

Опыт применения витаминно-минерального комплекса Цикловита у молодых женщин с олигоменореей

В.О. Андреева

Адрес для переписки: Вера Олеговна Андреева, vandreyeva@mail.ru

Изучена эффективность применения двухфазного витаминно-минерального комплекса Цикловита у девушек в возрасте 18–24 лет с нормогонадотропной гипофункцией яичников. Терапия приводила к нормализации показателей фолликулогенеза, восстановлению овуляторного менструального цикла и тем самым способствовала улучшению репродуктивного здоровья молодых женщин.

Ключевые слова: подростки, нормогонадотропная гипофункция яичников, олигоменорея, фолликулогенез, двухфазный витаминно-минеральный комплекс Цикловита

Введение

Одним из основных составляющих репродуктивного здоровья нации является репродуктивное здоровье девочек-подростков. Именно оно определяет будущую демографическую ситуацию в стране. Между тем у 50–75% подростков отмечаются заболевания, способные оказать негативное влияние на реализацию репродуктивной функции, причем примерно треть подростков имеют патологию репродуктивной системы [1].

Второе место в структуре расстройств менструального цикла у подростков занимает первичная и вторичная олигоменорея [2]. Олигоменорея – это проявление патологической ановуляции, которая обусловлена целым рядом эндокринных заболеваний, связанных с патологическими изменениями на уровне головного мозга, надпочечников, щитовидной железы и эндокринными расстройствами органов репродуктивной системы.

В зависимости от содержания фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов в крови различают гипо-, нормо- и гипергонадотропную формы гормональной недостаточности яичников. Пониженное содержание гонадотропинов в крови может сопровождать различные заболевания гипофиза, гипоталамуса и других отделов центральной нервной системы [3]. Гипергонадотропная недостаточность яичников, наблюдаемая у 10,5% женщин с вторичной аменореей, возникает вследствие первичного поражения гонад. Нормогонадотропная недостаточность яичников, характеризующаяся неизменным содержанием гонадотропинов в крови, является самой распространенной причиной нарушения менструального цикла и бесплодия и может быть обусловлена самыми разными овариальными и экстрагонадными факторами. У 65% больных развитие нормогонадотропной недостаточности яични-

ков в той или иной степени связано с центральными нарушениями регуляции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. К экстрагонадным факторам, наиболее часто приводящим к развитию нормогонадотропной недостаточности яичников, относятся функциональная и органическая гиперпролактинемия, ожирение, дефицит массы тела, синдром поликистозных яичников, надпочечниковая гиперандрогения, гипоталамические нарушения, связанные с повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом [4].

У 35% больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников механизм обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе не нарушен [4]. Следовательно, овариальная недостаточность у таких больных обусловлена первичными (яичниковыми) факторами. У женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников фолликулярный аппарат сохранен и способен поддерживать продукцию эстрадиола на уровне, превышающем пороговый для запуска механизма отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом.

К развитию овариальной дисфункции могут приводить различные нарушения нутриентного статуса, в том числе гиповитаминозы и микроэлементозы. Для коррекции менструального цикла традиционно, к сожалению в некоторых случаях бездумно и не всегда оправданно, практикуется применение



ние комбинированных оральных контрацептивов, прием которых всегда сопряжен с повышенной потребностью организма в микронутриентах и витаминах. Это диктует необходимость устранения нутриентного дефицита как фонового процесса, усугубляющего овариальную дисфункцию. Многолетний успешный опыт российских гинекологов по применению циклической витаминотерапии, особенно при лечении подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла, не потерял актуальность и в настоящее время. А арсенал используемых средств пополнился витаминно-минеральным комплексом (ВМК) Цикловита, в состав которого входят витамины групп А, С, Е, В, D, тиоктовая кислота, марганец, лютеин, фолиевая кислота, селен, рутин, цинк, никотинамид, пантотенат кальция, йод.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациенток с нормогонадотропной олигоменореей путем применения двухфазного витаминно-минерального комплекса Цикловита.

Материал и методы

Основную клиническую группу составили 74 пациентки в возрасте от 18 до 24 лет, страдающие вторичной олигоменореей, проходившие лечение в поликлинике Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии в период с сентября 2014 г. по март 2015 г. Гинекологический возраст пациенток не превышал шесть лет, в среднем 5 ± 1 год. Средняя продолжительность менструации – 5 ± 2 дня. Межменструальные интервалы – от 45 до 62 дней, в среднем 52 ± 8 дней. Длительность заболевания – 26 ± 3 месяца. Для коррекции менструального цикла пациенткам основной группы назначался ВМК Цикловита. В упаковке ВМК Цикловита 42 таблетки: 14 таблеток (один блистер) Цикловита-1 и 28 таблеток (два блистера) Цикловита-2. Цикловита-1 предназначена для приема в первой фазе менструального цикла с первого по четырнадцатый

день от начала менструации, суточная доза – одна таблетка. Цикловита-2 – для приема во второй фазе менструального цикла с пятнадцатого по двадцать восьмой день от начала менструации, суточная доза – две таблетки. Таблетки принимаются внутрь, вместе с едой и большим количеством жидкости. Длительность терапии – три месяца.

В группу контроля вошли 20 пациенток без соматической патологии и нарушений менструального цикла, обратившиеся в поликлинику Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии для проверки состояния здоровья. В группе контроля ВМК Цикловита не назначался. Группы были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела.

С целью оценки функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей проведено исследование плазменных концентраций тропных гормонов гипофиза (лютеинизирующего гормона, ФСГ, аденокортикотропного, тиреотропного и пролактина), половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона), надпочечниковых (17-гидроксипрогестерона, кортизола), тиреоидных гормонов (свободных форм тироксина и трийодтиронина) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Delfia (Wallac Oy, Финляндия). С помощью иммуноферментного анализа также определялось содержание антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В.

Исследования крови каждой пациентке проводились трижды: при первом обращении (первый визит), через один и три месяца от начала лечения на третий – пятый день менструации (второй и третий визиты соответственно). Полученные в результате исследований данные формировались с использованием Microsoft Excel 2003 с разделением по анализируемым группам. Расчеты выполнены в соответствии с рекомендациями

О.Ю. Ребровой по обработке численных результатов экспериментов в медицине [5]. На основании общей статистики был проведен анализ данных с применением следующего формата результатов – медиана, интерквартильный размах (25-й; 75-й перцентили). Этот расчет проводился также с использованием возможностей Microsoft Excel. Для обработки результатов применяли пакет прикладных программ Statistica 6.0. Различия данных для независимых (несвязанных) групп пациенток определялись с использованием критерия Манна – Уитни, а для зависимых (связанных) групп – критерия Вилкоксона.

Результаты

Анализ гормонального статуса показал, что у пациенток основной и контрольной групп сывороточное содержание лютеинизирующего гормона не имело межгрупповых различий. При этом уровень ФСГ у пациенток основной группы составил $1,8 (0,95; 2,2)$ мМЕ/л. Этот показатель соответствовал нижней границе нормы ($1,8-11,3$ мМЕ/л) и был в 3,5 раза ниже такового в группе контроля – $6,3 (4,95; 7,13)$ мМЕ/л ($p < 0,05$) (табл. 1).

Были выявлены статистически обоснованные межгрупповые различия в уровнях половых стероидов в виде снижения показателей эстрадиола, прогестерона и тестостерона, что указывало на овариальную недостаточность. Так, у пациенток основной группы сывороточное содержание эстрадиола находилось на нижней границе нормы ($30-120$ пг/мл), составив $37,5 (22,3; 50)$ пг/мл – в 1,7 раза ниже, чем в группе контроля – $64 (39; 89,25)$ пг/мл ($p < 0,05$). Показатели тестостерона были в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе – $0,47 (0,4; 0,66)$ и $0,6 (0,4; 0,7)$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Об овариальной гипофункции у пациенток основной группы также свидетельствовали показатель ингибина В – $128,5 (90,4; 162,8)$ пг/мл, который был в 3,3 раза выше такового в группе контроля ($p < 0,05$), и низкий уро-

вень АМГ – 1,4 (0,96; 3,3) нг/мл – в 2,5 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (табл. 1).

Значения 17-гидроксипрогестерона и кортизола у пациенток с олигоменореей (основная группа) превышали таковые в группе контроля в 1,7 ($p < 0,05$) и 1,2 раза ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствовало об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (табл. 1). При этом следует отметить, что уровень кортизола соответствовал верхней границе нормы (150–660 нмоль/л) и составлял 624 (518; 858,5) нмоль/л.

Исследование тиреоидных гормонов выявило у пациенток основной группы высокий титр антител к тиреоидной пероксидазе, что указывало на взаимосвязь аутоиммунного тиреоидита со сниженным овариальным резервом и овариальной дисфункцией, про-

являющейся олиго- и аменореей (табл. 1).

Ультразвуковое исследование органов малого таза перед началом приема ВМК Цикловита показало повышенное количество мелких и средних фолликулов диаметром от 4 до 10 мм в эхографических срезах яичников основной группы пациенток. Это можно рассматривать как универсальное проявление яичниковой недостаточности, встречающейся при любой этиологии ее развития [6].

Таким образом, клинико-гормональное состояние репродуктивной системы пациенток основной группы характеризовалось как нормогонадотропная олиго- и аменорея, а повышенные значения ингибина В со сниженным уровнем АМГ и активацией гипофизарно-адренальной оси указывали на функциональную недостаточность яичников.

С учетом цели исследования было изучено влияние двухфазного ВМК Цикловита на динамику показателей овариального резерва у пациенток с нормогонадотропной олиго- и аменореей. Содержание ингибина В снизилось до значений, близких к показателям группы контроля. Иначе говоря, при исходно высоких значениях ингибина В лечение привело к стойкой нормализации его уровня, что было отмечено на втором и третьем визитах (табл. 2). Ингибин В секретируется клетками гранулезы малых антральных фолликулов, рост и созревание которых контролируются ФСГ. Уровни ингибина В и ФСГ находятся в противофазе – при высоком плазменном содержании ингибина В в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла определяется низкий уровень ФСГ [7]. Концентрация ингибина В отражает число и состояние фолликулов, отобранных из примордиального пула [8]. Считается, что определение уровня ингибина В более информативно, чем определение ФСГ, так как ингибин В подавляет секрецию ФСГ. Показатели ФСГ были выше исходного уровня в 1,2 раза на втором визите ($p < 0,05$) и в 1,9 раза на третьем визите (повысившись до среднего уровня нормы) ($p < 0,05$): 2,1 (1,7; 2,5) и 3,4 (2,9; 5,1) мМЕ/л соответственно. Полученные результаты свидетельствовали не только о нормализации уровня ингибина В, но и об эффективности проводимого курса и восстановлении фолликулогенеза. На фоне проводимой терапии (второй визит) изменения сыворо-

Таблица 1. Результаты исследования гормональных показателей и маркеров овариального резерва (антимюллерова гормона, ингибина В) у пациенток с олигоменореей и здоровых девушек (группа контроля) в сыворотке крови на первом визите, Ме (25-й; 75-й перцентили)

Показатель	Основная группа (n = 74)	Контрольная группа (n = 20)
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/л	3,3 (2,5; 5,7)	5,95 (5,15; 7,15)
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/л	1,8 (0,95; 2,2) ¹	6,3 (4,95; 7,13)
Пролактин, МЕ/л	693 (287,5; 771,5)	468 (378,5; 562,5)
Эстрадиол, пг/мл	37,5 (22,3; 50)	64 (39; 89,25)
Антимюллеров гормон, нг/мл	1,4 (0,96; 3,3) ¹	3,55 (3,1; 4,13)
Ингибин В, пг/мл	128,5 (90,4; 162,8) ¹	38,61 (24,9; 88,33)
Кортизол, нмоль/л	624 (518; 858,5) ¹	520 (465,5; 605,25)
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,4 (1,3; 1,5) ¹	0,81 (0,69; 0,95)
Тестостерон, нг/мл	0,47 (0,4; 0,66)	0,6 (0,4; 0,7)
Тироксин свободный, нг/мл	2,6 (2,4; 2,8)	2,3 (2,2; 2,4)
Трийодтиронин свободный, нмоль/л	16,3 (14,8; 17,5)	16 (14,6; 17,55)
Антитела к тиреоидной пероксидазе, мкг/мл	199,2 (41; 302,5)	0,47 (0,4; 0,66)

¹ Различия статистически достоверны по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика сывороточного уровня ингибина В, антимюллерова и фолликулостимулирующего гормонов у пациенток основной группы на фоне лечения, Ме (25-й; 75-й перцентили)

Гормон	Первый визит	Второй визит	Третий визит	Контрольная группа	Норма (первая фаза менструального цикла)
Антимюллеров гормон, нг/мл	1,4 (0,75; 2,5) ¹	1,7 (0,3; 3,4) ²	5,1 (4,7; 6,8) ^{1,2}	3,55 (3,1; 4,13)	1,5–5,2
Ингибин В, пг/мл	128,5 (113,3; 149,3) ¹	41,7 (29,4; 54,8) ²	58,3 (14,9; 66,5) ²	38,61 (24,9; 88,33)	40–100
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/л	1,8 (0,95; 2,2) ¹	2,1 (1,7; 2,5)	3,4 (2,9; 5,1) ^{1,2}	6,3 (4,95; 7,13)	1,8–11,3

¹ Различия статистически достоверны по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$.

² Различия статистически достоверны по сравнению с показателями на первом визите, $p < 0,05$.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1. Эффективность циклической микроуридной терапии при нарушениях менструальной функции и состоянии неарте. О.А. Лимова, Л.З. Файлова, Е.Ю. Лисичкина, О.А. Громова и др., ГИНЕКОЛОГИЯ №4, Том 14, 2012г.; 2. Эффективность и безопасность витаминно-минерального препарата ЦИКЛОВИТА в терапии синдромо-структурального напряжения. Е.Ю. Лисичкина, Гоголева М.В., Торшин М.О. и др., ГИНЕКОЛОГИЯ №2, Том 14, 2012г.; 3. Месяц.

Реклама.СРР № RU.77.99.11.0003.E.005497.06.14 от 20.06.2014 г.

ЦИКЛОВИТА®

ЦИКЛ ПО ПРАВИЛАМ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ДВУХФАЗНЫЙ
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС



СНИЖАЕТ РИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

ЦИКЛОВИТА®

Способствует:

- улучшению самочувствия при менструациях
- облегчению предменструального напряжения
- улучшению состояния кожи, волос и ногтей

**СНИЖАЕТ РИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА**

Курсовой* прием Цикловита® способствует:

- Нормализации гормонального фона¹
- Восстановлению регулярного менструального цикла^{1,2}
- Снижению частоты, продолжительности и выраженности большинства симптомов ПМС^{1,2}

* В течение 3 месяцев

otc Pharm
ОТИСИФАРМ

Реклама

Таблица 3. Динамика размеров яичников, диаметра фолликулов у пациенток основной группы на фоне лечения, Ме (25-й; 75-й перцентили)*

Показатель	Первый визит	Второй визит	Третий визит	Контроль
Объем левого яичника, см ³	8,8 (7,4; 12,1) ¹	9,8 (8,2; 13,1) ¹	9,8 (6,7; 11,1) ¹	5,82 (4,9; 8,22)
Объем правого яичника, см ³	8,4 (7,1; 10,2) ¹	9,6 (8,2; 12,2) ¹	8,9 (5,1; 11,2) ¹	6,1 (3,9; 8,6)
Максимальный диаметр фолликулов, см	0,7 (0,5; 0,9) ¹	0,9 (0,6; 1,0) ¹	1,4 (0,9; 1,6)	1,5 (0,8; 1,7)

* Ультразвуковое исследование проводилось на 9–12-й день менструального цикла.

¹ Различия статистически достоверны по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$.

точного содержания АМГ по сравнению с первоначальными значениями отсутствовали (табл. 2). К третьему месяцу наблюдения показатели АМГ превышали исходное значение в 3 раза ($p < 0,001$), достигнув верхней границы нормы и составив 5,1 (4,7; 6,8) нг/мл. Это, вероятно, было обусловлено нормализацией ритма секреции гонадотропинов и восстановлением нормального функционирования системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» (табл. 2).


Нормальный уровень АМГ в течение трех месяцев у пациенток ос-

новной группы, а также увеличение максимального диаметра фолликулов, определяемое при ультразвуковом исследовании на 9–12-й день менструального цикла (табл. 3), могли быть связаны с нормализацией фолликулогенеза и формированием пула антральных фолликулов. Это подтверждает эффективность проводимого лечения у пациенток с нормогонадотропной гипофункцией яичников.

Клинические результаты приема ВМК Цикловита оценивались по восстановлению показателей регулярного менструального цикла. Во

время второго визита 12 пациенток (16,2% от общего числа пациенток основной группы) констатировали 28-дневный межменструальный интервал, а на третьем визите 24 пациентки (32,4% от общего числа пациенток основной группы) сообщили о 28–30-м дневном менструальном цикле. Побочные эффекты, аллергические реакции и изменение массы тела на фоне приема ВМК Цикловита не зарегистрированы ни у одной из 74 пациенток, принявших участие в исследовании.

Заключение

Применение двухфазного ВМК Цикловита у пациенток с нормогонадотропной гипофункцией яичников, проявляющейся олигоменореей, приводило к нормализации показателей фолликулогенеза, восстановлению овуляторного менструального цикла и тем самым способствовало улучшению репродуктивного здоровья молодых женщин. 

Литература

1. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков. М.: Триада Х, 2009.
2. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале 21 века // Акушерство и гинекология. 2006. Приложение. С. 21–30.
3. Айламазян Э.К., Габелова К.А., Гзгзян А.М., Потин В.В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, диагностика, перспективы лечения) // Акушерство и гинекология. 2002. № 2. С. 7–9.
4. Потин В.В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII. № 1. С. 73–76.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.
6. Гзгзян А.М. Аутоиммунный гипогонадизм (патогенез, диагностика, принципы лечения): дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007.
7. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Машикова Е.А. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. LVIII. № 3. С. 75–85.
8. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // Проблемы репродукции. 2007. № 2. С. 22–29.

Experience of Using Vitamin-Mineral Complex Ciklovita in Young Women with Oligomenorrhea

V.O. Andreeva

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

Contact person: Vera Olegovna Andreeva, vandreyeva@mail.ru

Here, efficacy of two-phase vitamin-mineral complex Ciklovita was examined in young women aged 18–24 with normogonadotropic ovarian hypofunction. The data obtained allowed to conclude that vitamin-mineral complex promoted normalized ovarian folliculogenesis and restored ovulatory menstrual cycle, thereby improving reproductive health of young women.

Key words: adolescents, normogonadotropic ovarian hypofunction, oligomenorrhea, folliculogenesis, two-phase vitamin-mineral complex Ciklovita