

Преимущество применения препаратов, содержащих *Agnus castus*, в практике врача-гинеколога женской консультации при нарушениях менструального цикла

Т.Н. Ищенко, И.С. Клапишевская, Е.В. Кубасова

Женская консультация городской больницы № 3, г. Мариуполь

Все отклонения от нормального менструального цикла являются нарушениями менструального цикла. Причиной нарушения менструальной функции могут послужить: психические потрясения и хронический стресс, психические и неврологические заболевания, авитаминозы, ожирение, профессиональные вредности, инфекционные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой и кроветворной систем, заболевания печени, гинекологические операции, травма мочеполовых путей, нарушение полового созревания, гормональная перестройка в климактерический период, а также генетические заболевания. Приведенные факторы могут оказывать изолированное или сочетанное влияние, поэтому не всегда удается выяснить основную причину.

Проблемы патогенеза, диагностики и лечения эндокринных нарушений в гинекологии остаются актуальными. Несмотря на достижения последних лет в раскрытии молекулярных и клеточных механизмов процесса овуляции в структуре заболеваемости в гинекологической эндокринологии продолжают преобладать нарушения функции яичников вторичного характера, обусловленные дискоординацией работы гипоталамо-гипофизарной системы.

Механизм формирования гиперпролактинемии (ГПРЛ) – нарушение реализации связей в системе гипоталамус–гипофиз–яичники, а причинами ее являются повреждение на различных уровнях репродуктивной системы и нарушение функции других эндокринных желез. Наиболее распространенной формой овариальной недостаточности, выявленной у каждой третьей пациентки с ановуляцией, является нормогонадотропная (уровень гонадотропинов не выходит за пределы физиологических популяционных колебаний).

Повышение уровня пролактина (ПРЛ) связано со стрессовыми ситуациями, нарушениями функции щитовидной железы и яичников. ГПРЛ характерна для женщин, живущих в крупных городах и занимающихся интеллектуальным трудом, находящихся в условиях хронического стресса. Усугубляет эту ситуацию крайне неблагоприятная экологическая обстановка в нашем регионе.

Данные механизмы формирования патогенетической цепи обуславливают применение соответствующих методов лечения, включающих седативные препараты, йодотерапию и т.п. Наиболее эффективной оказывается терапия, направленная на регуляцию уровня пролактина. Однако грубое вмешательство в гормональную систему синтетическими ингибиторами ПРЛ в большинстве случаев нежелательно, а значительная часть гомеопатических и нестандартизованных растительных препаратов – не имеют доказанного пролактинингибирующего эффекта. Удачной находкой в этом смысле является немецкий растительный препарат Циклодинон. Многолетний успешный опыт применения препарата Циклодинон («Бионорика», Германия), многочисленные преклинические и клинические исследования продемонстрировали его эффективность при лечении предменструального синдрома и нарушений менструального цикла, вызванных недостаточностью лютеиновой фазы на фоне латентной ГПРЛ, что обусловлено действием входящих в его состав компо-

нентов. Действующее вещество Циклодинона – специальный экстракт *Agnus castus* (AC) BNO 1095 – со стандартизованным содержанием специфических дитерпенов, обладающих тропностью к допаминным рецепторам нейронов гипоталамуса, регулирующих синтез ПРЛ в гипофизе. В ходе экспериментов установлено, что данные дитерпены, обладая высоким сродством к D₂-допаминным рецепторам, ингибируют высвобождение ПРЛ из культуры пролактотрофных клеток гипофиза. Данное воздействие приводит к нормализации ритмической секреции гонадотропных гормонов гипофиза, устранению эстроген-прогестеронового дисбаланса и нормализации менструального цикла.

Все изложенное выше послужило основанием для использования стандартизованного фитонирингового препарата Циклодинон («Бионорика», Германия) у пациенток с различными нарушениями менструального цикла, обусловленными относительной ГПРЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное динамическое клинико-лабораторное обследование и терапия 190 женщин в возрасте от 20 до 42 лет с нарушениями менструального цикла различного характера, обусловленными относительной ГПРЛ. Все пациентки предъявляли жалобы следующего характера: изменения ритма менструаций по типу олигоменореи (задержка начала от 5 до 14 дней) – у 190 женщин, скудные менструации – у 65 пациенток, альгодисменоррея наблюдалась у 78, психоэмоциональные и вегетососудистые расстройства – у 54, предменструальная боль и нагрубание грудных желез – у 94, отсутствие беременности от 2 до 4,2 года – у 7 человек.

На первом этапе обследования изучали жалобы и анамнез заболевания, проводили исследование с использованием современных клинико-инструментальных и лабораторных методов: определяли тип телосложения, морфограмму (по DecourtetDoumic), массо-ростовой индекс (индекс массы тела – ИМТ) по Кетле и тип ожирения по классификации Международной группы экспертов по ожирению (International Obesity Task Force – IOTF, 1995), гирсутное число (по FerrimanetGallway), состояние грудных желез (по Таннеру), включающее также УЗИ и маммографию. К методам клинического обследования относили: исследование глазного дна и полей зрения, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ЭЭГ, ЭКГ.

Оценку состояния органов репродуктивной системы проводили на основании данных бимануального гинекологического исследования, УЗИ органов малого таза, данных гистологического исследования слизистой оболочки шейки матки и показателей лабораторных исследований.

Гормональные исследования включали определение в крови базальных уровней ПРЛ, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, половых стероидов – эстрадиола (Э2), прогестерона (П), ПРЛ, тестостерона (Т). Уровень гормонов определялся на 5–7-й день менструального цикла (МЦ) (естественного или индуцированного) и дважды с 7–10-дневным интервалом независимо от фазы МЦ

при аменорее, а уровень прогестерона определяли также на 21–23-й день МЦ при регулярном ритме месячных и олигоопсоменорее, а также в индуцированных циклах.

Все пациентки принимали препарат Циклодинон («Бионорика», Германия) в стандартных дозах в качестве базисной терапии на протяжении 3 мес.

В комплексную терапию также были включены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), поливитамины, свечи с дистриптазой и НПВС, анксиолитические седативные средства по показаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного обследования нами были выделены различные формы нарушений гормонального зеркала в сочетании с ГПРЛ, которые сопровождались следующими клиническими вариантами: дефицитом массы тела (ДМТ) – (32); избыточной массой тела (ИЗМТ) – (93); ГПРЛ – (183) (функциональной – у 54); первичным гипотиреозом (ПГ) – (32); яичниковой гиперандрогенией (ЯГА) – (167); надпочечниковой гиперандрогенией (НГА) – (76); первично-овариальной недостаточностью (ПОН) – (47); хроническим неспецифическим сальпингоофоритом (ХНСО) – (117); генитальным эндометриозом (ГЭ) – (43).

Все пациентки были в возрасте от 20 до 42 лет. Общими для всех были жалобы на нарушения МЦ. Превалировали нарушения МЦ по типу гипоменструального синдрома (аменорея первичная и вторичная, опсоолигоменорея) (у 64,7%). У 21,7% при клинически сохраненном МЦ при УЗИ-мониторинге по данным тестов функциональной диагностики (ТФД) и гистологического исследования эндометрия установлены ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ). Как показали результаты наших исследований, базальный уровень гонадотропинов у обследованных широко варьировал, не выходя за пределы физиологических колебаний.

По сравнению со средними показателями снижены уровни ФСГ и ЛГ у больных с ДМТ и функциональной ГПРЛ; у пациенток с НГА и ПОН выявлено изолированное снижение уровня ФСГ ($4,3 \pm 0,4$; $5,0 \pm 0,17$ мЕД/мл); сочетание сниженного уровня ФСГ при повышенном уровне ЛГ (что формирует индекс ЛГ/ФСГ > 2,5) установлено в случаях овариальной гиперандрогении и в группе больных с ИЗМТ. Во всех случаях выявлено изменение параметров импульсной секреции гонадотропинов и ПРЛ. В 83,6% случаев выявлена гипопрогестеронемия (при базовых значениях от $0,12 \pm 0,06$ до $0,86 \pm 0,02$ нг/мл, норма $0,90 \pm 0,16$ нг/мл). Содержание Э2 и ПР в крови достоверно коррелировало между собой. Проведенное нами сравнительное изучение клинической картины и данных динамического эхографического обследования позволило обозначить клинико-эхографические параллели у обследуемых больных. Наши наблюдения показали зависимость размеров матки и пролиферативной трансформации эндометрия от уровня Э2, а также длительности прогестероновой недостаточности. Это отражалось в первую очередь на переднезаднем размере матки. У всех пациенток, даже при сохраненном МЦ при эхографическом мониторинге фазовой гормонзависимой трансформации эндометрия были установлены фазовое несоответствие или признаки патологической пролиферативной трансформации. Более чем у половины женщин с аменореей или олигоопсоменореей были выявлены эхографические признаки патологической пролиферативной трансформации эндометрия с характерным для фазы пролиферации двух- или трехслойным строением на протяжении всего периода мониторинга.

При изучении морфоструктуры яичников в процессе УЗ-мониторинга при всем разнообразии эхографических параметров у больных нами были констатированы характерные структурные изменения, манифестировавшие как: снижение детали-

зации структур фолликулярного аппарата – выявлено в 54,6% случаев у больных с ГПРЛ, диффузная потеря структурности – в 43,7% случаев, гиперплазия стромы с равномерным уплотнением – характерна для 71,9%, мелкокистозная дегенерация незрелых фолликулов отмечается у 53,4% больных, мультифолликулярные яичники – в 48,1% случаев.

При анализе менструальной функции было выявлено, что средняя продолжительность цикла составила $40,3 \pm 5,6$ дня, длительность менструации от 4 до 6 дней.

У женщин на фоне приема Agnus Castus (Циклодинон, «Бионорика», Германия) по вышеописанной схеме наступало восстановление ритма менструаций на 4–5-й неделе приема – у 21,7% пациенток, на 6–12-й неделе приема – у 72,5% женщин, у 5,8% – ритм восстанавливался при сроке приема более 12 нед.

Восстановление характера менструаций на 6–12-й неделе приема препарата происходило у 45,3% пациенток, еще 54,7% отмечали улучшение после 12 нед приема.

У 86,9% женщин с сопутствующей мастодинией, улучшение происходило уже к следующему МЦ в виде уменьшения явлений мастодинии. Через 2 мес лечения Циклодиноном положительную динамику отмечали уже 92% пациенток.

При оценке гормонального статуса отмечалась нормализация средних конечных показателей уровня ПРЛ, как в раннюю фолликулярную, так и в лютеиновую фазу цикла, соответственно до 421,5 и до 501,4 мМЕ/л соответственно. Нормализация уровня ПРЛ была отмечена у 188 женщин, что составляет 98,9%. Следствием нормализации гормонального зеркала на фоне приема Agnus Castus (Циклодинон, «Бионорика», Германия) является повышение циклической секреции П в лютеиновую фазу цикла, что способствовало нормализации ритма и характера менструаций. В целом, положительный эффект к концу 3-месячного срока терапии отметили 93,8% пациенток. Из них полная ликвидация нарушений МЦ наблюдалась у 76% пациенток.

Необходимо отметить, что прием Agnus Castus (Циклодинон, «Бионорика», Германия) сопровождался хорошей переносимостью препарата и большинство пациенток (92,3%) отмечали улучшение эмоционального статуса, стабилизацию вегетативных реакций со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Побочных эффектов при проведении курса лечения препаратом в течение 3 мес выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного клинико-гормонального и эхографического исследования (выявленные изменения функции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы) позволили подтвердить принципы патогенетической терапии умеренной пролактинемии.
2. Эффективность Agnus Castus (Циклодинон, «Бионорика», Германия) при умеренно повышенной секреции пролактина подтверждает его механизм действия на уровне допаминергических рецепторов и ингибирование высвобождения пролактина из пролактотрофных клеток гипофиза.
3. Пролактинингибирующий эффект Agnus Castus при относительной функциональной гиперпролактинемии (уровень пролактина до 600–800 мМЕ/л) достигает 98,9%. Препарат незаменим в практике врача-гинеколога женской консультации в данных клинических ситуациях.
4. Следствием нормализации гормонального зеркала на фоне приема Agnus Castus является повышение циклической секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма и характера менструаций.
5. Прием Agnus Castus позволил улучшить качество жизни пациенток, их эмоциональный статус.
6. Переносимость препарата Agnus Castus может характеризоваться как хорошая и очень хорошая, побочных эффектов при проведении курса лечения препаратом в течение 3 мес выявлено не было.