

Клиническая оценка негормональной монотерапии при нарушениях менструальной функции

Н.М.Подзолкова, Т.Н.Полева, О.Л.Глазкова, Л.Г.Созаева

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

В статье представлены данные о механизмах нарушения менструальной функции у женщин с умеренной гиперпролактинемией и хроническим нарушением околосуточного биоритма в связи с профессиональной деятельностью, показано как десинхронизация и стресс реализуют свое негативное действие через нарушение секреции пролактина. На основании результатов исследования авторам удалось обосновать и доказать эффективность терапии Циклодиноном при лечении женщин, у которых одним из этиопатогенетических факторов дисфункции яичников является десинхронизация.

Ключевые слова: дисфункция яичников, гиперпролактинемия, десинхронизация

A clinical evaluation of nonhormonal monotherapy in disorders of the menstrual function

N.M.Podzolkova, T.N.Poletova, O.L.Glazkova, L.G.Sozaveva

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

The article presents evidence about the mechanisms of disorders of the menstrual function in women with moderate hyperprolactinemia and chronic disorders of circadian biorhythms due to professional activities and shows how desynchronization and stress exert their negative impact through impaired prolactin secretion. Based on the results of the study the authors substantiate and prove the efficacy of Cyclo-dynon therapy in treatment of women, in whom desynchronization is one of the etiopathogenetic factors of ovarian dysfunction.

Key words: ovarian dysfunction, hyperprolactinemia, desynchronization

Нарушения менструальной функции занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, в связи с чем разработка рациональных терапевтических подходов является актуальной. Причины дисфункции яичников разнообразны. Нередко приходится констатировать, что у обследуемой женщины нарушение менструального цикла имеет полиэтиологический характер, и в силу этого назначение одного синтетического лекарственного средства далеко не всегда приводит к желаемым результатам. В подобных случаях можно лишь предположить роль определенных факторов в развитии дисфункции яичников у конкретной пациентки, а выбор метода коррекции особенно сложен. Несомненно, именно в таких ситуациях негормональные лечебные воздействия являются предпочтительными. Часто в основе дисфункции репродуктивной сферы лежат условия жизни, например, нарушение биологических ритмов может стать пусковым фактором развития дисфункции яичников [1, 5]. Нарушение био-

логических ритмов проявляется состоянием десинхронизации [4]. Наиболее распространенным является нарушение биоритмов в связи с профессиональной деятельностью.

Очевидно, что биоритмологические нарушения не могут не сказаться на секреции гормонов, участвующих в регуляции репродуктивной системы [2]. Хорошо известно, что выработка гонадолиберина, ЛГ и ФСГ до некоторой степени зависима от времени суток: это особенно заметно в периоде полового созревания (ночные пики секреции гонадотропинов – околосуточный ритм), в дальнейшем эта зависимость становится менее выраженной [1]. Среди гормонов коры надпочечников, имеющих самое непосредственное отношение к регуляции репродуктивной системы, отчетливые околосуточные колебания ритма секреции свойственны 17-гидроксипрогестерону, дегидроэпиандростерону, кортизолу. Пролактин – гормон, ответственный за регуляцию многих процессов в половой сфере, вырабатывается также неравномерно в течение суток (ночные пики секреции). Его продукция весьма подвержена изменениям под воздействием факторов внешней среды, причем нарушения выработки практически всегда имеют место при десинхронизации [2].

Хотя не исключены другие причины, можно предположить, что у значительного числа женщин с десинхронизацией нарушения менструального цикла в основном связаны с

Для корреспонденции:

Подзолкова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 123836, Москва, ул. Баррикадная, 2/1
Телефон: (495) 140-5567

Статья поступила 09.02.2009 г., принята к печати 05.05.2009 г.

нарушениями метаболизма пролактина. В связи с этим назначение препарата Циклодинон в качестве терапевтической альтернативы этому контингенту женщин, по нашему мнению, является обоснованным.

Циклодинон («Бионорика АГ», Германия) является растительным лекарственным препаратом. Это монокомпонентный препарат, изготавливаемый из лекарственного растения *Agnus castus* (Авраамово Дерево, Прутняк). К его основным свойствам относят действие на D2-рецепторы гипоталамуса, что приводит к снижению секреции пролактина в тех случаях, когда его концентрация в крови повышена до супрафизиологического уровня. Под действием Циклодинона умеренно повышенная концентрация пролактина нормализуется, но не опускается ниже нормальных показателей. Показаниями к назначению Циклодинона являются: нарушения менструального цикла (связанные с недостаточностью второй фазы цикла), мастодиния и предменструальный синдром.

Цель исследования – оценка эффективности Циклодинона у женщин с менструально-овариальной дисфункцией, умеренной гиперпролактинемией и хроническим нарушением околосуточного биоритма в связи с профессиональной деятельностью.

Пациенты и методы

В исследование были включены 30 женщин в возрасте от 20 до 40 лет ($29,1 \pm 3,5$ лет) с нарушениями менструальной функции, работающие врачами, медицинскими сестрами и техническим персоналом больниц с 7 и более суточными дежурствами в месяц. Критериями включения в исследование были:

- отсутствие клинических и лабораторных признаков гиперандрогении, гиперкортизолизма, гипотиреоза, а также метаболического синдрома;
- анамнестические данные о появлении дисфункции яичников после начала трудовой деятельности, напряженный ритм работы и ее стрессовый характер;
- гиперпролактинемия в анамнезе, либо повышение концентрации пролактина, но не более 25% к верхней границе нормы;
- отсутствие данных о наличии новообразований гипофиза при МРТ;
- отсутствие в анамнезе в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, приема препаратов половых гормонов, лекарственных средств, понижающих или повышающих концентрацию пролактина в крови.

У 9 (30,0%) женщин менструальноподобные кровотечения из половых путей были регулярными и умеренными, при обследовании у них была выявлена недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. У 6 (20,0%) – нормальные менструации чередовались с меноррагиями, наступавшими после укорочения/удлинения очередного менструального цикла. У 15 (50%) – менструальный цикл был постоянно нерегулярным, причем в 3 наблюдениях имел место гипоменструальный синдром, в остальных случаях – гиперполименорея.

На основании данных комплексного исследования в изучаемой группе были диагностированы нормальные

менструальные циклы, чередующиеся с циклами с неполноценной лютеиновой фазой у 7 (23,3%), стойкий гиполлютеинизм у 16 (53,3%) и ановуляция у 7 (23,3%) женщин. Роды и аборт в анамнезе имели место у 70,0% женщин, вторичное бесплодие – у 6,6%, первичное – у 20,0%. Циклодинон назначали в стандартной дозировке по 40 мг (1 таблетка) внутрь ежедневно, лечение продолжалось 3 месяца.

Клинический эффект оценивали на основании базальной термометрии в сочетании с УЗИ-мониторингом фолликулогенеза/желтого тела в течение 3-х менструальных циклов после прекращения лечения. Оценку параметров функционирования яичников осуществляли по традиционной методике с применением доплерометрии параметров кровотока и ЦДК [3]. Эхографию органов малого таза проводили на аппарате Technos Eslote (Италия) на 5–7-й день менструального цикла, а также в период, соответствующий фазе расцвета желтого тела (всего 75 исследований). Концентрацию прогестерона исследовали на 23–25-й день менструального цикла, эстрадиола и пролактина – на 5–7-й день менструального цикла методом ИФА при первичном обследовании, а также в течение последнего месяца приема препарата. Статистическая обработка проводилась с применением параметрических и непараметрических методов с использованием программы Primer of Biostatistics (Version 4.03 by S.A.Glantz) для персонального компьютера.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические данные и ультразвуковой мониторинг функции яичников позволили установить, что через 3 месяца у 26,6% женщин наступила нормализация параметров менструального цикла, у 36,5% имел место частичный положительный эффект (нормализация характеристик отмечена не во всех изученных циклах, либо наступило улучшение без полной нормализации, например, вместо ановуляторных циклов зафиксированы циклы с неполноценной второй фазой). У 36,6% – клинический эффект в отношении овариального цикла отсутствовал. В 83,3% наблюдений отмечено смягчение симптомов предменструального напряжения и/или мастодинии (таблица).

Полный или частичный клинический эффект на фоне приема Циклодинона отмечен у 63,3% женщин. Тенденция к увеличению концентрации эстрадиола в период, соответствующий средней антральной стадии роста фолликула, является отражением нормализации у части жен-

Таблица. Динамика концентраций эстрадиола, прогестерона и пролактина на фоне лечения Циклодиноном

Гормон	До лечения	3-й месяц лечения	p
Эстрадиол, пмоль/л	87,1 ± 7,1	99,5 ± 6,0	<0,05
Прогестерон, нмоль/л	18,5 ± 2,1	23,2 ± 5,1	<0,05
в т.ч. прогестерон у пациенток с полным или частичным клиническим эффектом, нмоль/л	19,1 ± 0,3	26,2 ± 2,4	>0,05
Пролактин, мкг/л	17,1 ± 3,2	12,1 ± 1,7	<0,05
в т.ч. пролактин у пациенток с полным или частичным клиническим эффектом, мкг/л	24,3 ± 3,1	10,6 ± 2,4	>0,05

щин параметров фолликулогенеза. Появление фазы желтого тела или нормализация ее параметров нашла отражение в повышении концентрации прогестерона в сроки, соответствующие периоду расцвета желтого тела (повышение имело достоверный характер в группах с полным и частичным клиническим эффектом). Наиболее существенной была динамика содержания пролактина в сыворотке крови. Концентрация лактотропного гормона достоверно снижалась на фоне приема Циклодинона, причем наиболее значительно у пациенток с хорошим эффектом лечения. У женщин с отсутствием клинического эффекта достоверной динамики в лабораторных показателях не было, хотя отмечалась тенденция к снижению концентрации пролактина и возрастанию концентрации прогестерона.

Переносимость лечения была хорошей. В 3 наблюдениях имели место эпизоды тошноты, в одном – головная боль; 13,3% женщин в течение первых дней приема препарата отмечали немотивированную слабость. Побочные эффекты во всех наблюдениях были легкими. Ни в одном случае лечение не было прекращено из-за побочных эффектов.

Механизмы расстройства менструального цикла в изучаемой группе могут быть различны. Несомненно, причинами дисфункции могут быть хроническое нарушение околосуточного биологического ритма и стресс. В.И.Серов и др. отмечают парадоксальную уязвимость женской репродуктивной системы при длительном воздействии негативных средовых факторов малой интенсивности [1]. Именно такой характер действия негативных факторов среды наблюдается в профессиональной группе медиков, работающих круглосуточно. Как десинхроноз, так и стресс могут реализовывать свое негативное действие на систему репродукции через нарушение секреции пролактина, причем, учитывая функциональный характер гиперпролактинемии, можно ожидать незначительного и скрытого увеличения концентрации этого гормона. Очевидно, разделение в процессе терапии пациенток на группы в соответствии с клиническим эффектом отражает различия в патогенезе дисфункции. Можно предположить, что полный или частичный эффект терапии наблюдался именно у тех женщин, у которых в основе нарушений лежала гиперпролактинемия. Если бы основные механизмы были иными (например, нарушения циклической активности гипоталамо-надпочечниковой оси и пр.), терапия эффекта бы не оказывала.

Таким образом, можно считать, что улучшение показателей менструального цикла в группе пациенток с околосуточным десинхронозом в результате трех месяцев терапии Циклодиноном говорит о наличии у них неявных нарушений обмена пролактина, а курсовое лечение препаратом можно рекомендовать этим больным и в дальнейшем.

По нашему мнению, в группах женщин, у которых одним их этиопатогенетических факторов формирования дисфункции яичников можно считать десинхроноз, для начала терапии следует рекомендовать Циклодинон, учитывая негормональный характер препарата и его хорошую эффективность и переносимость.

Циклодинон®

Растительный негормональный препарат

Ваш цикл как часы!



Рег. уд. П № 013428/01 от 20.05.2005
П № 013429/02 от 20.05.2005

- Эффективен при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы
- Применяется при масталгии и ПМС
- Хорошо переносится
- Удобен однократным суточным приемом



Литература

1. Серов В.И., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Медицина, 1995; 496.
2. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992; 254.
3. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Исследование гормонального статуса женщин в практике гинеколога. Медпресс-информ, 2006; 84.
4. Сивочалова О.В., Денисов Э.И., Родионов Г.К. О гигиене труда женщин и охране репродуктивного здоровья работающих. Медицина труда и промышленной экологии 1998; 7: 19–22.
5. Галичий В.А. Субциркадианные ритмы как инструмент оценки и прогнозирования состояния организма. Авиакосмическая и экологическая медицина 2000; 6: 30–2.

Информация об авторах:

Полетова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования
Адрес: 121552, Москва, ул. Оршанская, 16, ГБ № 72
Телефон: (495) 140-5567

Глазкова Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования
Адрес: 121552, Москва, ул. Оршанская, 16, ГБ № 72
Телефон: (495) 140-5567

Созаева Лариса Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования
Адрес: 121552, Москва, ул. Оршанская, 16, ГБ № 72
Телефон: (495) 140-5567

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПОПУЛЯЦИИ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН НА НАЛИЧИЕ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НАЛИЧИИ АТИПИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЗНАЧИМОСТИ

В соответствии с рекомендациями Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) от 2006 года, у женщин моложе 20 лет при наличии атипических клеток плоского эпителия неопределенной значимости (atypical squamous cells of undetermined significance - ASC-US) проведение ДНК-диагностики для выявления онкогенных вирусов папилломы человека (human papillomavirus - HPV) является нецелесообразным.

Цель исследования. Изучить распространенность вируса папилломы человека среди женщин с цитологическими признаками ASC-US в возрасте 20 лет и моложе, а также сопоставить эти данные с результатами последующего кольпоскопического исследования.

Пациенты и методы исследования. Для идентификации пациенток с признаками ASC-US в возрасте 20 лет и моложе проанализированы результаты скрининговых цитологических исследований, проведенных в Университете Флориды в период с марта 2003 по июнь 2007 года. Полученные данные были сопоставлены с результатами анализов на наличие вируса папилломы человека и данными кольпоскопической диагностики этих же больных.

Результаты. Всего было выявлено 333 пациентки с признаками ASC-US в возрасте 20 лет и моложе, 75 из них не были обследованы на наличие вируса папилломы человека. Среди 258 обследованных на HPV пациенток у 127 (49%) – признаков вирусной инфекции не выявлено, в то время как 131 женщина (51%) оказалась инфицирована. В популяции HPV(-) ($n = 127$) лишь 3 (2%) пациенткам было выполнено кольпоскопическое исследование, в результате были получены данные о доброкачественных изменениях слизистой шейки матки. В популяции HPV(+) ($n = 131$) 48 (37%) пациенток были обследованы кольпоскопически. Из этих 48 человек 25 имели доброкачественные изменения слизистой шейки матки, у 12 выявлены признаки легкой цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN 1 инвазивных процессов в шейке матки), а у 11 – CIN 2/3. Среди обследованных не было выявлено никаких признаков инвазивных изменений. 9 из 11 пациенток с CIN 2/3 оказались моложе 19 лет.

Заключение. По нашим данным, у 51% молодых женщин с признаками ASC-US выявлен вирус папилломы человека. Последующие кольпоскопические и гистологические исследования в данной группе больных выявили признаки CIN 2/3 в 11 наблюдениях (23%). Методические материалы Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки в случае выявления признаков CIN 2 рекомендуют проведение повторного кольпоскопического и цитологического исследования, в то же время, обнаружение признаков CIN 3 требует выполнения эксцизии или абляции. Таким образом, как показали наши исследования, у женщин моложе 20 лет при наличии атипических клеток плоского эпителия неопределенной значимости проведение анализа на наличие вирусов папилломы человека представляется весьма целесообразным.

Fletcher A.H., Wilkinson E.J., Knapik J.A.

Oncogenic human papillomavirus testing in an adolescent population with atypical squamous cells of undetermined significance. J Low Genit Tract Dis. 2009; 13(1): 28–32.

Department of Pathology, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA.

Fletcherah@msha.com