков с ДСТ уровень свободного гидроксипролина крови был почти в два раза больше, чем у пациенток с ПД без ДСТ (276,78 ± 117,10 и 142,64 ± 90,40 нг/мл соответственно группам; p < 0,05). В обеих группах не выявлено ни одного случая дефицита магния в крови. При анализе биохимических показателей в сыворотке крови после лечения во всех группах все показатели крови достоверно улучшились: свободный гидроксипролин снизился в среднем в 2,5 раза, MMP-2 – в 3,0 раза, ФНО-α – в 2,0 раза, MMP-9 увеличился в 4,0 раза, аутоантитела IgG к кардиолипину снизился в 4,0 раза (p < 0,05). **Выводы.** Предложенную нами терапию ПД с применением НПВС и витаминно-минерального комплекса, включающего Са и витамин D, эффективность которой подтверждается не только клиническими данными, но и биохимическими исследованиями, целесообразно назначать пациенткам с ПД, в том числе имеющим признаки ДСТ. Результаты собственного исследования и литературные данные позволяют рекомендовать профилактический прием витаминно-минерального комплекса, содержащего Са и витамин D, девочкам-подросткам, страдающим ПД, для улучшения качества жизни, снижения медикаментозной нагрузки и профилактики репродуктивных нарушений в будущем.

Ключевые слова: первичная дисменорея; кальций; витамин D; матричные металлопротеиназы -2, -9; свободный гидроксипролин крови; дисплазия соединительной ткани.

Summary

Objective. To increase the effectiveness of early diagnosis and to develop a differentiated approach to the treatment of adolescent girls with primary dysmenorrhea (PD). **Material and methods.** The study was conducted on 100 adolescent girls aged 15 to 17 years, diagnosed with primary dysmenorrhea, who were initially divided into study and control groups depending on the presence or absence of dysplasia of connective tissue (DCT). Then, to compare the two proposed treatment regimens, each group was divided by randomization into two subgroups. Basic therapy included drug NSAIDs and vitamin-mineral complex with a content of calcium 1000 mg and vitamin D₃ 800 IU per day. The second scheme: the basic treatment was added to the drug L-carnitine 800 mg, affecting collagen formation. Self-assessment of menstrual pain was performed using McGill's pain questionnaire. The levels of free hydroxyproline, MMP-2 and -9, tumor necrosis factor α, serum magnesium, autoantibodies IgG to cardiolipin, antinuclear antibodies were determined. **Results.** In adolescent girls with DCT, the level of free blood hydroxyproline was almost two times higher than in patients with PD without DCT (276.78 ± 117.10 and 142.64 ± 90.40 ng/ml respectively to the groups; p < 0.05). In both groups, no cases of magnesium deficiency in the blood were detected. In the analysis of biochemical parameters in serum after treatment, in all groups all blood parameters significantly improved: free hydroxyproline decreased on average in 2.5 times, MMP in 3.0 times, TNF-α in 2.0 times, MMP-9 increased in 4.0 times and autoantibodies IgG to cardiolipin decreased on average in 4.0 times (p < 0.05). **Conclusions.** The proposed PD therapy with NSAIDs and vitamin-mineral complex, including calcium and vitamin D, the effectiveness of which is confirmed not only by clinical data, but also by biochemical studies, it is advisable to appoint patients with PD, including those with signs of DCT. The results of our own research and literature data allow us to recommend prophylactic intake of vitamin and mineral complex containing calcium and vitamin D to adolescent girls suffering from PD, to improve the quality of life, reduce the drug load and prevent reproductive disorders in the future.

Key words: primary dysmenorrhea; calcium; vitamin D; matrix metalloproteinases -2, -9; free blood hydroxyproline; connective tissue dysplasia.

Первичная дисменорея (ПД) является одной из самых распространенных причин обращения девочек-подростков к гинекологу, так как ежемесячные болезненные менструации и их ожидание приводят к снижению качества жизни, вплоть до развития невротических расстройств [1, 2]. Казалось, что данная проблема достаточно изучена. На сегодняшний день препаратами первой линии терапии данного заболевания являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), назначение которых патогенетически обосновано, учитывая, что основной теорией возникновения ПД является нарушение баланса простагландинов [3]. Также широко используются гормональные препараты. Но эффективность терапии остается ограниченной, особенно при тяжелой ПД.

Нередко ведущим симптомом ПД является не боль, а нейровегетативные, психоэмоциональные и (или) обменно-эндокринные нарушения, которые связаны со снижением адаптационных резервов организма при наличии преморбидного состояния [4, 5]. Примером такого состояния может быть дисплазия соединительной ткани (ДСТ), с наличием которой в последние годы ряд исследователей связывают тяжелое течение ПД. ДСТ является гетерогенной патологией, широко распространенной в популяции (от 26 до 80%). ДСТ связана с дисфункцией эндотелия, которая обуславливает функциональные и органические нарушения со стороны всех органов и систем, определяя многообразие клинической картины, и в дальнейшем приводя к нарушениям репродуктивного здоровья [5].

Диагноз ПД базируется на жалобах пациента на боль, сопровождающую менструальное отторжение эндометрия, в отсутствие органических причин этого симптома. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, «боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или изображаемой терминами такого повреждения» [6]. Появление болевых симптомов на молекулярном уровне связано с изменениями нервно-мышечной возбудимости, дестабилизацией кальциевых каналов, мышечными спазмами и ишемией.

Под воздействием повреждающих факторов происходит нарушение мембранных структур клетки с деструкцией фосфолипидов, рецепторов, белковых переносчиков и ионных насосов. Вследствие дестабилизации мембран нарушается электролитный баланс, увеличиваются внутриклеточные концентрации кальция (Ca^{2+}) и натрия (Na^{+}) в цитоплазме, изменяются возбудимость и трансмембранный транспорт в клетках. Это приводит к нарушениям нервно-мышечной возбудимости, выбросу медиаторов боли, дискоординированным мышечным сокращениям, гипоксии и дальнейшему повреждению клеток [7].

На сегодняшний день существует несколько теорий возникновения ПД: гормональная; теория, связанная с гиперсекрецией вазопрессина; теория дисфункции спинальных интернейронов; а также основная – простагландиновая [2, 8]. Согласно последней, накануне или во время менструации в эндометрии накапливается патологическая концентрация простагландинов, которые образуются из арахидоновой кислоты под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ). Простагландины приводят к дискоординированным маточным сокращениям, которые являются проявлением нарушения нервно-мышечной возбудимости, происходит вазоконстрикция, гипоксия, вследствие чего активируются маточные афферентные волокна, проводящие импульсы в ЦНС, что провоцирует боль [2, 8, 9]. Боль в свою очередь приводит к спазму сосудов и порочный круг замыкается.

Триггером этого каскада является снижение прогестерона после регресса желтого тела, который вызывает приток и активацию лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов, последние приводят к активации провоспалительных цитокинов. В свою очередь цитокины вызывают изменение активности матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих экстрацеллюлярный матрикс базальной мембраны эндометрия. ММП повышают активность ЦОГ и 5-липоксигеназы, что приводит к гиперсекреции простагландинов и лейкотриенов, вызывающей нарушение нервно-мышечной возбудимости и боль [10].

Среди ММП наше внимание привлекли желатиназы – ММП-2 и ММП-9, расщепляющие денатурированный коллаген (желатин) и коллаген IV типа, которые являются основными компонентами базальной мембраны эндотелия сосудов стромы тканей. Роль сосудистого эндотелия в гомеостазе крайне велика и связана с обеспечением не только нормальной циркуляции крови, но и таких процессов, как регенерация, пролиферация, воспаление, ангиогенез и др. [10].

ММП относятся к семейству Zn^{2+} - и Ca^{2+} -зависимых эндопептидаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани при физиологических значениях pH. ММП являются важными участниками процессов, требующих пролиферации и миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса: менструального цикла, эмбриогенеза, развития плаценты, заживления ран, ангиогенеза, апоптоза, костного ремоделирования, гемопоэза. ММП играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани [10].

Экспрессия ММП также отмечается при различных патологических процессах: воспалительных, аутоиммунных, злокачественных заболеваниях, сердечно-сосудистой патологии, ДСТ [11]. Повышение активности ММП-2 и ММП-9 отмечено при эндометриозе, аденомиозе, миоме матки, привычном выкидыше, идиопатическом бесплодии, преэклампсии и других акушерских осложнениях [12, 13]. Разумеется, повышение экспрессии ММП является следствием, а не причиной возникновения патологического воспаления, но результаты длительно существующей избыточной активности ферментов вносят свой вклад в патогенез описываемых заболеваний и состояний.

В настоящее время ведется много дискуссий в отношении участия в патологических процессах Ca^{2+} и витамина D. Кальций является не только строительным материалом для минерализации и формирования скелета, его биологическая роль очень широка. Будучи внутриклеточным мессенджером, Ca^{2+} включается во все процессы, направленные на поддержание гомеостаза: осуществляет нервно-мышечную

возбудимость; участвует в остеогенезе, процессах свертывания крови, клеточном апоптозе, воспалительном и иммунном ответе; модулирует активность МПП; контролирует вазоконстрикцию и вазодилатацию [7, 14]. Многие мембранные ферменты, а также ферменты, участвующие в углеводном и липидном метаболизме, белки-рецепторы и внутридерные белки являются кальций-зависимыми. Систематический анализ протеома человека показал, что из 23 500 белков протеома 2 145 являются кальций-зависимыми [14]. При нарушении активности кальций-связывающих белков наблюдаются такие патологические процессы, как гипертония, атеросклероз, ДСТ, диабет, преэклампсия и эклампсия у беременных, нарушения функции почек, остеопороз, нарушение функции щитовидной и паращитовидной желез и т.д. Установлено, что при недостаточности Ca^{2+} снижается биосинтез коллагена; напротив, прием препаратов Ca^{2+} стимулирует синтез этого белка [15].

Как было отмечено ранее, в возникновении болевого синдрома при первичной дисменорее важная роль принадлежит дискоординированным маточным сокращениям, возникающим вследствие нарушения нервно-мышечной возбудимости, регулируемой кальцием. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было показано, что прием препаратов кальция при первичной дисменорее снижает интенсивность боли [16, 17].

Известно, что для усвоения Ca^{2+} необходима адекватная концентрация витамина D. Помимо этого, витамин D участвует в процессах регуляции пролиферации и дифференциации клеток, репарации тканей, воспалении, в частности ингибирует провоспалительные цитокины, ингибирует ЦОГ-2, снижая уровни простагландина E2, индуцирует апоптоз, подавляет образование аутоантител, продуцируемых В-лимфоцитами, и др. [14, 18]. Известно, что при недостаточности витамина D повышается свободный гидроксипролин (ГП) в сыворотке крови, который является одним из главных маркеров деградации коллагена [19]. Согласно результатам ряда исследований, витамин D может быть использован в качестве

монотерапии при ПД [20], а также отмечен его положительный эффект при назначении пациентам с миоомой матки, аденомиозом и даже злокачественными образованиями [21, 22, 23].

Для поддержания нормальных уровней кальция и витамина D в организме обязательными являются потребление продуктов, богатых ими, и достаточная инсоляция. Однако сложно обеспечить организм данным макроэлементом и витамином только рациональным питанием. При северном географическом расположении России солнечные лучи падают на кожу под острым углом, и в период с ноября по март кожа практически не синтезирует витамин D вне зависимости от времени, проведенного на солнце. В результате в мае практически у 100 % подростков выявляется дефицит кальциферола (менее 20 нг/мл) [24]. Согласно данным ФГБУ «НИИ питания» РАН, дефицит экзогенного поступления кальция в организм наблюдается у 80 % детей, что связано с недостаточным потреблением молочных продуктов – главных нутриентных источников кальция [25]. Это обуславливает необходимость профилактики приобретенных патологий, связанных с дефицитом кальция и витамина D, путем достаточного потребления продуктов, богатых этими микронутриентами, и приема содержащих их препаратов, а также физической активности и лечения соматической патологии при ее наличии [14, 24].

В свете вышесказанного возникает вопрос: не является ли ПД у подростков лишь симптомом, который должен проецировать внимание гинекологов и педиатров на начинающиеся нарушения, при своевременной диагностике и коррекции которых мы можем снизить частоту репродуктивных нарушений в дальнейшем? С другой стороны – ПД может оказаться только верхушкой айсберга серьезных проблем со здоровьем, игнорировать которые нельзя.

Целью нашего исследования стало повышение эффективности ранней диагностики и разработка дифференцированного подхода к лечению девочек-подростков, страдающих первичной дисменореей.

Материалы и методы исследования

Мы провели обследование 100 девочек-подростков, госпитализированных в отделение гинекологии Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозом «первичная дисменорея».

Первый этап проводился как одномоментное исследование, где все пациентки были разделены на основную ($n = 50$) и контрольную ($n = 50$) группы в зависимости от наличия и отсутствия признаков ДСТ. На втором этапе проводилось рандомизированное контролируемое исследование, где для сравнения эффективности двух разных схем лечения каждая группа была подразделена на две подгруппы.

Группа IA (25) – пациентки с ПД без ДСТ, которым назначалась терапия, включающая НПВС (7,5 мг мелоксикама) по 1–2 таблетки в день в зависимости от дозы, купирующей боль, за 3 дня до появления болезненных симптомов, и витаминно-минеральный комплекс, включающий 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D по одной таблетке два раза в день (1 000 мг кальция + 800 МЕ витамина D в сутки), длительность приема – 3 месяца, в качестве основной терапии (контрольная группа).

Группа IB (25) – пациентки с ПД без наличия ДСТ, которым основное лечение дополняли комплексной метаболической терапией, включающей L-карнитин, стимулятор коллагенообразования и корректор тканевой гипоксии, по 15 капель три раза в сутки, за 30 минут до еды, в течение 3 месяцев.

Группа IIA (25) – пациентки с ПД в сочетании с ДСТ, которым назначалась вышеуказанная основная терапия.

Группа IIB (25) – пациентки с ПД в сочетании с ДСТ, которым назначали вышеуказанную основную терапию с метаболической терапией.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 15 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, диагноз ПД, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые воспалительные заболевания половых органов, органическая патология органов репродуктивной системы, гормональная терапия половыми стероидами в анамнезе или на момент обследо-

дования, оперативные вмешательства на органах малого таза, тяжелая соматическая патология, аллергические реакции на компоненты препаратов.

Для регистрации выявляемых фенотипических маркеров ДСТ применяли таблицу, представленную в национальных рекомендациях 2018 года по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [6]. Для оценки менструальной боли использовали опросник Макгилла, (McGill Pain Questionnaire, MPQ), который позволяет определить не только интенсивность боли, но и учитывает ее сенсорно-эмоциональную составляющую. С целью оценки состояния соединительной ткани определяли в сыворотке крови концентрации свободного гидрокси-пролина (ГП); ММП-2 и -9; фактор некроза опухоли - α (ФНО- α), магния, антикардиолипиновых и антинуклеарных антител Ig G.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных программ. Для оценки статистической значимости различий в группах нормально распределенных количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента. В других случаях использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Частотный анализ данных проводился с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При оценке клинко-анамнестических данных мы сравнивали две группы – основную и контрольную в зависимости от наличия или отсутствия признаков ДСТ.

Менструальные боли у пациенток с ДСТ в 82 % случаях сопровождались головокружением, тошнотой, рвотой, слабостью, снижением трудоспособности, депрессией, тревогой и расстройствами сна. Абсолютно все пациентки основной группы отмечали нарушение физической и социальной активности в менструальный период. Ежемесячная потеря трудоспособности встречалась в 72 % случаях у девочек с ДСТ по сравнению с 30 % случаев у пациенток с отсутствием признаков ДСТ ($p < 0,05$).

При оценке менструальной боли по опроснику MPQ были обнаружены более высокие уровни средних показателей во всех подклассах и в общем опроснике, что указывает на более тяжелую степень восприятия болевого синдрома. У пациенток контрольной группы средний показатель общего рангового индекса боли (РИБ) составил $21 \pm 2,3$, а у пациенток основной – $28 \pm 2,6$ ($p < 0,05$). Средний показатель общего индекса числа дескрипторов (ЧВД) у девочек с ДСТ имел более высокие значения, чем у девочек без ДСТ ($12 \pm 1,8$ и $9,0 \pm 1,6$ соответственно; $p < 0,05$). Девочек-подростков, которые оценили бы свою менструальную боль слабой, в нашем исследовании не было, возможно, в связи с тем, что сбор данных проводился в стационаре. Умеренной боль достоверно чаще считали пациентки без ДСТ (63 %) по сравнению с 17 % девочек с ДСТ ($p < 0,05$), сильную боль отмечали примерно в равной степени в обеих группах (33 и 49 % соответственно). Статистически значимые отличия были выявлены при оценке сильнейшей (0 и 21 % соответственно; $p < 0,05$) и невыносимой боли (4 и 13 % соответственно; $p < 0,05$) в группах с отсутствием и наличием ДСТ. Таким образом, дисменорея умеренной степени тяжести чаще встречалась у девочек без ДСТ (45 %) по сравнению с основной группой – 36 % ($p < 0,05$). В обеих группах преобладали пациентки с тяжелой степенью ПД, но в группе с ДСТ тяжелая дисменорея наблюдалась чаще: $64,3 \pm 3,6$ % по сравнению с $55,0 \pm 2,1$ % группы сравнения ($p < 0,05$).

При исследовании уровней свободного ГП в сыворотке крови мы выявили, что у девочек-подростков с ДСТ данный показатель был почти в два раза выше, чем у пациенток без ДСТ ($276,78 \pm 117,10$ и $142,64 \pm 90,40$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$), что указывает на повышенный катаболизм коллагена в организме у больных ДСТ. Оценка экспрессии ММП-2 и ММП-9 выявила межгрупповые различия, но они не достигали уровня статистической значимости.

При сравнении уровней ФНО- α ($1,70 \pm 0,40$ и $1,40 \pm 0,20$ пг/мл в группах без ДСТ и с ДСТ соответственно) статистически значимых отличий

выявлено не было ($p > 0,05$). Но при сравнительном анализе уровней ФНО- α в сыворотке крови у девочек-подростков с тяжелым и умеренно выраженным течением ПД отмечены статистически значимые отличия: ФНО- α у пациенток с тяжелой дисменореей составил $1,70 \pm 1,70$ пг/мл, а при умеренно выраженном течении – $1,09 \pm 0,80$ пг/мл ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей интенсивности воспаления в прямой взаимосвязи со степенью болевого синдрома.

В обеих группах не выявлено ни одного случая снижения уровней магния в сыворотке крови за пределы референсных значений. У пациенток с тяжелой ПД уровень магния в сыворотке крови составил $0,82 \pm 0,20$ ммоль/л, с умеренной выраженной ПД – $0,83 \pm 0,30$ ммоль/л ($p > 0,05$). В группе без ДСТ концентрация магния составляла $0,84 \pm 0,30$ ммоль/л, а в группе с ДСТ – $0,82 \pm 0,20$ ммоль/л ($p > 0,05$). Не отмечалось также повышения антикардиолипиновых антител IgG; антинуклеарные антитела IgG были положительными у трех пациенток основной группы и у одной пациентки группы сравнения ($p > 0,05$).

После обследования пациентки каждой группы были рандомизированы на две подгруппы для назначения терапии в течение трех менструальных циклов. Анализ результатов терапии показал улучшение измененных биохимических показателей во всех подгруппах. При сравнительном анализе значений свободного ГП между контрольной подгруппой IA и подгруппами ПА и ПВ различия достигли статистической значимости ($p < 0,05$), а при сравнении с подгруппой IB статистически значимых отличий не было выявлено ($p > 0,05$). При сравнении значений свободного ГП между подгруппами ПА и ПВ различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Снижение концентрации свободного ГП в два и более раза свидетельствовало об уменьшении катаболизма в соединительной ткани, то есть косвенно отражало эффективность лечения [4].

Во всех подгруппах в результате проведенного лечения отмечено достоверное снижение содержания ММП-2 в 2–4 раза, увеличение ММП-9 в 3,5–4,5 раза, уменьшение

Таблица

Средние значения исследуемых показателей в сыворотке крови у девочек-подростков до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели		IA группа	IB группа	IIA группа	IIB группа
Свободный ГП, нг/мл	До лечения	121,6 $\pm$ 74,7	171,7 $\pm$ 47,5	241,3 $\pm$ 88,3	324,1 $\pm$ 93,6
	После лечения	61,1 $\pm$ 9,9 ¹	64,7 $\pm$ 4,1 ¹	78,7 $\pm$ 15,2 ^{1,2}	100,2 $\pm$ 38,8 ^{1,2}
ММП-2, нг/мл	До лечения	127,6 $\pm$ 77,6	282,2 $\pm$ 78,3	187,4 $\pm$ 85,9	188,1 $\pm$ 85,6
	После лечения	60,1 $\pm$ 9,9 ¹	64,8 $\pm$ 11,6 ¹	54,8 $\pm$ 16,4 ¹	50,6 $\pm$ 14,1 ¹
ММП-9, нг/мл	До лечения	162,8 $\pm$ 64,4	200,6 $\pm$ 63,1	156,8 $\pm$ 60,7	150,7 $\pm$ 68,9
	После лечения	625 $\pm$ 294,3 ¹	905,6 $\pm$ 83,0 ¹	706,9 $\pm$ 240,8 ¹	622,9 $\pm$ 287,2 ¹
ФНО- α , пг/мл	До лечения	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,5
	После лечения	0,9 $\pm$ 0,5 ¹	0,6 $\pm$ 0,1 ¹	0,7 $\pm$ 0,5 ¹	1,04 $\pm$ 0,6 ¹
Антикардиолипин IgG, Ед/мл (< 10)	До лечения	4,6 $\pm$ 1,3	3,6 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 1,2	3,02 $\pm$ 0,9
	После лечения	1,1 $\pm$ 0,1 ¹	0,9 $\pm$ 0,5 ¹	0,8 $\pm$ 0,4 ¹	1,01 $\pm$ 0,1 ¹

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ при сравнении обследуемых групп между собой; ² – $p < 0,05$ при сравнении обследуемых групп между собой и контролем.

ФНО- α в 1,2–2,5 раза, а антикардиолипиновых антител IgG в 3,0–4,5 раза. Достоверных различий этих показателей между подгруппами после лечения не выявлено (см. табл.).

Анализ результатов самооценки пациентками менструальной боли по опроснику MPQ показал положительную динамику через 3 месяца. У пациенток с ПД и ДСТ общий РИБ снизился до $15,0 \pm 2,3$, в группе без ДСТ – до $16,0 \pm 2,2$ ($p < 0,05$ в обеих группах по сравнению с исходными уровнями). Общий ЧВД уменьшился в группе с ДСТ до $8,0 \pm 1,5$ и $7,0 \pm 1,3$ в подгруппах IA и IB соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями).

Анализ собранных нами данных после проведенного курса лечения показал изменение структуры тяжести клинических проявлений у девочек-подростков. Если до лечения тяжелые формы встречались в 55% случаев в группе без ДСТ и в 64% случаев в группе с ДСТ, то после лечения – в 37 и 42% случаев в группах без ДСТ и с ДСТ соответственно. Большинство пациенток отметили снижение потребности в применении НПВС. Доля умеренной степени ПД возросла. Кроме того, в группах появились пациентки с легкой степенью ПД: в группе с ДСТ – $3,8 \pm 1,8\%$ и в группе без ДСТ – $11,2 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$).

После проспективного наблюдения девочек-подростков в течение года по данным самооценки менструальной боли и потребности в приеме НПВС мы собрали данные, отража-

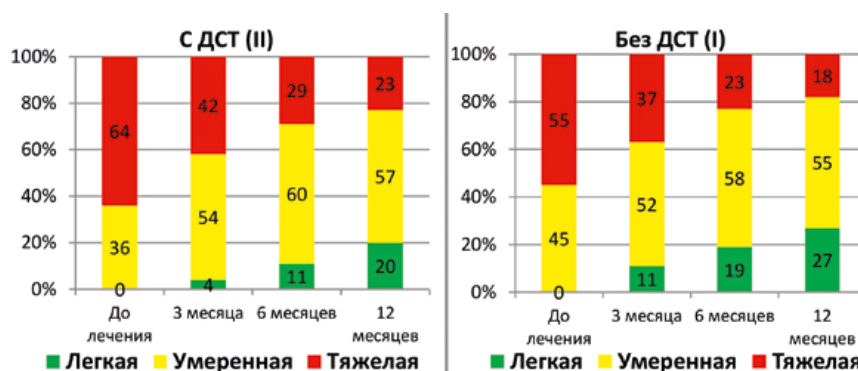


Рисунок 1. Данные проспективного наблюдения пациенток с ПД в течение 12 месяцев.

ющие течение ПД в обследуемых группах. Большинство пациенток отметили снижение потребности в применении НПВС независимо от схемы терапии, и продолжали прием витаминно-минерального комплекса кальция и витамина D в ежедневном режиме с перерывами на 2–3 месяца в течение года (см. рис.).

На фоне приема витаминно-минерального комплекса с кальцием и витамином D случаи тяжелой формы ПД в контрольной и основной группах снизились с $55,0 \pm 3,2$ до $18,0 \pm 2,2\%$ и с $64,3 \pm 5,5$ до $23,0 \pm 2,5\%$ соответственно; $p < 0,05$. Следовательно, длительное лечение с использованием НПВС и витаминно-минерального комплекса с кальцием и витамином D дает возможность перевести тяжелые формы ПД до умеренно выраженных и легких клинических проявлений. В результате снижается потребность в приеме НПВС и улучшается качество жизни девочек-подростков, страдающих ПД.

Обсуждение результатов исследования

Результаты нашего исследования в очередной раз подтверждают вклад ДСТ в утяжеление течения ПД, что обусловлено как патофизиологическими особенностями ДСТ, так и повышенной соматической отягощенностью данной категории пациенток, вызывающей истощение адаптивных резервов организма [4, 5]. Клинические данные согласуются с результатами лабораторных исследований.

Все исследования сыворотки крови были проведены в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла, когда в раневом ложе эндометрия интенсифицируются регенеративные процессы. Выявленные в этот период статистически значимые межгрупповые различия концентраций свободного ГП и тенденция к различиям уровней ММП-2, ММП-9 демонстрируют влияние патогенетических особенностей ДСТ на регенерацию эндометрия, увеличивающее интенсивность воспаления и усугубляющее эн-

дотелиальную дисфункцию. Свободный ГП сыворотки крови является биохимическим маркером распада коллагена, и в нашем исследовании он был в два раза выше у пациенток с ПД, имеющих признаки ДСТ, по сравнению с девушками без ДСТ.

В ряде зарубежных экспериментальных исследований отмечено, что увеличение ММП-2 происходит на самых ранних этапах регенерации, через 6–12 часов следует ее снижение, которое указывает на регулирование транскрипции. Также ММП-2 имеет ингибирующее действие в отношении воспаления: ее снижение приводит к вазодилатации и улучшает оксигенацию тканей [26]. Увеличение уровня ММП-2 в сыворотке крови наших пациенток может отражать ишемические нарушения и дисфункцию эндотелия при ПД, осложненной ДСТ, или представлять попытку компенсировать изменения, наблюдаемые при ДСТ.

Экспрессия ММП-9 начинается через 12 часов после повреждения и остается на высоких уровнях, обеспечивая пролиферацию и ангиогенез [26], необходимые в пролиферативную фазу менструального цикла. Низкие сывороточные концентрации ММП-9 связаны с аномальным развитием кровеносных сосудов. Таким образом, ПД можно рассматривать не только как заболевание, нарушающее качество жизни, но и как один из первых симптомов, указывающих на нарушение приспособительных компенсаторных реакций организма в ответ на воздействие повреждающих факторов, с развитием дезадаптации и различных патологических состояний со стороны органов и систем.

После терапии мы получили значительное снижение ММП-2 и увеличение ММП-9 ($p < 0,05$), что отражает улучшение регенерации эндометрия. На фоне терапии ПД отмечается существенное улучшение уровней указанных параметров, а также концентраций ФНО- α и аутоантител к кардиолипину в обеих исследуемых группах. Пациентки отмечали положительную динамику клинического течения ПД, то есть снижение доли тяжелых форм, уменьшение потребности в НПВС. Наши результаты

свидетельствуют об эффективности применения в схемах лечения девушек с ПД витаминно-минерального комплекса, содержащего кальций и витамин D, использование которого у некоторых больных приводило к уровню купирования боли, позволявшему полностью отказаться от НПВС. Это согласуется с данными других авторов [16, 20], представивших доказательства клинической эффективности комплексного применения кальция и витамина D при ПД. Основываясь на результатах собственных исследований, мы можем сделать вывод, что витаминно-минеральный комплекс кальция и витамина D воздействует на процессы коллагенообразования, снижая катаболизм соединительной ткани, улучшая тем самым тканевый ответ на менструацию и, следовательно, повышая адаптационный резерв организма.

Заключение

Наше исследование показало, что первичная дисменорея патогенетически связана с избыточной воспалительной реакцией и возникающей на этом фоне дисфункцией эндотелия. Определение ферментативной активности ММП-2 и ММП-9 может служить маркером этих патологических состояний и использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания или оценки эффективности терапии. Определение свободного ГП в сыворотке крови у пациенток с тяжелой формой ПД имеет важное значение с позиций ранней диагностики катаболизма коллагена и профилактики как нарушений репродуктивного здоровья, так и соматической патологии.

Пациенткам с первичной дисменореей, в том числе имеющим признаки ДСТ, целесообразно назначать НПВС и витаминно-минеральный комплекс, содержащий кальций и витамин D, для улучшения качества жизни, снижения медикаментозной нагрузки и профилактики репродуктивных нарушений в будущем.

Список литературы

1. Сибирская Е.В., Адамьян А.В., Колтунов И.Е., Коротова С.А., Полякова Е.И., Геворгян А.П., Пахомова П.И. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве. *Проблемы репродукции*. 2017; 6: 60–65.
2. Dawood M. Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006; 108 (2): 428–441.

3. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (7): CD001751.
4. Кадурина Т.И., Аббаскумова А.Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов. *Педиатрия*. 2013; 92 (4): 46–51.
5. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1.2): 137–209.
6. International Organization for the Study of Pain (IASP). Available at: www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576. Accessed 11th November 2014 and archived: www.webcitation.org/6U0Ks34QV.
7. Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. *Проблемы репродукции*. 2018; 24 (6): 32–38.
8. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatric Drugs*. 2008; 10 (1): 1–7.
9. Henriot P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012; 358 (2): 197–207.
10. Jones GT. Matrix metalloproteinases in biologic samples. *Adv Clin Chem*. 2014; 65: 199–219.
11. Malemud CJ. Matrix metalloproteinase in health and disease: an overview. *Front Biosci*. 2006; 11: 1696–1701.
12. Jana S, Chatterjee K, Ray AK, DasMahapatra P, Swarnakar S. Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity by COX-2, PGE2-pAKT Axis Promotes Angiogenesis in Endometriosis. *PLoS ONE*. 2016; 11 (10): e0163540.
13. Szymanowski K, Mikotajczyk M, Wirstlein P, Dera-Szymanowska A. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23 (4): 649–653.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харидой; о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013: 693.
15. Wang T, Gu Q, Zhao J et al. Calcium alginate enhances wound healing by up-regulating the ratio of collagen types I/III in diabetic rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (6): 6636–6645.
16. Mohammad-Alizadeh S, Mirghafourvand M, Nezamivand-Chegini S, Javadzadeh Y. Calcium With and Without Magnesium for Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Int J Women's Health Reprod Sci*. 2017; 5 (4): 332–338.
17. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Effati-Daryani F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*. 2017; 18: 3–13.
18. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4 (2): 80–90.
19. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник для вузов. 7-е изд. СПб.: «Литер»; 2012.
20. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34 (8): 659–663.
21. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology*. 2009; 19 (7): 468–483.
22. Liu X, Nelson A, Farid M, et al. Vitamin D modulates PGE2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50: 40–50.
23. Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril*. 2011; 95: 247–253.
24. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 2 (5): 528–531.
25. Батурин А.К., Оглобин Н.А., Волкова А.Ю. Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации. *Вопросы детской диетологии*. 2006; 4 (5): 12–16.
26. Murawala H, Patel S, Ranadive I, Desai I, Balakrishnan S. Variation in expression and activity pattern of mmp2 and mmp9 on different time scales in the regenerating caudal fin of *Poecilia latipinna*. *J Fish Biol*. 2018; 92 (5): 1604–1619.

Для цитирования: Геворгян А.П., Адамьян А.В., Арсланян К.Н., Иванова Г.И. Эффективность применения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D, в лечении первичной дисменореи у девочек-подростков. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-49-54>

For citation: Gevorgyan A.P., Adamyan L.V., Arslanyan K.N., Ivanova G.I. Effectiveness of combined drug containing calcium and vitamin D in treatment of primary dysmenorrhea in adolescent girls. *Medical alphabet*. 2020; (4): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-49-54>

