

Клинический опыт негормональной коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста

Т.Р. Стрельцова, Н.Р. Симонова

Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины

Цель исследования: изучение клинической эффективности двух схем применения монокомпонентного растительного препарата Циклодинон® у женщин репродуктивного возраста с жалобами на нарушения менструального цикла различного характера с диагностированной латентной гиперпролактинемией и недостаточностью второй фазы менструального цикла на основании результатов клинического и гормонального исследований.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациенток 25–38 лет, страдающих ПМС. Основная группа (n=30) получала Циклодинон® по возрастающей схеме: с 1-го по 14-й день менструального цикла – 40 капель 1 раз в день; с 15-го дня до конца цикла – 40 капель 2 раза в день. Контрольная группа (n=30) – по 40 капель 1 раз в день до окончания цикла в течение трех менструальных циклов.

Результаты. Через 3 мес в основной группе наблюдалось более значительное снижение уровня пролактина (с 28,3 до 18,4 нг/мл) по сравнению с контролем (с 27,8 до 23,1 нг/мл). Повышение продукции прогестерона и эстрадиола также более существенно отмечалось в основной группе. Динамика нормализации продолжительности менструального цикла и объема кровопотери была также более существенной в основной группе и составила 93,3%.

Заключение. Применение по возрастающей схеме лечения Циклодиноном у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы на фоне гиперпролактинемии имеет преимущества перед использованием стандартной непрерывной схемы в отношении более скорой нормализации гормонального гомеостаза, длительности менструального цикла и объема кровопотери.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия, нарушение менструального цикла, Циклодинон®.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) – это состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы до 12 дней и менее и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня. НЛФ также характеризуется как отложенное по времени или нарушенное секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона желтым телом (в норме желтое тело продуцирует до 25 мг прогестерона в сутки).

Прогестерон является ключевым фактором развития рецептивности эндометрия. Под его влиянием на протяжении менструального цикла происходят ряд немаловажных процессов: блокада роста новых фолликулов, секреторная трансформация эндометрия, формирование «окна имплантации», уменьшение порога возбудимости миометрии, поддержание тонуса гладкомышечных волокон шейки матки, снижение уровня простагландинов.

Как правило, НЛФ является конечным следствием взаимодействия множества предрасполагающих факторов и причин.

Этиопатогенетические варианты недостаточности второй фазы менструального цикла можно разделить на такие подгруппы:

- ❖ Физиологическая (первичная):
 - возраст >35 и <18 лет,
 - чрезмерные физические нагрузки,
 - у здоровых женщин репродуктивного возраста не более 2–3 циклов в год;
- ❖ Патологическая (вторичная) «на фоне пяти «Г»»:
 - гиперпролактинемия;
 - гипотиреоза;
 - гиповитаминоза D₃;
 - гиперандрогении (овуляторная форма поликистоза яичников);
 - гипергонадотропной овариальной дисфункции (воспалительные заболевания половых органов) [1, 2].

При отсутствии коррекции НЛФ может развиваться разнообразная патология: аномальные маточные кровотечения, синдром лютеинизации не овулировавшего фолликула (LUF-синдром), гиперпластические процессы эндометрия, невынашивание беременности, бесплодие. По разным данным, НЛФ наблюдается у 40–80% женщин с бесплодием.

Для установления диагноза НЛФ наиболее часто используются:

- 2–3-кратное определение уровней прогестерона в среднюю лютеиновую фазу менструального цикла;
- соотношение уровней прогестерона в 1-ю и 2-ю фазы менструального цикла (должно превышать в 10 раз);
- соотношение прогестерона и эстрадиола в среднюю лютеиновую фазу цикла;
- разница базальной температуры (разница между самым низким значением в 1-ю фазу и самым высоким во 2-ю должна составлять > 0,4 °C); чаще рассматривается как свидетельство овуляции;
- исследование реологических свойств цервикальной слизи.

Основные признаки НЛФ при доплерометрическом исследовании:

- 1) в фолликулярную фазу: высокий индекс резистентности накануне овуляции (0,52–0,56), недостаточное повышение скорости кровотока в стенке преовуляторного фолликула (<12 см/с);
 - 2) в лютеиновую фазу: высокий индекс резистентности в среднюю лютеиновую фазу (0,56–0,60); недостаточная васкуляризация желтого тела (<60% окружности) [3, 4].
- Особенности кровотока в артериях матки при НЛФ: повышение индекса пульсации и индекса резистентности во всех ветвях маточных артерий; ослабление или отсутствие кровотока в спиральных артериях.

Для эндометрия при НЛФ характерны следующие морфологические особенности: гетерогенность изменений поверхностного маточного эпителия, железистого аппарата (отсутствие секреции и сужение просвета желез), стромально-сосудистого компонента (недоразвитость «клубочков», отсутствие спиральных сосудов).

На фоне морфологических изменений в эндометрии наблюдаются определенные иммуно-гистохимические расстройства: дисбаланс рецепторной активности эндометрия

(неравномерность экспрессии эстрогенных и прогестероновых рецепторов на фоне выраженной недостаточности рецепторов к прогестерону в железах и строме); увеличение количества и диффузное распространение в строме и железах ангиогенных факторов.

В условиях современной жизни постоянно увеличивается количество женщин, находящихся в состоянии хронического стресса. В процессе синдрома адаптации репродуктивная система не принимает непосредственного участия. Поэтому для обеспечения достаточным кровотоком и энергией жизненно важных органов ее функция блокируется. В настоящее время на новый уровень в лечении нарушений менструального цикла и предменструального синдрома (ПМС) выходит фитотерапия.

Мягкое действие на гормональный фон и, в то же время, эффективность многих лекарственных растений, доказанная в ходе рандомизированных исследований, делают ее особо привлекательной в качестве стартовой терапии данной патологии. Одним из таких лекарственных средств является растительный препарат Циклодинон, содержащий специальный экстракт ВНО 1095, стандартизированный по содержанию циклических дитерпенов из плодов витекса священного. Для данного экстракта доказано выраженное пролактинингибирующее действие, повышение продукции прогестерона [5, 6, 7] и снижение уровня предменструальных дисфорических нарушений, сопоставимое с флуоксотином [8].

Цель исследования: изучение клинической эффективности двух схем применения монокомпонентного растительного препарата Циклодинон® у женщин репродуктивного возраста с жалобами на нарушения менструального цикла различного характера с диагностированной латентной гиперпролактинемией и недостаточностью второй фазы менструального цикла на основании результатов клинического и гормонального исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 женщин с ПМС в возрасте от 25 до 38 лет (средний возраст – 34±2,1 года) с жалобами на нарушения менструального цикла по типу гипоменореи (менструальные кровотечения с кровопотерей менее 50 мл, клинически проявляющиеся скудной мазней) и олигоменореи (длительность менструального цикла составляла 35–90 дней), диагностированной латентной гиперпролактинемией и недостаточностью второй фазы менструального цикла. В зависимости от схемы лечения пациенты были распределены на две равные группы по 30 человек.

В основную группу вошли 30 женщин, которые получали в качестве терапии для регулирования гиперпролактинемии негормональный монокомпонентный препарат – Циклодинон®, содержащий высокую дозу специального экстракта прутняка (*Agnus-Castus*), по возрастающей схеме – с первого по четырнадцатый день менструального цикла по 40 капель Циклодинона один раз в день и с пятнадцатого дня до окончания цикла по 40 капель два раза в день на протяжении 6 мес.

В группу контроля включены 30 женщин возрастной группы от 25 до 38 лет (средний возраст – 32,5±2,5 года), у которых показатели пролактина также превышали пределы

физиологической нормы в соответствии с фазами менструального цикла до 20%, с аналогичными жалобами, но назначение Циклодинона было по стандартной схеме – 40 капель препарата ежедневно один раз в день на протяжении 6 мес.

Для исключения опухолевого генеза гиперпролактинемии всем пациенткам проводили МРТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении исследования наряду с общеклиническим обследованием, включающим подробное изучение анамнеза, особенностей менструального цикла, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр, также проводили оценку гормонального статуса путем исследования сывороточных концентраций пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), прогестерона (Р) (таблица). Все обследованные женщины обеих групп не имели выраженных метаболических расстройств, о чем свидетельствует нормальный показатель индекса массы тела ($20 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$).

Уровень ПРЛ до лечения у пациенток обеих групп превышал верхний предел физиологической нормы не более чем на 20% – контроль проводили в раннюю фолликулярную и в лютеиновую фазы цикла, достоверных различий в содержании средних исходных уровней ПРЛ у обследованных основной и контрольной групп выявлено не было ($p > 0,05$). Исходный уровень Р в лютеиновую фазу также был ниже уровня, необходимого для репродуктивного возраста, что свидетельствует о недостаточности функции желтого тела. После шестимесячного приема препарата был проведен сравнительный скрининг показателей гормонов. Концентрация ПРЛ в основной группе после лечения не превышала физиологические показатели у 27 пациенток, что составляет 90%. В контрольной группе нормализация показателей ПРЛ наблюдалась у 15 пациенток – это 50%.

Показатель Е2 в поздней стадии фазы пролиферации соответствовал преовуляторному подъему у 24 пациенток основной группы, что составляет 80%, и у 12 пациенток контрольной группы, что составляет 40%.

Концентрация Р нормализовалась и достигла уровня, возможного для имплантации, у 27 (90%) женщин основной группы без дополнительного использования препаратов прогестеронового ряда. У обследуемых в контрольной группе также отмечались улучшения показателей Р, но только у 14 пациенток, что составило 46,7%.

Менструальный цикл нормализовался у 28 (93,3%) пациенток основной группы и составил в конце лечения 28–35 дней. Абсолютно все пациентки (30 человек) отмечали нормализацию объема (50–150 мл) и длительности менструальных кровянистых выделений (4–7 дней).

В контрольной группе через 6 мес приема Циклодинона по стандартной схеме длительность менструального цикла нормализовалась у 14 (46,7%) пациенток и составила 28–35 дней, 15 (50%) женщин отметили укорочение менструального цикла по сравнению с исходным до 36–45 дней. О нормализации объема (50–150 мл) и длительности менструальных кровянистых выделений (4–7 дней) проинформиро-

Показатели гормонального статуса пациенток обследуемых групп до и после лечения

| Гормон | Основная группа, n=30 | Основная группа, n=30 | Группа контроля, n=30 | Группа контроля, n=30 |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Пролактин, нг/мл | 28,3±0,5 | 18,4±0,7 | 27,8±0,7 | 23,1±0,4 |
| Прогестерон, нг/мл | 4,7±1,3 | 11,7±0,7 | 4,2±1,2 | 9,8±1,2 |
| Эстрадиол, пг/мл | 74,7±1,8 | 186,7±1,3 | 82,1±1,4 | 144±1,9 |

вали 29 человек. Одна пациентка не отметила изменений в длительности менструального цикла и характере менструальных выделений.

Выводы

Повышенный уровень пролактина способствует угнетению второй фазы менструального цикла, что, в свою очередь, приводит к относительному дефициту прогестерона и формированию недостаточности лютеиновой фазы. Специальный экстракт прутняка (*Agnus-Castus*) BNO 1095 (Циклодинон®) имеет высокую биологическую активность и способствует снижению уровня пролактина, нормализации

менструального цикла и характера менструальных кровянистых выделений. Учитывая клинические данные, полученные при исследовании, мы можем рекомендовать использование препарата Циклодинон® по схеме: 40 капель в сутки однократно с первого по четырнадцатый день менструального цикла и с пятнадцатого дня до окончания цикла – по 40 капель два раза в день на протяжении 6 мес. Это позволяет достаточно эффективно не только нормализовать менструальный цикл и снизить уровень пролактина, но и достичь оптимальных показателей прогестерона и откорректировать недостаточность лютеиновой фазы и ее последствия без дополнительного использования препаратов прогестеронового ряда.

Клінічний досвід негормональної корекції недостаточності лютеїнової фази у жінок репродуктивного віку

Т.Р. Стрельцова, Н.Р. Симонова

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності двох схем застосування монокомпонентного рослинного препарату Циклодинон® у жінок репродуктивного віку зі скаргами на порушення менструального циклу різного характеру з діагностованою латентною гіперпролактинемією і недостатністю другої фази менструального циклу на підставі результатів клінічного і гормонального досліджень.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 60 пацієнок 25–38 років, які страждають на ПМС. Основна група (n=30) отримувала Циклодинон® за зростаючою схемою: з 1-го до 14-го дня менструального циклу – 40 крапель / 1 раз на день з 15-го дня до кінця циклу – 40 крапель 2 рази на день. Контрольна група (n=30) – по 40 крапель 1 раз на день до закінчення циклу протягом трьох менструальних циклів.

Результати. Через 3 міс в основній групі спостерігалася більш значне зниження рівня пролактину (з 28,3 до 18,4 нг/мл) порівняно з контролем (з 27,8 до 23,1 нг/мл). Підвищення продукції прогестерону і естрадіолу також більш часто спостерігалася в основній групі. Динаміка нормалізації тривалості менструального циклу і обсягу крововтрати була також більш суттєвою в основній групі і становила 93,3%. **Заключення.** Застосування за зростаючою схемою лікування Циклодиноном у жінок з недостатністю лютеїнової фази на тлі гіперпролактинемії має переваги перед використанням стандартної безперервної схеми щодо більш швидкої нормалізації гормонального гомеостазу, тривалості менструального циклу і обсягу крововтрати.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, гіперпролактинемія, порушення менструального циклу, Циклодинон®.

Clinical experience of non-hormonal correction of the luteal phase deficiency in women of reproductive age

T.R. Streltsova, N.R. Simonov

The objective: to study the clinical efficacy of two schemes of using the monocomponent herbal preparation Cyclodynon® in women of reproductive age with complaints of various menstrual cycle disorders diagnosed with latent hyperprolactinemia and second phase failure of the menstrual cycle based on the results of clinical and hormonal studies.

Materials and methods. The study included 60 patients aged 25–38 years suffering from PMS. The main group (n = 30) received Cyclodynon® in an ascending pattern: from 1 to the 14th day of the menstrual cycle – 40 drops 1 time a day and from the 15th day to the end of the cycle – 40 drops 2 times a day. The control group (n = 30) – 40 drops 1 time per day until the end of the cycle for three menstrual cycles.

Results. After 3 months in the main group there was a more significant decrease in the level of prolactin (from 28.3 to 18.4 ng / ml) as compared with the control (from 27.8 to 23.1 ng / ml). Increased progesterone and estradiol production was also more significantly observed in the main group. The dynamics of normalization of the duration of the menstrual cycle and the volume of blood loss was also more significant in the main group and amounted to 93.3%.

Conclusion. The use of an increasing treatment regimen with Cyclodynon® in women with a luteal phase deficiency on the background of hyperprolactinemia has advantages over the use of a standard continuous regimen with respect to a more rapid normalization of hormonal homeostasis, the duration of the menstrual cycle and blood loss.

Key words: luteal phase deficiency, hyperprolactinemia, menstrual disorders, Cyclodynon®.

Сведения об авторах

Стрельцова Татьяна Романовна – Кафедра акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии, 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (067) 630-83-37

Симонова Наталья Романовна – Кафедра акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии, 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (050) 340-15-28. E-mail: Nat08nic@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова Н.В. Предменструальный синдром: биологические и психосоциальные предикторы патогенеза, клиника, обоснование комплексной терапии: Дисс. ... д-ра мед. Наук. – 2011. – 372 с.
2. Management of premenstrual syndrome. Green-top Guideline No. 48, BJOG, 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.14260. November 2016, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE.
3. Трансвагінальна доплерографія при ендокринному безплідді / Р.Я. Абдуллаев, В.В. Грабар, О.В. Грищенко та ін./ Навч. посіб. – Харків: Нове слово, 2008. – 64 с.
4. Абдуллаев Р.Я., Головки Т.С. Ультрасонография. – Харьков: Нове слово, 2009. – С. 180.
5. Демина Т.Н., Голшодера И.Ю. Недостаточность лютеиновой фазы:

- новые подходы к лечению старых проблем // Здоровье женщины. – 2004. –34 (20). – С. 63–69.
6. Витекс священный (*Vitex agnus-castus*). Фармакология и клинические показания/ W. Wuttke, H. Jarry, V. Christoffel, B. Spengler, D. Seidlova-Wuttke // 3 турботою про жінку. – Октябрь 2014. – № 7 (55).
 7. Опыт применения препарата Циклодинон при гиперпролактинемии, НМЦ и СПКЯ в условиях женской консультации /Ю.В. Юдина //Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70).
 8. Сравнение Флуоксетина и экстракта *Vitex agnus castus* при лечении предменструальных дисфорических нарушений / Murad Atmaca, Selahattin Kumru и Erhan Tezcan // Здоровье женщины. – 2011. – № 7 (63).

- немии, НМЦ и СПКЯ в условиях женской консультации /Ю.В. Юдина //Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70).
8. Сравнение Флуоксетина и экстракта *Vitex agnus castus* при лечении предменструальных дисфорических нарушений / Murad Atmaca, Selahattin Kumru и Erhan Tezcan // Здоровье женщины. – 2011. – № 7 (63).

Статья поступила в редакцию 29.05.2019