

**Уварова Е.В.^{1, 2}**

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 127994, г. Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции

Уварова Елена Витальевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м гинекологическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-85-42
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Эффективность и безопасность применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® для лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков: обзор опыта клинического применения

В данной работе представлено обобщение опыта клинического применения растительного препарата, содержащего экстракт плодов *Vitex Agnus castus* (Витекса священного, прутняка), – Циклодинон® (Бионорика SE, Германия) у девочек-подростков с нарушением менструального цикла. Применение препарата оказывает многогранное действие на организм, но основной эффект влияния на репродуктивную систему экстрактов плодов *Vitex agnus castus* заключается в стимуляции D₂-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза, благодаря чему происходит нормализация выработки пролактина и опосредованное восстановление центральной регуляции функции яичников и молочных желез. Подростковый период взросления женщины нередко связан с состояниями, сопровождающимися латентной или клинической гиперпролактинемией, что проявляется нарушением менструального цикла и патологическими состояниями молочных желез. В этой связи применение препаратов растительного происхождения, обладающих дофаминергическим действием, привлекает постоянное внимание исследователей и практикующих врачей. В обзор включено 14 исследований, в которых оценивали эффективность применения препарата Циклодинон® в схемах лечения таких нозологий и состояний, как нарушение менструального цикла (НМЦ) у подростков

и молодых женщин, дисгормональные нарушения на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и постабортное дисгормональное состояние у юных женщин. Результаты представленных исследований на большом клиническом материале (787 девушек) свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, низком числе побочных реакций и значительном терапевтическом эффекте, выраженном в нормализации уровня пролактина и устранении клинических проявлений НМЦ.

Ключевые слова: девочки-подростки, молодые женщины, Циклодинон®, лекарственный растительный препарат, *Vitex Agnus castus*, гиперпролактинемия, дофаминергический эффект, нарушение менструального цикла, контрацепция, аборт

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Уварова Е.В. Эффективность и безопасность применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® для лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков: обзор опыта клинического применения // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17, № 2. С. 51–64. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-2-51-64

Статья поступила в редакцию 17.05.2021. **Принята в печать** 01.06.2021.

Uvarova E.V. 1, 2

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Effectiveness and safety of herbal medicinal product Cyclodynon® in treatment of menstrual irregularities in adolescent girls: a review of clinical usage

In the article a generalization of clinical usage experience of herbal medicinal product Cyclodynon® (Bionorica CE, Germany) (containing a *Vitex agnus castus* extract) in adolescent girls with menstrual irregularities is represented. This drug administration has a multifaceted effect on the body, but the main effect of *Vitex Agnus castus* fruit extract on reproductive system is to stimulate the dopamine D2 receptors of pituitary lactotropic cells, thereby normalizing prolactin levels and indirectly restoring central regulation of ovary and mammary glands function. The period of female adolescence is often associated with conditions accompanied by latent or clinical hyperprolactinemia, which is manifested by menstrual irregularities and pathological conditions of mammary glands. In this regard, administration of herbal medicinal products with dopaminergic action attracts constant attention of researchers and medical practitioners. A total of 14 studies were included in the review. These studies evaluated efficacy of Cyclodynon® in treatment regimens for such nosologies and conditions as menstrual irregularities in adolescents and young women, dysgynecological disorders on the background of combined oral contraceptives (COCs) administration and postabortal dysgynecological state in young women. The results of represented studies are supported by a large clinical material ($n=787$ girls) and indicate favorable tolerability of the drug, small number of side effects and significant therapeutic effect, which is expressed in prolactin levels normalization and elimination of menstrual irregularities clinical manifestations.

Keywords: adolescent girls, young women, Cyclodynon®, herbal medicinal product, *Vitex Agnus castus*, hyperprolactinemia, dopaminergic effect, menstrual irregularities, contraception, abortion

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Uvarova E.V. Effectiveness and safety of herbal medicinal product Cyclodynon® in treatment of menstrual irregularities in adolescent girls: a review of clinical usage. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]*. 2021; 17 (2): 51–64. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-17-2-51-64> (in Russian).

Received 17.05.2021. **Accepted** 01.06.2021.

Актуальность

Сохранение репродуктивного здоровья современных девочек-подростков представляет собой важную медико-социальную задачу общества и является фактором, который, несомненно, определяет воспроизводство населения и демографическую ситуацию в будущем. Согласно

литературным данным, за последние годы частота гинекологической патологии в популяции девочек-подростков увеличилась в среднем с 8 до 14,4%, что сказалось на заметном ослаблении репродуктивных возможностей будущих матерей [1, 2].

Не вызывает сомнения тот факт, что репродуктивный потенциал формируется

под воздействием большого количества факторов. Непрерывно возрастающее количество негативных воздействий, связанных с урбанизацией населения, прогностически неблагоприятно для становления функции центральных и периферических звеньев женской репродуктивной системы, формирования прямых и обратных связей между разными уровнями регуляции половой системы. Недостаточность лютеиновой фазы, олигоменорея, вторичная аменорея, предменструальный синдром, дисменорея, дисгормональные заболевания молочных желез появляются уже в подростковом и юношеском возрасте. При этом у 10–15% пациенток нарушения менструального цикла (НМЦ) сохраняются с менархе до возраста активной репродукции, а распространенность дисменореи достигает 60–90% [3, 4]. Несмотря на высокую частоту НМЦ в этой возрастной категории населения, всего 6–15% подростков обращаются с такой жалобой к врачу, а среди молодых женщин обращаемость увеличивается лишь за счет присоединения проблемы бесплодия.

Наиболее частыми провоцирующими факторами НМЦ являются стрессы и эмоциональные перегрузки, редуцированные «косметические» диеты, инфекционные и эндокринные заболевания, гинекологическая патология в детстве. Подростки с НМЦ составляют группу риска по развитию таких неблагоприятных заболеваний репродуктивной системы, как синдром поликистозных яичников, хроническая ановуляция, вторичная аменорея, гиперпластические процессы эндометрия, бесплодие. Во взаимосвязи данных патологических состояний прослеживается единство патогенетических механизмов. Именно поэтому своевременное выявление и восстановление полноценного менструального цикла не только способствует снижению гинекологической заболеваемости в подростковом периоде жизни, но и является профилактикой различных нарушений репродуктивной системы в будущем.

Не менее актуальными для современности являются вопросы, связанные с сексуальной активностью в раннем репродуктивном периоде. Необходимость надежной защиты от зачатия обусловила широкое использование комбинированных оральных контрацептивов молодыми женщинами. Несмотря на убедительные доказательства безопасности использования КОК, у внешне здоровой пациентки при назначении гормональных препаратов может проявиться ранее латентно существующая стресс-зависимая гиперпролактинемия. Помимо этого практикующему врачу проблематично рекомендовать использование КОК молодым женщинам с гиперпролактинемией в анамнезе, так как повторные яркие стрессовые реакции на фоне экзогенной гормональной блокады секреции гонадотропных гормонов с помощью КОК могут спровоцировать повышение активности клеток гипофиза, выделяющих пролактин. Согласно литературным данным, у 64% пациенток, принимающих эстроген-гестагенные препараты с контрацептивной или лечебной целью, повышается уровень пролактина [5].

Не менее актуальным аспектом репродуктивного здоровья подростков и молодых женщин является формирование НМЦ после аборта. Россия остается одной из первых стран в списке антирейтинга по прерыванию нежеланной беременности в возрасте до 19 лет. Такое решение проблемы «избавления от нежеланного ребенка» способствует развитию высокой гормональной нагрузки на молодой организм. После любого вида аборта происходит гормональная перестройка организма, связанная с резким прекращением процесса беременности. Последствиями стрессовой и гормональной реакции на прерывание беременности, тем более осложненной воспалительными заболеваниями женских тазовых органов, нередко оказываются гиперпролактинемия и НМЦ [6].

Несомненно, лечение девочек-подростков с нарушением менструального цикла является сложной задачей в связи с незрелым состоянием коры головного мозга, оказывающей сдерживающее влияние на нейроэндокринные центры регуляции репродуктивной системы, а также в связи с весьма лабильными обратными связями в структуре гипоталамус–гипофиз–яичники. Некорректное вмешательство в работу эндокринных желез с необоснованным применением в качестве первой линии лечения гормональных препаратов без конкретных показаний в этот период или полное бездействие в случае отклонений от нормального развития может привести к переходу функциональных нарушений в органические, а в более зрелом возрасте – к бесплодию. Ретроспективный анализ амбулаторных карт девочек-подростков в возрасте от 9 до 18 лет с НМЦ по типу олигоменореи или аменореи в исследовании Л.Д. Белоцерковцевой и соавт. (2012) позволил установить, что для длительной комплексной коррекции требуется индивидуальный подход с учетом патогенетических особенностей заболеваний, проявляющихся олиго-аме-нореей, в то время как применение стандартных схем лечения оказывается малоэффективным [7, 8].

В настоящее время общепризнанным при лечении НМЦ в подростковом периоде является применение биостимуляторов, витаминотерапии, фитотерапии и других негормональных методов воздействия с мягким, но длительным эффектом. Лишь в случае неэффективности данной терапии, продолжающейся гормональной дисфункции и необходимости выбора надежного метода контрацепции могут быть использованы рационально обоснованные гормональные препараты.

В гинекологической практике много лет используются растительные лекарственные средства, созданные на основе экстракта плодов *Vitex agnus castus*, и накоплен большой опыт использования

лекарственного растительного препарата Циклодинон® (Бионорика СЕ) у девочек с НМЦ.

Фармакологическая характеристика препарата

Согласно данным фармакологических и клинических исследований, плоды витекса священного, иначе называемого прутняком обыкновенным, монашеским перцем и авраамовым деревом (*Vitex agnus castus*), обладают уникальной способностью взаимодействовать с D₂-дофаминовыми рецепторами. Дофаминергический эффект компонентов, имеющих химическую структуру дитерпенов, заключается в дозозависимом торможении образования цАМФ лактотрофными клетками передней доли гипофиза и благодаря этому в ингибировании синтеза пролактина. Растению *Vitex agnus castus* посвящено на сегодняшний день более 500 публикаций, подтверждающих его лечебные эффекты с позиций доказательной медицины. Современные лекарственные препараты, содержащие стандартизированный экстракт *Vitex agnus castus* (BNO1095), Мастодинон® и Циклодинон® (Бионорика СЕ, Германия) применяются при функциональной гиперпролактинемии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, дисменорее. Благодаря устранению избыточной секреции пролактина препараты нормализуют уровень половых гормонов, корректируют овуляторные расстройства, устраняют или смягчают выраженность масталгии и других болевых симптомов [9–11]. Экстракт из плодов *Vitex agnus castus* (лекарственное сырье препаратов) включен в Фармакопеи Европы и Великобритании (European Pharmacopoeia и BP).

Важно отметить, что Циклодинон® не относится к гомеопатическим средствам и биологически активным добавкам (БАД). В отличие от БАД, для лекарственного препарата Циклодинон® характерно строгое соблюдение концентрации дей-

ствующего вещества в каждой дозе, будь то капли или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 100 г раствора содержится 240 мг сухого экстракта *Vitex Agnus castus*, соответствующего 2,4 г лекарственного растительного сырья. В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой для перорального использования, содержится 4 мг сухого экстракта *Vitex agnus castus*.

В официальной инструкции к лекарственному препарату Циклодинон® указано, что его не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте младше 18 лет, что объясняется отсутствием данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе [12]. Вместе с тем практикующие врачи вполне обоснованно используют препарат у девочек-подростков, а результаты своих исследований уже много лет публикуют на страницах профессиональных журналов. В соответствии с этим автором статьи было принято решение собрать имеющиеся публикации в единую статью и представить их как достижение реальной клинической практики, основанное на результатах наблюдательных исследований.

Цель публикации – обобщение опыта применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® (прутняка обыкновенного плодов экстракт; *Vitex Agnus castus*) у девочек-подростков и молодых женщин.

Методы исследования. Выполнен анализ 14 тематически релевантных публикаций. Большая часть проанализированных работ является открытыми проспективными сравнительными исследованиями, в которых оценивали эффективность включения лекарственного растительного препарата Циклодинон® в схемы лечения таких нозологий и состояний, как нарушение менструального цикла у подростков и молодых женщин, дисгормональные нарушения на фоне приема КОК и постабортное дисгормональное состояние у юных женщин. В общей сложности препарат Циклодинон® был применен у 787 девушек,

в том числе у 627 с НМЦ, у 60 – на фоне использования КОК и у 100 – после медикаментозного аборта.

Спектр терапевтического действия лекарственного растительного препарата Циклодинон® при нарушении менструального цикла у подростков и молодых женщин

Эффективность препарата из экстракта *Vitex agnus castus* при НМЦ различного генеза у подростков и молодых женщин оценена в ряде клинических исследований.

Дисфункция гипоталамуса является нейроэндокринным расстройством с выраженным полиморфизмом клинических проявлений и занимает одно из первых мест среди причин репродуктивных нарушений, которые формируются с пубертатного возраста [13]. В исследовании А.Г. Мухотиной и соавт. (2005) у 12 девочек в возрасте 14–17 лет с НМЦ на фоне дисфункции гипоталамуса в состав комплексной терапии был включен растительный препарат Циклодинон®. У всех девочек был диагностирован гипоталамический синдром пубертатного периода с транзиторной или функциональной гиперпролактинемией [уровень плазменного пролактина (ПРЛ) колебался от 700 до 950 мМЕ/мл]. Препарат применялся по 40 капель 1 раз в день на протяжении 4 мес. Контрольную группу составили 5 девушек, использующих низкокалорийную диету, лечебную физкультуру и ноотропные препараты. На фоне приема препарата на основе экстрактов плодов *Vitex agnus castus* уровень пролактина снизился на 30%, у 7 (58%) пациенток восстановились регулярные менструации. В группе сравнения не отмечено снижения уровня пролактина, ритм менструаций восстановился лишь у 1 из 5 пациенток [13].

В исследовании Н.Н. Реутовой и соавт. (2013) обследованы 28 девочек-подростков с НМЦ по типу вторичной аменореи на фоне гипоталамической дисфункции. В состав комплексной терапии заболевания также был включен препарат Ци-

клодинон®. По результатам комплексной терапии в течение 3 мес у 25 (89%) пациенток отмечено восстановление регулярных менструаций [14].

С целью изучения возможности применения препарата Циклодинон® для лечения олигоменореи было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 30 девушек в возрасте 15–17,5 лет. Контрольную группу, репрезентативную по основным данным, составили соматически здоровые девушки того же возраста с регулярными, умеренными и безболезненными менструациями. Средний возраст менархе у девушек сравниваемых групп не различался, составив $12,5 \pm 1,7$ года. Однако оказалось, что у пациенток с олигоменореей вскоре после менархе менструации стали скудными с задержками от 7 до 24 дней. Результаты гинекологического осмотра и осмотра молочных желез не выявили отклонений от возрастных нормативов. Результаты гормонального обследования на 3–5-й день цикла свидетельствовали о пониженных уровнях концентрации гонадотропных (ЛГ, ФСГ) гормонов и эстрадиола. Уровень пролактина у 22 пациенток не превышал верхних границ нормы с колебаниями от 8,6 до 22,8 нг/мл. У 8 девушек было выявлено повышенное содержание ПРЛ в крови до 44 нг/мл. Девушкам был назначен препарат Циклодинон® по 1 таблетке или по 40 капель 1 раз в сутки, который они принимали в утренние часы в течение 3 мес. В результате проведенного лечения уже через 1 мес приема препарата у обследованных исчезли симптомы мастодинии, отмечалось улучшение самочувствия. В течение 2-го и 3-го месяцев приема у 19 (63,3%) девушек отмечена нормализация ритма, у остальных 11 (37%) пациенток сократилась длительность задержек менструаций. При изучении гормонального статуса было выявлено, что уровни всех изученных гормонов в крови обследованных приблизились к показателям контрольной группы. Перено-

симость препарата у всех обследованных была хорошей, побочных эффектов отмечено не было [15].

По данным Е.А. Снисаренко и соавт. (2006), в структуре нарушений менструального цикла у подростков наиболее частыми его проявлениями является олиго-аменорея, сопровождающаяся транзиторной или стабильной гиперпролактинемией. Авторы обозначили это состояние как гипоменструальный синдром, что в настоящее время считается атавизмом, так как не расшифровывает сути заболевания. По данным публикации, в группу обследованных включены 30 пациенток в возрасте от 12 лет до 21 года. При этом 70% пациенток жаловались на нерегулярные менструации, 30% девушек указали на болезненные и обильные менструации. Гормональное обследование у 12 (40%) пациенток, выделенных в 1-ю группу, выявило гиперпролактинемию с колебаниями уровня плазменного пролактина от 666,7 до 2520 мМЕ/мл (среднее значение – $1009,5 \pm 15$ мМЕ/мл). У 18 девушек уровень ПРЛ крови оказался менее 600 мМЕ/л, в их числе у 40% девушек он колебался от 500 до 600 мМЕ/мл и еще у 20% был ниже 500 мМЕ/л. Эти 18 девушек составили 2-ю группу. По данным магнитно-резонансной томографии у 10% пациенток обнаружены микроаденомы гипофиза от 2 до 5 мм. Пациентки 1-й группы в течение 3–6 мес по назначению врачей одновременно принимали препарат Циклодинон® по 1 таблетке утром и бромокриптин. Доза бромокриптина подбиралась индивидуально и варьировала от $1/2$ до 1 таблетки в сутки. Девушки 2-й группы в течение аналогичного времени ежедневно принимали только препарат Циклодинон® по 1 таблетке утром. Эффективность комбинированной терапии у пациенток 1-й группы составила 83%. Положительный эффект проявился восстановлением регулярности менструаций, уменьшением боли в дни менструаций и снижением уровня пролактина до 200–300 мМЕ/л. При анализе отдаленных

результатов через 12 мес после отмены лечения было отмечено сохранение достигнутого эффекта у 75% пациенток. При оценке результатов монотерапии препаратом Циклодинон® восстановление ритма и характера менструаций произошло у 83% девушек. Еще 2 (11%) пациентки указали на неполное, но значительное улучшение характера менструаций и лишь 1 (6%) зафиксировала отсутствие эффекта применения лекарственного растительного препарата. Через 12 мес после отмены растительного препарата эффект лечения сохранился у 77% пациенток. У девушек обеих сравниваемых групп отмечено отсутствие побочных реакций, что можно объяснить многосторонним положительным влиянием фитопрепарата на основе экстрактов плодов *Vitex agnus castus* [16].

Эффективность препарата Циклодинон® в составе комплексной негормональной терапии подтверждается также результатами лечения 218 девушек с различными НМЦ в проспективном сравнительном исследовании Л.В. Ткаченко и соавт. (2006). На фоне приема фитопрепарата положительный эффект терапии был достигнут у 65% пациенток, в то время как в группе сравнения – только у 46% [17].

Подобные результаты представлены и в исследовании Е.В. Брюхиной и соавт. (2008). Авторы сравнивали эффект от комплексной негормональной терапии у 38 девушек в возрасте 15–18 лет с олигоменореей. У 20 девушек в составе терапии был применен препарат Циклодинон® по 1 таблетке (40 мг) 1 раз в день в течение 4 мес. Спустя 4 мес лечения регулярные менструации отметили 15 из 20 (75%) пациенток, добавочно принимавших фитопрепарат. В группе сравнения положительный эффект отмечен в 1,3 раза реже – у 11 из 18 (61,1%) девушек. Результаты исследования подтвердили хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов при использовании предложенного лечения [18].

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании И.В. Кузне-

цовой и соавт. (2015) обследованы 80 подростков и молодых женщин с НМЦ, соответствующих следующим критериям: возраст от 16 до 26 лет; нарушение менструального цикла по типу аменореи или олигоменореи либо ановуляторного маточного кровотечения; нормогонадотропный статус; уровень пролактина более 250 мМЕ/л; продолжительность текущего эпизода нарушений менструального цикла менее 6 мес. Большая часть пациенток имели олигоменорею (56 и 70%). Симптомы, свидетельствующие о нарушении со стороны молочных желез, были обнаружены у 48 (60%) девушек. Средний уровень пролактина составил 579,6 мМЕ/л. Респондентки основной группы ($n=40$) использовали для лечения препарат Циклодинон® по 1 таблетке ежедневно 1 раз в сутки. Пациентки группы сравнения ($n=40$) получали мультивитаминный комплекс также по 1 таблетке ежедневно 1 раз в сутки. Лечение в обеих группах проводилось в течение 6 мес. Было установлено, что при использовании препарата Циклодинон® наблюдаются сокращение межменструальных интервалов у девушек с олигоменореей и улучшение характера менструаций у девушек с ановуляторными маточными кровотечениями, достоверно уменьшается выраженность масталгии, нормализуются вегетативный статус и секреция пролактина [8].

Эффективность негормонального препарата растительного происхождения в коррекции НМЦ у подростков продемонстрирована и в работе С.М. Мардоновой и соавт. (2016). В исследование были включены 90 девушек (средний возраст $16,3 \pm 4,7$ года), соответствующих следующим критериям: нормальное содержание гонадотропных гормонов, уровень пролактина выше 350 мМЕ/л, продолжительность НМЦ не более 12 мес, отсутствие тяжелой анемии при аномальных маточных кровотечениях. Первичная дисменорея отмечалась у 29, олигоменорея – у 25, аномальные маточные кровотечения – у 23, предменструальный синдром – у 7, аменорея –

у 6 девушек. Масталгия обнаружена у 21 (23,3%) пациентки. Показатели уровня пролактина колебались в пределах от 350,8 до 930,4 мМЕ/л (средний показатель – 590,3 мМЕ/л). После первичного обследования девочки-подростки были распределены на 2 группы. Первой группе пациенток ($n=60$) был назначен препарат Циклодинон® в дозе 1 таблетка в день, в непрерывном режиме в течение 3 мес. Подростки из 2-й группы ($n=60$) принимали циклическую витаминотерапию. На фоне применения препарата Циклодинон® снизился уровень пролактина, менструальный цикл стал овуляторным у 34 (56,7%) девушек 1-й группы, что было подтверждено уровнем прогестерона во 2-ю фазу менструального цикла и данными УЗИ (фолликулометрии). Все пациентки с мастодинией отметили отсутствие боли и напряженности молочных желез во 2-ю фазу менструального цикла [4].

В ряде случаев НМЦ по типу олигоменореи и аменореи развиваются вследствие гипоталамической дисфункции на фоне потери массы тела. Это состояние сопряжено с выраженным метаболическим стрессом и реактивной гиперпролактинемией [19, 20]. Данная ситуация требует более тщательного выбора терапии у таких пациенток и дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии. Так, Н.П. Жуковой и соавт. (2007) обследованы 52 девушки (средний возраст $16,1 \pm 0,6$ года) и 28 женщин (средний возраст $22,8 \pm 1,2$ года) с НМЦ по типу олиго- и аменореи на фоне редуцированной диеты с косметической целью. У всех пациенток выявлялись достоверно сниженные уровни ЛГ, ФСГ на фоне высоких показателей пролактина. На момент обследования выявлены признаки дислипидемии, проявившейся повышением уровня липопротеинов высокой и низкой плотности на фоне нормальных показателей остальных липопротеинов и коэффициента атерогенности. Результаты обследования явились для авторов публикации основой для раз-

работки дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии. Все пациентки на протяжении 3 мес получили базовое лечение, включавшее диетотерапию, антидепрессанты растительного происхождения, ноотропные препараты и растительный лекарственный препарат Циклодинон®. В результате проведенной терапии восстановление регулярных менструаций достигнуто у 53,8% пациенток с нормогонадной аменореей и у 32,7% с гипогонадной аменореей на фоне потери массы тела. Назначение гормональной терапии потребовалось 35 (43,8%) пациенткам [19].

В исследовании О.Л. Кудиной (2008) у 43 обследованных подростков с НМЦ также отмечалось снижение индекса массы тела. На основании данного показателя условно было выделено 2 группы: 31 девушка с вторичной аменореей на фоне дефицита массы тела и 12 пациенток с вторичной аменореей без потери массы тела. На фоне снижения уровня ФСГ и ЛГ, тенденции к гипоестрогенемии отмечалась функциональная гиперпролактинемия в группе пациенток с дефицитом массы тела. Помимо гормональных и функциональных нарушений, по данным УЗИ, выявлены характерные изменения органов малого таза: у всех девочек размер М-эхо соответствовал I фазе менструального цикла, максимальный размер фолликулярных включений не превышал 11 мм. Полученные результаты обследования послужили основой для дифференцированной терапевтической тактики. Всем пациенткам была назначена базовая негормональная терапия (диетотерапия, витаминотерапия, природные адаптогены, ферментные препараты, нестероидные анаболические препараты), в состав которой был включен препарат Циклодинон® по 1 таблетке 1 раз в день (утром) в течение 6 мес без перерыва. Рост эндометрия за первые 3 мес лечения от +2 до +7 мм отмечен у всех 43 девушек. У 17 (54,8%) подростков из 1-й группы и у 7 (58,3%) подростков

из 2-й группы в течение 4 мес от начала лечения восстановились менструации. 5 подросткам из 1-й группы и 3 подросткам из 2-й группы, у которых рост эндометрия составил менее 6 мм, через 3 мес был добавочно назначен спиронолактон по 25 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. У 7 из 8 (87,5%) девочек подобное сочетание препаратов позволило добиться восстановления менструаций. Еще 7 подросткам из 1-й группы и 1 девочке из 2-й группы, у которых рост эндометрия составил менее 5 мм, а также девочке, у которой не было реакции на прием спиронолактона, через 3 мес от начала лечения был назначен дидрогестерон (дюфастон) по 10 мг 2 раза в день (утром и вечером) в течение 10 дней. С учетом дифференцированной тактики лечения через 6 мес у всех обследованных пациенток достигнуто восстановление регулярных менструаций. С профилактической целью для регуляции менструального цикла всем подросткам был рекомендован повторный прием витаминов и продолжение приема фитопрепарата Циклодинон® в течение 3 мес [20].

В настоящее время ранняя диагностика и профилактика НМЦ возлагаются на врачей первичного звена здравоохранения, поэтому им необходимо иметь в своем арсенале препараты, обладающие комплексным действием, хорошей переносимостью и возможностью длительного назначения. В условиях амбулаторной практики Ю.В. Черненковым и соавт. (2009) было изучено состояние репродуктивной системы 139 девочек-подростков в возрасте 12–17 лет, а также оценена возможность и эффективность лечения нарушений репродуктивной сферы в амбулаторной практике. По данным анкетирования, нарушение ритма менструаций диагностированы у 83 (60%) респонденток. У 4 девушек выявлена галакторея и у двух – предменструальная масталгия. 16 пациенткам с функциональной первичной дисменореей и 2 с предменструальной ма-

сталгией были назначены растительные лекарственные средства – Циклодинон® и Мастодион® соответственно. Препарат Мастодион® назначался по 30 капель 2 раза в день (утром и вечером), а Циклодинон® – по 40 капель 1 раз в день (утром) в течение 3 мес без перерыва в период менструации. Нормализация состояния репродуктивного здоровья достигнута у 12 (67%) девушек, принимавших указанные препараты. Отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов от приема растительных препаратов [21].

При выявлении причин НМЦ необходимо обращать внимание на наличие у девушки очагов инфекции, и особенно хронического тонзиллита. В работе И.В. Шаминой и соавт. (2014) оценивалась эффективность комплексного подхода в лечении таких пациенток фитопрепаратами Тонзилгон Н® и Циклодинон®. Всего были включены 72 девушки 14–16 лет с различными заболеваниями ЛОР-органов и НМЦ по типу гиперполименореи, опсоменореи, дисменореи на фоне ретенционных кист яичников и гипоталамического синдрома пубертатного периода. После основного курса противовоспалительной терапии пациентки были распределены на 3 группы: в 1-й группе ($n=25$) пациентки получали Тонзилгон Н® по 2 драже 3 раза в день в сочетании с Циклодиноном® по 1 таблетке в сутки и витаминотерапию; во 2-й группе ($n=25$) девушки получали Циклодинон® в сочетании с витаминотерапией; в 3-й контрольной группе ($n=22$) использовали только витаминотерапию. Длительность терапии составила 6 мес. Эффект от лечения оценивался через 3 и 6 мес. У пациенток 1-й и 2-й групп прослеживалась тенденция к снижению частоты острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), за 6 мес не было отмечено обострений хронического тонзиллита. Нормализация менструальной функции в 1-й и 2-й группах составила соответственно 64 и 52% по сравнению с контрольной – 18% ($p<0,05$) [3].

**Спектр терапевтического действия
лекарственного растительного
препарата Циклодинон® для коррекции
побочных эффектов, обусловленных
приемом комбинированных оральных
контрацептивов и средств для
медикаментозного прерывания
беременности**

В исследовании Н.В. Болдыревой (2008) обследованы 60 нуждающихся в контрацепции сексуально-активных пациенток в возрасте от 14 до 24 лет. В зависимости от наличия или отсутствия гиперпролактинемии в анамнезе девушки были распределены на 2 группы (по 30 пациенток в каждой). Изначально все пациентки имели нормопролактинемия. Девушкам был назначен микродозированный КОК, содержащий этинилэстрадиол и дезогестрел, по 21-дневной схеме и в целях коррекции возможных побочных эффектов КОК – фитопрепарат Циклодинон® по 1 таблетке в сутки на протяжении 12 мес. Определение уровня пролактина в динамике проводили ежемесячно.

Сравнивая характер менструальных реакций пациенток спустя 6 циклов применения КОК, отмечено 2 (6,7%) случая НМЦ в группе пациенток, имевших в анамнезе гиперпролактинемия. Возникшие НМЦ носили характер олигоменореи и не потребовали дополнительной коррекции, аменорея не была зафиксирована ни в одном случае. При сравнительной оценке пролактин-секретирующей функции у 2 (6,7%) пациенток 1-й группы спустя 6 мес сочетанного приема препаратов отмечен рецидив гиперпролактинемии. Уровень ПРЛ у них составил 782 и 1098 мМЕ/л. Дополнительной коррекции лечения девушки не получали, был продолжен прием Циклодинона® наряду с КОК. Уровень ПРЛ нормализовался уже спустя 1 мес совместного применения препаратов, оставаясь в рамках референсных значений все последующие 5 мес наблюдения. В то же время на фоне приема препарата Циклодинон® с 1-го месяца применения КОК

мастодиния и галакторея отсутствовали у всех пациенток, уровень ПРЛ оставался нормальным у 28 (93,3%) девушек основной группы все 12 мес применения КОК [5].

Эффективность проводимых лечебных мероприятий у юных женщин в постабортном периоде была исследована С.П. Синчихиным и соавт. (2014). В исследование были включены 300 первобеременных женщин в возрасте от 16 лет до 21 года, которые обратились для лекарственного прерывания нежелательной беременности. Для медикаментозного аборта использована комбинация мифепристона в дозе 600 мкг и мизопростола в дозе 800 мкг *per os*. В зависимости от тактики реабилитации в постабортном периоде пациентки были разделены на 3 группы по 100 женщин в каждой. В 1-ю группу ($n=100$) вошли женщины, которые с 5-го дня после появления менструальной реакции принимали низкодозированный КОК с этинилэстрадиолом и дроспиреноном в 21-дневном режиме в течение 3 мес. 2-ю группу ($n=100$) составили пациентки, отказавшиеся от использования КОК, но согласившиеся на прием препарата Циклодинон® по 1 таблетке ежедневно в течение 3 мес. В 3-ю группу сравнения ($n=100$) вошли пациентки, которые отказывались от приема гормональных и фитопрепаратов. Согласно результатам эхографического исследования, спустя 14 дней после приема мизопростола у всех женщин плодное яйцо в полости матки не обнаружено. Толщина эндометрия у женщин 1-й группы находилась в пределах 4–7 мм, а у пациенток 2-й и 3-й групп – 6–11 мм. У женщин из 1-й группы объем и структура обоих яичников не отличались от нормы, у женщин 2-й и 3-й групп при УЗИ органов малого таза обнаружена функциональная киста яичника: у 6% женщин 2-й группы и у 12% пациенток 3-й группы. При этом опухолеподобное образование яичника имело наибольшие размеры (от 3,5 до 7 см) у женщин, не получивших ни-

какого лечения. Дальнейшее наблюдение за пациентками в течение последующих месяцев показало, что менструации на фоне совместного приема КОК, так же как и при монотерапии препаратом Циклодинон®, имели обычный характер, тогда как в 3-й группе у 6% женщин впервые в жизни возникли НМЦ по типу обильного менструального кровотечения (4%) или олигоменореи (2%) [6].

Обсуждение

Высокое содержание в препарате Циклодинон® стандартизированного экстракта плодов *Vitex agnus castus* обеспечивает ему оптимальный терапевтический эффект. Его компоненты нормализуют уровень половых гормонов, способствуют удлинению лютеиновой фазы, корректируют овуляторные расстройства, а ритмичная их выработка приводит к нормализации менструального цикла. Публикации об опыте применения препарата Циклодинон® при НМЦ свидетельствуют о том, что препарат на основе экстрактов плодов *Vitex agnus castus* способствует повышению эффективности проводимой реабилитации и позволяет добиться нормализации менструального цикла у большинства пациенток без применения гормональных препаратов, назначение которых в подростковой практике должно быть четко обосновано. В то же время наличие в составе фитопрепарата специфических дитерпеновых компонентов, оказывающих дофаминергическое действие, позволяет широко применять Циклодинон® для устранения стрессовой или наведенной заболеваниями репродуктивной системы гиперпролактинемии. Добавление к гормональной терапии фитопрепарата Циклодинон® в большинстве случаев позволяет предотвратить или устранить нежелательные эффекты КОК у пациенток с отягощенным гиперпролактинемией анамнезом. У пациенток, не имевших в анамнезе гиперпролактинемии неопухолевого генеза,

использование фитотерапии позволяет избежать возможных нежелательных эффектов КОК в абсолютном большинстве случаев. Это дает широкие преимущества при использовании современных низко- и микродозированных КОК у пациенток как с отягощенным, так и неотягощенным гиперпролактинемией анамнезом.

Серьезное внимание необходимо уделять коррекции дисгормональных нарушений, развивающихся вследствие фармакологического аборта. Использование фитопрепарата с целью реабилитации таких пациенток позволяет предупредить постабортные функциональные нарушения и сохранить репродуктивное здоровье юных женщин.

Терапевтический эффект лекарственного растительного препарата на основе экстрактов плодов *Vitex agnus castus* (Циклодинон®), низкая частота побочных явлений и аллергических реакций позволяют рекомендовать его в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии большого спектра гинекологических заболеваний и состояний у девушек, незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи которых требуют бережного, щадящего вмешательства.

Заключение

Таким образом, анализ представленных в обзоре данных литературы свидетельствует о том, что накоплен обширный клинический опыт (787 девушек) применения лекарственного препарата растительного происхождения Циклодинон®, который демонстрирует эффективность, высокий профиль безопасности и целесообразность его использования в качестве монотерапии или в комплексе мероприятий, направленных на лечение таких нозологий и состояний, как НМЦ, функциональная дисменорея, масталгия у подростков и молодых женщин, гиперпролактинемия, дисгормональные нарушения на фоне приема КОК и постабортное дисгормональное состояние у юных женщин.

Сведения об авторах

Уварова Елена Витальевна (*Elena V. Uvarova*) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м гинекологическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Литература

1. Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Баранова А.В., Высоких М.Ю., Сальникова И.А. Взаимосвязь нейроэндокринных факторов и эмоционального благополучия девочек-подростков с расстройством менструаций // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019. Т. 15, № 1. С. 41–50.
2. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология : руководство для врачей. Москва : МИА, 2009. 692 с.
3. Шамина И.В., Дудкова Г.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Новые возможности применения фитопрепаратов // Гинекология. 2014. Т. 16, № 1. С. 28–32.
4. Мардонова С.М., Абдуллоходжаева Г.А., Абдулазизова Ф. Негормональная терапия нарушений менструального цикла в ювенильном возрасте // Наука и инновация. 2016. Т. 12, № 4. С. 8–15.
5. Болдырева Н.В. Сравнительная характеристика пациенток с отягощенным и не отягощенным по гиперпролактинемии анамнезом в процессе сочетанного приема микродозированного КОК с препаратом Витекса священного // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 2. С. 19–26.
6. Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Лекарственная пост-абортная терапия у юных женщин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 1. С. 64–70.
7. Белоцерковцева Л.Д., Майер Ю.И., Зайнутдинова А.З. Оценка эффективности дифференцированных подходов к лечению гипоменструального синдрома у девочек-подростков // Вестник СурГУ. Медицина. 2012. Т. 12, № 2. С. 41–48.
8. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Диль В.В., Гринева А.М. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом // Акушерство и гинекология. 2015. № 11. С. 70–77.
9. Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов *Vitex Agnus-castus* // Трудный пациент. 2015. Т. 13, № 1-2. С. 19–28.
10. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. // *Biochem Pharmacol.* 2011. Vol. 81, N 1. P. 170–177.
11. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Тагиева А.В., Ревазова Ф.С. Лечение предменструального синдрома препаратом на основе сухого экстракта аврамова дерева // Проблемы репродукции. 2007. № 2. С. 28–34.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Циклодинон® таблетки, покрытые оболочкой от 16.03.2018. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Циклодинон® капли для приема внутрь от 25.01.2018.
13. Мухотина А.Г., Бондарева Е.Ю., Шапкна Л.А. Опыт применения фитодопаминергического препарата у девочек с нарушениями менструального цикла на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (*Acta Biomedica Scientifica*). 2005. Т. 42, № 4. С. 85.
14. Реутова Н.Н., Хорева Л.А. Гипоталамический синдром пубертатного периода. Социальная интеграция и развитие этнокультур в евразийском пространстве: сборник материалов международной научной конференции / отв. ред. С.Г. Максимова. Барнаул. 2013. № 1. С. 321–322.
15. Вовк И.Б., Петербургская В.Ф. Применение препарата Циклодинон при лечении расстройств менстру-

- альной функции у девушек // Репродуктивное здоровье женщины (Киев). 2006. Т. 28, № 3. С. 22–24.
16. Снисаренко Е.А., Пасман Н.М., Дударева А.В. Опыт применения препарата Агнукастон у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006. № 1. С. 25–30.
17. Ткаченко Л.В., Раздобарина И.А. Опыт применения препарата Циклодинон в практике детского гинеколога. Материалы VIII российского форума «Мать и Дитя». Москва, 2006. 728 с. (стр. 532).
18. Брюхина Е.В., Окраинская О.А., Усолцева Е.Н. Опыт использования препарата Циклодинон® при лечении нарушений менструального цикла у подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 3. С. 37–40.
19. Жукова Н.П., Шматкова О.Н. Лечение гипоменструального синдрома и вторичной аменореи, развившихся на фоне косметической диеты // Охрана материнства и детства. 2007. № 2-10. С. 9–13.
20. Кудина О.Л. Вторичная аменорея у подростков: клинический опыт применения препарата «Циклодинон®» // Медицинские новости. 2008. № 2. С. 59–61.
21. Черненко Ю.В., Гуменюк О.И., Раскина Е.Е. Оценка состояния репродуктивных функций у девочек-подростков в педиатрической амбулаторной практике (посвящается 100-летию образования Саратовского медицинского университета) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 91., № 8. С. 116–118.

References

1. Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Baranova A.V., Vysokikh M.Yu., Salnikova I.A. Psychoemotional wellbeing of adolescent girls with reproductive disorders with regard to neuroendocrine factors. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]*. 2019; 15 (1): 41–50. DOI: 10.24411/1816-2134-2019-11006 (in Russian)
2. Gurkin J.A. *Child and adolescent gynecology*. Moscow: MIA. 2009. 57 p. (in Russian)
3. Shamina I.V., Dudkova G.V. A comprehensive approach to the formation of the reproductive function in a young female. New uses of herbal remedies. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2014; 4 (16): 28–32. (in Russian)
4. Mardonova S.M., Abdullakhodzhaeva G.A., Abdulazizova F. Non-hormonal therapy of menstrual disorders in the juvenile age. *Nauka i innovatsii [Science and Innovation]*. 2016; 4 (12): 8–15. (in Russian)
5. Boldyreva N.V. Comparative characteristics of patients with a history of hyperprolactinemia that was burdened and not burdened by hyperprolactinemia in the course of combined administration of microdosed COCs with *Vitex sacrosanct*. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]*. 2008; (2):19–26. (in Russian)
6. Sinchikhin S.P., Mamiev O.B. Drug postabortem therapy in young women. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]*. 2014; (1): 64–70. (in Russian)
7. Belotserkovtseva L.D., Mayer Yu.I., Zaynutdinova A.Z. Evaluation of the effectiveness of differentiated approaches to the treatment of hypomenstrual syndrome in adolescent girls. *Vestnik SurGu [Bulletin of SurGU]. Medicine*. 2012; 2 (12): 41–8. (in Russian)
8. Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B., Dil V.V., Grineva A.M. The use of vegetable dopaminomimetic in adolescents and young women with a disturbed menstrual cycle. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2015; (11): 70–7. (in Russian)
9. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. Systematic analysis of the composition and mechanisms of molecular action of standardized extracts of *Vitex Agnus-castus*. *Trudnyy patsient [Difficult Patient]*. 2015; (1-2): 19–29. (in Russian)
10. Webster D.E., He Y., Chen S.N., et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol*. 2011; 81 (1): 170–7.
11. Prilepskaya V.N., Ledina A.V., Tagieva A.V., Revazova F. S. Treatment of premenstrual syndrome with a drug based on dry extract of the Abraham tree. *Problemy Reproduktsii [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2007; (20): 28–34. (in Russian)
12. Instructions for the medical use of the drug Cyclodinone® coated tablets from 16.03.2018. Instructions for medical use of the drug Cyclodinone® drops for oral administration from 25.01.2018 (in Russian)
13. Mukhotina A.G., Bondareva E.Yu., Shapkina L.A. Experience of using a phytodopaminergic drug in girls with menstrual cycle disorders against the background of hypothalamic syndrome of puberty. [Bulletin of the VSSC

- SB RAMS] (*Acta Biomedica Scientifica*). 2005; 4 (42): 85. (in Russian)
14. Reutova N.N., Khoreva L.A. Hypothalamic syndrome of puberty. Social integration and development of ethnic cultures in the Eurasian space. In *Sbornik materialov: Sotsialnaya integratsiya i razvitie etnokul'tur v evraziyskom prostranstve* [A collection of materials of the international scientific conference Social integration and development of ethnic cultures in the Eurasian space] ed. by S.G. Maksimov, Barnaul. 2013; (1): 321–2. (in Russian)
 15. Vovk I.B., Peterburgskaya V.F. The use of the Cyclodinone in the treatment of disorders of menstrual function in girls. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny*. Kiev [Women's Reproductive Health. Kiev]. 2006; 3 (28): 22–4. (in Russian)
 16. Snisarenko E.A., Pasma N.M., Dudareva A.V. Experience of using the drug Agnukaston in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2006; (1): 25–30. (in Russian)
 17. Tkachenko L.V., Razdobarina I.A. Experience of using the drug cyclodinone in the practice of a pediatric gynecologist. In *Materialy VIII rossiyskogo foruma Mat' i ditya*. [Materials of the VIII Russian Forum Mother and Child]. Moscow, 2006: 532. (in Russian)
 18. Bryukhina E.V., Okrainskaya O.A., Usoltseva Ye.N. Experience in the use of Cyclodinone® in the treatment of menstrual irregularities in adolescents. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2008; (3): 41–4. (in Russian)
 19. Zhukova N.P., Shmatkova O.N. Treatment of hypomenstrual syndrome and secondary amenorrhea that developed on the background of a cosmetic diet. *Ochрана materinstva i detstva* [Protection of motherhood and childhood]. 2007; 2-10: 9–13. (in Russian)
 20. Kudina O.L. Secondary amenorrhea in adolescents: the clinical experience of using the «Cyclodinone®». *Meditsinskie Novosti* [Medical News]. 2008; (2): 59–61. (in Russian)
 21. Chernenkov Yu.V., Gumenyuk O.I., Raskina E.E. Assessment of the state of reproductive functions in adolescent girls in pediatric outpatient practice (dedicated to the 100th anniversary of the formation of the Saratov Medical University). *Sibirkiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* [Siberian Scientific Medical Journal] (Irkutsk). 2009; 8 (91): 116–8. (in Russian)