

Роль циклической витаминотерапии как негормонального метода восстановительного лечения нарушений менструального цикла после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза

А.Ф. Михельсон[✉]

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Выраженность нарушений генеративной функции зависит от частоты перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), их этиологии, лечебной тактики и подходов к реабилитации. С увеличением количества эпизодов заболевания растет частота трубного бесплодия и внематочной беременности. Наиболее характерные последствия перенесенных ВЗОМТ – различные формы нарушений менструального цикла. Включение в программу терапии и профилактики нарушений менструального цикла витаминов и минералов – перспективное направление поиска эффективных и безопасных подходов к терапии. Результаты проспективного исследования эффективности применения двухфазного витаминно-минерального комплекса Цикловита® у пациенток репродуктивного возраста с олигоменореей, развившейся после перенесенных ВЗОМТ, свидетельствуют о целесообразности его применения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, лечение, нарушения менструального цикла, олигоменорея, Цикловита.

[✉]michelson.a.f@mail.ru

Для цитирования: Михельсон А.Ф. Роль циклической витаминотерапии как негормонального метода восстановительного лечения нарушений менструального цикла после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2016; 18 (1): 97–100.

The role of cyclic vitamin therapy as a non-hormonal method of rehabilitation treatment of menstrual disorders after an inflammatory disease of the pelvic organs

A.F. Mikhelson[✉]

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevskii per., d. 29

Intensity of generative functions violations depends on the frequency of the transferred inflammatory diseases of the pelvic organs (pelvic inflammatory disease), their etiology, treatment tactics and approaches to rehabilitation. With the increase in the number of episodes of the disease increasing, the frequency of tubal infertility and ectopic pregnancy also rises. The most characteristic effects of deferred PID are different forms of menstrual disorders. The inclusion in the program of treatment and prevention of disorders of vitamins and minerals of the menstrual cycle is a promising direction of finding an effective and safe approach to therapy. The results of a prospective study of the effectiveness of the two-phase vitamin-mineral complex Ciklovita® used by patients of reproductive age with oligomenorrhea, which developed after previous PID indicate the feasibility of its application.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, treatment, irregular menstruation, oligomenorrhea, Ciklovita.

[✉]michelson.a.f@mail.ru

For citation: Mikhelson A.F. The role of cyclic vitamin therapy as a non-hormonal method of rehabilitation treatment of menstrual disorders after an inflammatory disease of the pelvic organs. Gynecology. 2016; 18 (1): 97–100.

В структуре гинекологической заболеваемости воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующее положение и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщины. Около 30% всех случаев бесплодия, до 50% экстрагенитальных беременностей и большое количество проблем, связанных с синдромом хронической тазовой боли – следствие перенесенных ВЗОМТ. Многочисленные исследования посвящены изучению выраженности нарушений генеративной функции в зависимости от частоты перенесенных ВЗОМТ, их этиологии, лечебной тактики и подходов к реабилитации. Так, с увеличением количества эпизодов заболевания растет частота развития трубного бесплодия (с 8% после первого, до 19,5% после второго и 40% после третьего эпизода) и внематочной беременности (с 6% после первого, до 12% после второго и 22% после третьего эпизода). Подобная динамика отмечена и в отношении синдрома хронической тазовой боли, который развивается у 12% пациенток после однократно перенесенного ВЗОМТ и у 67% – после трех и более ВЗОМТ в анамнезе [1–6].

По данным ряда авторов, для большинства больных наиболее характерными последствиями перенесенных воспалительных заболеваний являются разные формы нарушений менструального цикла (МЦ), низкая доля двухфазных МЦ (не более 40,9%), значимая частота недостаточности лютеиновой фазы цикла (49,2%) [7–9].

Данные о высокой частоте нарушений МЦ, вызванной воспалительными заболеваниями органов малого таза, послужили основанием для проспективного исследования эффективности применения двухфазного витаминно-минерального комплекса (ВМК) Цикловита® у пациенток с олигоменореей, развившейся после перенесенных ВЗОМТ. Успешный опыт применения циклической витаминотерапии для лечения нарушений МЦ в практике российских врачей не потерял своей актуальности [3, 10]. Использование циклической витаминотерапии является альтернативой приему гормональных препаратов. Кроме того, некоторые гормональные препараты могут иметь целый ряд серьезных ограничений по применению, что требует дополнительного проведения исследований у пациенток перед назначением данного вида терапии.

Цель исследования: выявить влияние компонентов двухфазного ВМК Цикловита® на симптомы олигоменореи и гормональный профиль пациенток, перенесших ВЗОМТ.

Задача исследования: проанализировать динамику клинических симптомов нарушений МЦ, параметров гормонального профиля, маркеров овариального резерва в ходе применения двухфазного ВМК Цикловита® у пациенток с признаками функциональной недостаточности яичников, реализовавшейся в олигоменорею.

Место проведения исследования – кафедра акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Нормативные значения	P_{o-k} *
ФСГ, МЕ/л	2,19±0,62	4,89±0,58	1,5–10	0,001
ЛГ, МЕ/л	4,73±0,46	4,90±0,41	3–15	0,094
ПРЛ, МЕ/л	64,86±1,44	72,19±8,21	31–525	0,496
АКТГ, пг/мл	27,31±1,64	28,22±2,55	9–52	0,474
ТТГ, МЕ/л	2,61±0,09	2,58±0,71	0,4–4,0	0,783

*Здесь и в табл. 2, 3 P_{o-k} – показатель достоверности между основной группой и контрольной.

Показатель, нмоль/л	Основная группа	Контрольная группа	Нормативные значения	P_{o-k}
E_2	72,7±9,12	216,71±85,12	77–921	0,001
ПГ	0,17±0,02	0,61±0,07	0,3–0,95	0,001
T_s	1,92±0,05	0,52±0,054	0,38–2,71	0,001
Кортизол	128,19±11,74	314,07±18,42	116–1060	0,001
T_3 общ	1,86±0,02	1,93±0,07	0,89–2,44	0,42
T_4 общ	74,19±15,82	64,40±18,36	62–150	0,23

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Нормативные значения	P_{o-k}
Ингибин В, пг/мл	122,7±12,41	37,3±7,46	40,0–100,0	0,001
АМГ, нг/мл	0,9±0,32	2,3±0,61	1,0–2,5	0,001

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	Нормативные значения	$P_{и-л}$ *	$P_{л-к}$ **
	исходный уровень	после лечения				
ФСГ, МЕ/л	2,19±0,62	4,63±0,81	4,89±0,58	1,5–10	0,001	0,134
ЛГ, МЕ/л	4,73±0,46	4,71±0,24	4,90±0,41	3–15	0,442	0,751
ПРЛ, МЕ/л	64,86±1,44	64,01±2,13	62,19±8,21	31–525	0,054	0,119
АКТГ, пг/мл	27,31±1,64	27,15±1,42	27,22±2,55	9–52	0,462	0,854
ТТГ, МЕ/л	2,61±0,09	2,59±0,07	2,58±0,71	0,4–4,0	0,081	0,889

*Здесь и в табл. 5, 6 $P_{и-л}$ – показатель достоверности между исходными данными и значениями после лечения у пациенток основной группы; ** $P_{л-к}$ – показатель достоверности между значениями после лечения пациенток основной группы и данными контрольной.

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	Нормативные значения	$P_{и-л}$	$P_{л-к}$
	исходный уровень	после лечения				
Ингибин В, пг/мл	122,7±12,41	39,58±5,32	37,3±7,46	40,0–100,0	0,001	0,092
АМГ, нг/мл	0,9±0,32	2,31±0,32	2,32±0,61	1,0–2,5	0,001	0,910

Показатель, нмоль/л	Основная группа		Контрольная группа	Нормативные значения	$P_{и-л}$	$P_{л-к}$
	исходный уровень	после лечения				
E_2	72,7±9,12	224,34±76,16	216,71±85,12	77–921	0,001	0,662
ПГ	0,17±0,02	0,72±0,04	0,61±0,07	0,3–0,95	0,001	0,117
T_s	1,92±0,05	0,53±0,04	0,52±0,05	0,38–2,71	0,001	0,291
Кортизол	128,19±11,74	321,02±16,31	314,07±18,42	116–1060	0,001	0,064
T_3 общ	1,86±0,02	1,79±0,02	1,93±0,07	0,89–2,44	0,42	0,312
T_4 общ	74,19±15,82	64,34±9,12	64,40±18,36	62–150	0,23	0,981

Схема применения: двухфазный ВМК – Цикловита® – назначали внутрь, во время еды, запивая большим количеством жидкости. Длительность терапии составила 3 мес.

- Цикловита®-1 назначалась в I фазе МЦ с 1-го по 14-й день от начала менструации, суточная доза – 1 таблетка.
- Цикловита®-2 назначалась во II фазе МЦ с 15-го по 28-й день от начала менструации, суточная доза составляла 2 таблетки.

Материалы и методы

В исследование приняли участие 100 пациенток в возрасте от 18 до 24 лет (основная группа), страдающих олигоменореей, развившейся в период от 1,5 мес после перенесенных ВЗОМТ. Пациентки данной группы обратились за

медицинской помощью спустя 6 мес после возникших нарушений МЦ в период с сентября 2014 по март 2015 г.

В группу контроля вошли 25 практически здоровых женщин с нормальными параметрами МЦ, сопоставимых по возрасту с пациентками основной группы.

Гормональный профиль оценивался на 3–5-й день МЦ в начале исследования и спустя 3 мес наблюдения. Исследовались уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов, пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), прогестерона (ПГ), тестостерона (T_s), кортизола в сыворотке крови. Гормоны определяли методом радиоиммунологического анализа (РИА) с помощью стандартных на-

боров фирмы «Immunothech» (Чехия) или фирмы ГП «ХОПИБОХНАНБ» (Республика Беларусь). Полученные данные анализировались путем сравнения с физиологической нормой, предлагаемой в соответствующих наборах для определения этих гормонов. Содержание антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В осуществлялось методом иммуноферментного анализа во временные интервалы, указанные выше.

В группе контроля исследуемые параметры оценивались однократно.

Эхографические и доплерометрические исследования проводились на аппарате «Acuson 128 XP/10» с использованием абдоминального и трансвагинального датчиков частотой 4 и 7 МГц.

Микробиологическое исследование отделяемого заднего свода влагалища включало определение видового и количественного состава всех ассоциантов микроценоза изучаемого биотопа. Оценку результатов производили по частоте выделения симбионтов и по интенсивности – десятичному логарифму от среднего числа микроорганизмов (lg КОЕ). Видовую идентификацию выделенных возбудителей проводили с помощью компьютерной программы и идентификационных наборов фирмы «Becton Dickinson BBL Crystal Systems».

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBMPC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и электронных таблиц Excel 2003 (О.Ю.Реброва, 2002; В.П.Боровиков, 2003). В ходе выполнения описательной статистики проверялось соответствие изучаемых данных нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство дисперсий в сравниваемых группах – согласно критерию Левена. В случае положительного решения для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t-критерий Стьюдента, при отрицательном решении использовались непараметрические методы – критерий Манна–Уитни. Применялись общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Результаты исследования

При обследовании больных основной группы спустя 6 мес после перенесенных ВЗОМТ было установлено, что основными в структуре их жалоб являлись нарушения МЦ, возникшие в период от 1,5 мес после перенесенных ВЗОМТ. Для всех женщин изменения МЦ укладывались в клиническую картину олигоменореи и выражались увеличением его продолжительности ($97,03 \pm 12,6$ дня) и снижением интенсивности кровопотери во время менструаций.

У 78 (78,0%) пациенток первая менструация возникла в течение $1,14 \pm 0,62$ мес, а у 22,0% – через $1,42 \pm 0,73$ мес после завершения лечения ВЗОМТ.

Ультразвуковым исследованием (УЗИ) были исключены возможные причины дисменореи – беременность, кисты яичников и др. Размеры матки и яичников соответствовали нормативным значениям. На момент обращения (на фоне задержки очередной менструации на период до 2 мес) среднее М-эхо у всех женщин основной группы (с нарушением МЦ по типу олигоменореи) не превышало 0,3 см

($0,21 \pm 0,0042$), визуализировалось в виде линейной структуры, в яичниках определялись отдельные фолликулы диаметром от 3 до 5 мм. У всех женщин контрольной группы функциональная активность эндометрия была достоверно более высокой, соответствовала фазе МЦ.

Клинические симптомы олигоменореи у пациенток основной группы (редкие, скудные менструации) послужили основанием для исследования уровней центральных и периферических звеньев регуляции МЦ. Анализу также были подвергнуты уровни других тропных гормонов аденогипофиза – АКТГ и ТТГ, а также маркеры овариального резерва – АМГ и ингибина В.

Исходный уровень тропных гормонов аденогипофиза в группе здоровых женщин и пациенток, перенесших ВЗОМТ, соответствовали нормативным значениям, однако сывороточные концентрации ФСГ в основной группе пациенток оказались достоверно более низкими по сравнению с контрольной и составили соответственно $2,19 \pm 0,62$ МЕ/л против $4,89 \pm 0,58$ МЕ/л ($p < 0,001$); табл. 1.

На фоне нормофункции центрального звена регуляции репродуктивной системы у больных основной группы отмечена достоверно более низкая продукция периферических яичниковых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона; $p < 0,001$). Уровни тиреоидных гормонов в исследуемых группах были сопоставимыми и соответствовали референсным значениям (табл. 2).

В ходе исследования маркеров овариального резерва у пациенток с олигоменореей после перенесенных ВЗОМТ выявлены более высокие значения ингибина В и более низкие уровни АМГ по сравнению с таковыми в группе здоровых женщин. В основной группе уровень ингибина В составил $122,7 \pm 12,41$ пг/мл против $37,3 \pm 7,46$ пг/мл в контрольной группе ($p < 0,01$), уровень АМГ – $0,9 \pm 0,32$ нг/мл в основной и $2,3 \pm 0,61$ нг/мл в контрольной группе ($p < 0,01$), что указывало на функциональную недостаточность яичников пациенток основной группы, возникшую после заболевания (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о развитии гипофункции яичников, определяющей возникновение нормогонадотропной олигоменореи у больных, перенесших ВЗОМТ, т.е. функциональной несостоятельности периферических отделов репродуктивной системы в отдаленном периоде после заболевания.

Исходя из цели и задач исследования для коррекции гипофункции яичников изучено влияние двухфазного ВМК Цикловита® на динамику центральных и периферических параметров гормонального профиля и овариального резерва у пациенток с нормогонадотропной олигоменореей.

В основной группе средние значения ФСГ на фоне приема двухфазного ВМК повысились в 2,1 раза ($p < 0,01$) по сравнению с исходными и приблизились к уровню данного показателя в контрольной группе. Показатели остальных исследуемых гипоталамических гормонов достоверно не изменились (табл. 4).

Учитывая, что ингибин В отражает фолликулярный рост в ответ на стимуляцию ФСГ и его уровень потенциально определяется количеством здоровых ранних антральных фолликулов, исследование данного параметра в динамике лечения также представляло интерес.

На фоне увеличения сывороточных концентраций ФСГ уровень ингибина В достоверно снизился (в 3,1 раза; $p < 0,001$), приблизился к значениям контрольной группы, что демонстрировало эффективность проводимого лечения в отношении восстановления фолликулогенеза.

Сывороточный уровень АМГ после приема ВМК Цикловита® значительно увеличился (в 2,6 раза; $p < 0,001$), достиг показателей контрольной группы и нормативных значений (табл. 5).

Исследование периферических яичниковых, надпочечниковых и тиреоидных гормонов продемонстрировало нормализацию сывороточных концентраций эстрадиола и прогестерона на фоне практически не изменившихся значений кортизола и гормонов щитовидной железы (табл. 6).

Положительные эффекты ВМК Цикловита® в отношении гормонального профиля у больных основной группы сопровождались купированием клинической симптоматики – восстановлением нормального ритма менструаций, регистрацией УЗИ-маркеров двухфазного МЦ. Так, на 24–26-й день МЦ у 92 (92,0%) больных основной группы эндометрий обладал повышенной экзогенностью, свидетельствующей об адекватной секреторной трансформации. У 8 пациенток отмечалось отсутствие секреторных преобразований эндометрия, что выражалось в сохранении его трехслойного строения, характерного для периода предовуляции. Визуализировались гипоэкзогенные функциональные слои. Данная эхографическая картина на фоне восстановления референтных значений уровня прогестерона у 8,0% пациенток основной группы была обусловлена, вероятно, нарушениями на уровне рецепторного звена эндометрия после перенесенных ВЗОМТ.

Нежелательных явлений в ходе применения двухфазного ВМК Цикловита® для коррекции нарушений МЦ по типу олигоменореи у больных, перенесших ВЗОМТ, не отмечено.

Заключение

Применение двухфазного ВМК Цикловита® для коррекции нарушений МЦ по типу олигоменореи у больных, про-

шедших курс лечения ВЗОМТ, оптимизирует взаимоотношения центральных и периферических отделов репродуктивной системы, заключающиеся в нормализации уровней ФСГ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона, а также маркеров фолликулярного резерва.

Восстановление гормонального оптимума у обследованных пациенток способствовало формированию двухфазного МЦ, что свидетельствовало о положительном влиянии витаминов и минералов на уровень стероидных яичниковых гормонов.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения двухфазного ВМК Цикловита® при нарушениях МЦ по типу олигоменореи, развившейся после перенесенных ВЗОМТ у пациенток репродуктивного возраста. Положительное влияние компонентов ВМК Цикловита® на показатели гормонального статуса, а также клиническое течение олигоменореи переключаются с данными многих исследователей [3, 10] о влиянии витаминов и минералов на регуляцию репродуктивной системы в вертикали «центральная нервная система – эндокринные железы – матка».

Литература/References

1. Баранов АН, Истомина НГ. Эktopическая беременность: методические рекомендации. СПб.: Изд-во Н-11, 2010. / Baranov AN, Istomina NG. Ektopicheskaia beremennost': metodicheskie rekomendatsii. SPb.: Izd-vo H-11, 2010. [in Russian]
2. Чернова И.С., Адамьян Л.В., Козаченко А.В. Репродуктивная функция женщины после лечения эktopической беременности. Сборник материалов III Международного конгресса по репродуктивной медицине. М., 2009; с. 263. / Chernova IS, Adamian LV, Kozachenko AV. Reprodukciivnaia funktsiia zhenšcbin posle lecheniia ektopicheskoj beremennosti. Sbornik materialov III Mezbdunarodnogo kongressa po reprodukciivnoi meditsine. M., 2009; s. 263. [in Russian]
3. Лиманова О.А., Федотова Л.Э. и др. Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции и становлении менархе. Гинекология. 2012; 14 (4). / Limanova OA, Fedotova LE, i dr. Effektivnost' tsikličeskoj mikronutrientnoi terapii pri naruseniiakh menstrual'noi funktsii i stanovlenii menarkbe. Gynecology. 2012; 14 (4). [in Russian]
4. Sweet RL, Ronald S. Gibbs "Infectious Diseases of the Female Genital Tract" Lippincott Williams & Wilkins, 2009; p. 232.
5. Moore J, Kennedy S. Causes of pelvic pain. Baillieres Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14 (3): 389–402.
6. Cromwell PF, Risser WL, Risser JM. Prevalence and incidence of pelvic inflammatory disease in incarcerated adolescents. Sex Transm Dis 2002; 29: 391–96.
7. Сикорская Н.В., Сафронова Д.А., Соломатин Д.В. Особенности морфофункционального состояния яичников после операций на маточных трубах. XXII Междунар. конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». М.: 2009; с. 62–3. / Sikorskaja NV, Safronova DA, Solomatina DV. Osobennosti morfofunkcional'nogo sostoiianiia iaicbnikov posle operatsii na matocbnykh trubakh. XXII Mezbduunar. kongress s kursom endoskopiï "Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekoлических заболеваний". М.: 2009; с. 62–3. [in Russian]
8. Howard FM, Berkley K. Chronic abdominopelvic pain in women. Pain 2012: refresher courses, 14-th World Congress on pain. Seattle: IASP Press, 2012; p. 209–25.
9. Blumbuliene Z. Casual analysis of menstrual disorders in adolescent girls. Ginecologia Polska 2003; 74 (4): 267–73.
10. Лисицына Е.Ю., Калачева А.Г., Гоголева И.В. и др. Эффективность и безопасность витаминно-минерального препарата «Цикловита®» в терапии синдрома предменструального напряжения. Гинекология. 2012; 14 (2); 78–4. / Lisitsyna EJu, Kalacheva AG, Gogoleva IV, i dr. Effektivnost' i bezopasnost' vitaminno-mineral'nogo preparata "Tsiklovita®" v terapii sindroma predmenstrual'nogo napriazheniia. Gynecology. 2012; 14 (2); 78–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Михельсон Александр Феликсович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ. E-mail: michelson.a.f@mail.ru