

Прегавидарная подготовка: современный взгляд

Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Прегавидарная подготовка — это комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков реализации репродуктивной функции. У современных женщин отмечается высокий уровень тревожности, депрессивных состояний и, как следствие, нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, проявляющиеся в физиологическом повышении уровня пролактина. По известным данным, даже физиологическое повышение уровня пролактина, в особенности при длительных физических и эмоциональных нагрузках, может являться причиной бесплодия. Пролактин называют гормоном стресса, т. к. его выработка повышается при регулярных и часто возникающих стрессовых ситуациях. При этом у ряда женщин выброс пролактина при стрессовых ситуациях является чрезмерным.

В настоящей статье приведен анализ проблемы и отражен опыт использования витаминно-минерального комплекса с экстрактом витекса священного с целью прегавидарной подготовки у пациенток с функциональной гиперпролактинемией на фоне хронического стресса. Коррекция дефицита микронутриентов при прегавидарной подготовке достоверно улучшает соматическое здоровье, когнитивные способности и повышает продолжительность жизни будущего ребенка (уровень доказательности А). Экстракт витекса священного способствует нормализации уровня пролактина, что в результате приводит к нормализации менструального цикла и более высокой частоте наступления беременности, улучшает функциональное состояние женской репродуктивной системы.

Ключевые слова: прегавидарная подготовка, витаминно-минеральный комплекс с экстрактом витекса священного, беременность, бесплодие, гиперпролактинемия, стресс.

Для цитирования: Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Прегавидарная подготовка: современный взгляд. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(*):1–4. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-*-1-4.

Current views on the pre-pregnancy planning

D.M. Ibragimova, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Pre-pregnancy planning is a complex of preventive measures to minimize the risks associated with the realization of reproductive function. Today, women are characterized by high level of anxiety and depressive disorders which result in the dysfunction of hypothalamus and pituitary gland manifested with physiologically elevated levels of prolactin. Available data demonstrate that even physiologically elevated levels of prolactin (in particular, in prolonged physical and emotional stresses) can lead to infertility. Prolactin is commonly regarded as the “stress hormone” since its production increases in regular chronic stresses. In many women, excessive prolactin secretion occurs in stresses. This paper addresses this issue as well as clinical experience with vitamin mineral complex containing Vitex agnus-castus extract used for pre-pregnancy planning in women with functional hyperprolactinemia as a result of chronic stress. Reducing micronutrient deficiency (as a part of pre-pregnancy planning) significantly improves somatic health, cognitive functions, and life expectancy of the future child (level of evidence A). Vitex agnus-castus extract normalizes prolactin levels and menstrual cycle thus helping women get pregnant more often and improving the functions of female reproductive system.

Keywords: pre-pregnancy planning, vitamin mineral complex containing Vitex agnus-castus extract, pregnancy, infertility, hyperprolactinemia, stress.

For citation: Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Current views on the pre-pregnancy planning. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(*):1–4. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-*-1-4.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Серьезной проблемой, препятствующей реализации репродуктивных планов женщины, могут быть нарушения менструальной функции на фоне дисгармоничного физического развития, раннее начало половой жизни, промискуитет, прерывание нежелательной беременности вследствие низкой приверженности контрацепции. Среди социальных причин, оказывающих негативное влияние на уровень рождаемости, выделены: изменение

семейных ценностей, смена приоритетов современного поколения с акцентом на повышение материального благосостояния, карьеру и установка на отсроченное рождение ребенка [1].

В результате этого у современных женщин отмечается высокий уровень тревожности, депрессивных состояний и, как следствие, нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, проявляющиеся в физиологическом повышении уровня пролактина.

По известным данным, даже физиологическое повышение уровня пролактина, в особенности при длительных физических и эмоциональных нагрузках, может являться причиной бесплодия. Пролактин называют гормоном стресса, т. к. его выработка повышается при регулярных и часто возникающих стрессовых ситуациях. При этом у ряда женщин выброс пролактина при стрессовых ситуациях является чрезмерным, что может привести к ошибочной постановке диагноза пролактиномы. Так называемая латентная гиперпролактинемия может также привести к лютеиновой недостаточности и, как результат, к бесплодию [2]. Гиперпролактинемия — состояние, которое характеризуется повышением уровня пролактина в организме женщины, что может сопровождаться нарушениями менструального цикла (МЦ) и бесплодием. Частота гиперпролактинемии у пациенток с нарушением МЦ составляет около 40% [3, 4]. Существует физиологическая и патологическая гиперпролактинемия. Физиологическое повышение уровня пролактина встречается во время беременности, лактации, при физических нагрузках, стрессах, медицинских манипуляциях и даже при гинекологическом обследовании.

Причиной патологической гиперпролактинемии могут быть опухоли гипофиза или нарушения эндокринного механизма подавления секреции пролактина на гипоталамо-гипофизарном уровне [5]. Секреция пролактина находится под контролем гипоталамических дофаминергических нейронов. В результате экспериментов на животных доказано, что снижение гипоталамической дофаминергической секреции в условиях стресса является причиной стимуляции секреции пролактина, обусловленной стрессом [6].

Прегавитарная подготовка — это комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков реализации репродуктивной функции. Коррекция дефицита микронутриентов при прегавитарной подготовке достоверно улучшает соматическое здоровье, когнитивные способности и повышает продолжительность жизни будущего ребенка (уровень доказательности А) [7].

Рационально спланированная прегавитарная подготовка пациенток с физиологической гиперпролактинемией, связанной с воздействием стрессорных факторов, значительно повышает вероятность наступления беременности. Кроме того, снижается вероятность рождения детей с врожденными пороками развития: дефектами нервной трубки, пороками сердца и другими аномалиями, не связанными с наследственными дефектами, но обусловленными микронутриентным статусом матери [8].

Экстракты витекса священного (*Vitex agnus-castus*) применяют для регуляции МЦ, в терапии синдрома предменструального напряжения, а также для лечения гиперпролактинемии и бесплодия. Компоненты экстракта этого растения обладают противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным (в частности, противогрибковым), вазопротекторным и обезболивающим действием [9, 10].

Растения этого рода являются богатым источником дитерпеноидов, которые не только демонстрируют разностороннее структурное разнообразие с потенциальной хемотаксономической значимостью, но и проявляют широкий спектр биологической активности (в основном цитотоксические, противовоспалительные, антимикробные и регулирующие уровень гормонов эффекты), а также обладают анти-

ангиогенной активностью [11]. Витекс священный успешно применяют для уменьшения симптомов предменструального напряжения [9]. Витаминно-минеральный комплекс (ВМК) Прегнотон, обогащенный стандартизованным экстрактом витекса, особенно рекомендуется для прегавитарной подготовки женщин с гиперпролактинемией.

В состав ВМК Прегнотон наряду со стандартизованным экстрактом витекса священного (40 мг) входят фолиевая кислота (520 мкг), витамин С (90 мг), витамин Е (15 мг), витамины В₆ (2 мг), В₂ (1 мг), В₉ (520 мкг), L-аргинин (915 мг) и микроэлементы магний (80 мг), цинк (12), йод (150 мкг), селен (55 мкг). Содержащиеся в этом комплексе компоненты способствуют снижению риска развития пороков у плода и патологии беременности на ранних сроках, предупреждают внутриутробную инфекцию, позволяют нормализовать МЦ и улучшают эмоциональное состояние женщины [10].

Антигиперпролактинергический эффект экстракта витекса священного связан, в частности, с блокировкой дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза, вследствие чего происходит торможение избыточного высвобождения пролактина [12]. Эти эффекты стимулируются компонентами флавоноидной фракции, которая показала выраженное снижение уровня пролактина. Дальнейшее разделение (фракционирование) экстрактов демонстрирует, что флавоноид кастицин сам по себе может снижать аномально высокие уровни пролактина сыроворотки на 50% ($p < 0,01$) [13].

Входящий в состав комплекса витамин В₆ (пиридоксин) активно участвует в процессах трансаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот, превращения триптофана, серосодержащих аминокислот. Пиридоксин улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, кроветворение, что очень важно для успешной прегавитарной подготовки. Эти эффекты также важны для лечения женщин с предменструальным синдромом, особенно с выраженными нарушениями в психоземotionalной сфере [14].

Дефицит пиридоксина сопряжен с повышенной частотой судорог, парестезий, а также связан с тревожным состоянием нервной системы, кариесом зубов (категория доказательности А). Метаанализ 5 исследований, включивший более 1600 исследуемых женщин, показал, что регулярное употребление витамина В₆ значительно уменьшает риск разрушения эмали зубов у беременных и низкой массы тела плода при рождении. Недостаточность пиридоксина при беременности способствует развитию дефектов нервной трубки плода и может приводить к развитию преэклампсии [10].

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

В связи с изложенной выше информацией представляется интересной оценка эффективности и безопасности использования ВМК с экстрактом витекса священного с целью прегавитарной подготовки. Авторы наблюдали пациенток с функциональной гиперпролактинемией на фоне хронического стресса.

Исследуемые пациентки были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 25 наблюдаемых (средний возраст — $27,4 \pm 6,1$ года) с относительной гиперпролактинемией; во 2-ю группу были включены 25 соматически

здоровых женщин (средний возраст — 26,1±3,4 года). Средняя продолжительность бесплодия в группах составила: 1-я группа — 4,2±3,7 года, 2-я группа — 5,1±4,7 года.

С целью изучения взаимосвязи между относительной физиологической гиперпролактинемией и бесплодием всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование, включающее, помимо общеклинических, исследование уровня пролактина на 1–3-й день МЦ двукратно, натощак (норма — 109–557 мЕд/мл). У 19 пациенток из 1-й группы содержание пролактина в крови превышало 650 мЕд/мл, у 6 уровень пролактина колебался от 630 до 700 мЕд/мл. 2-ю группу составили женщины, содержание пролактина в крови которых было в пределах физиологических колебаний (370–500 мЕд/мл). Возраст наступления менархе у пациенток обследованных групп колебался от 11 до 15 лет и в среднем составил 13,6±0,3 года.

Для уточнения размеров матки, толщины эндометрия и состояния яичников всем больным было проведено УЗИ органов малого таза на 5–7-й день МЦ. Исследование проводилось на аппарате Esaote My Lab-70 вагинальным датчиком с рабочей частотой 7,5 МГц. Грубой структурной патологии органов малого таза ни у одной из обследованных пациенток не было выявлено.

Клинические проявления нарушения МЦ у обследованных пациенток были разнообразны: олигоменорея — у 11 (22%), олигоопсоменорея — у 13 (26%), гиперполименорея — у 5 (10%) в обеих группах. К провоцирующим факторам, которые могли играть роль в нарушении МЦ, исходя из данных анамнеза, относились: эмоционально-психическая нагрузка — у 7 (14,0%) женщин; смена климатического пояса — у 13 (26%); снижение массы тела — у 22 (44%).

С целью прегравидарной подготовки пациенткам обеих групп был назначен ВМК с экстрактом витекса священного Прегнотон по 1 саше-пакету 1 р./сут на протяжении 3 мес.

Следует отметить, что на фоне приема Прегнотона — ВМК с экстрактом витекса священного у наблюдаемых пациенток стабилизировался МЦ, снизилась частота проявлений предменструального синдрома, уменьшились проявления нарушений в виде дисменореи, нормализовался уровень пролактина. На фоне применения Прегнотона были отмечены снижение уровня эмоциональной лабильности в предменструальный период, повышение работоспособности и сексуального влечения на фоне возросшей длительности лютеиновой фазы цикла. Комплекс веществ в составе препарата восполнил недостаток витаминов и минералов, которые необходимы на этапе подготовки к зачатию, улучшилось кровообращение и повысилась фертильность, оптимизировались условия для наступления беременности.

В результате лечения в 1-й группе больных с физиологической гиперпролактинемией нормализовался уровень пролактина, до лечения находившегося на пограничных значениях, зарегистрировано наступление беременности у 6 женщин 1-й группы и 9 женщин 2-й группы на протяжении 4 мес. наблюдения. У женщин наблюдаемых групп произошли нормализация МЦ и улучшение эмоционального состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прием ВМК с экстрактом витекса священного Прегнотон приводит к нормализации уровня пролактина, что стабилизирует МЦ и способствует наступлению беременности, улучшает функциональное со-

стояние женской репродуктивной системы: восполняет недостаток витаминов и минералов, необходимых для правильного формирования и развития плода на ранних сроках беременности; способствует восстановлению организма после стрессов и повышенных эмоциональных нагрузок и позволяет устранить нарушения репродуктивной функции, вызванные стрессами. Если изначальный уровень пролактина был в норме, прием препарата не оказывает какого-либо отрицательного действия на МЦ и организм в целом [9–15].

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке АО «АКВИОН» (Россия) в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. АО «АКВИОН», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение АО «АКВИОН» может отличаться от мнения автора и редакции.

Acknowledgement

The publication is supported by JSC “Aquion” (Russian Federation) according to the internal policies and existing legislation. JSC “Aquion”, its employees or representatives did not participate in the writing of this paper and are not responsible for either content or any financial or other agreements with third parties regarding this paper. Aquion’s view can be different from that of the authors and Editorial Board.

Литература

1. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Современные тенденции репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения женского населения в России. Мать и дитя в Кузбассе. 2017;1(68):11–14.
2. Вуттке В., Зайдлова-Вуттке Д., Ярри Г., Артымук Н. Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) в гинекологической эндокринологии. Гинекология. 2012;1: 8–11.
3. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у мужчин и женщин. Пособие для врачей. М., 2007.
4. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
5. Овсянникова Т.В. Дифференциальная диагностика и лечение бесплодия при гиперпролактинемии. Гинекология. 2014;02:34–37. DOI: 10.26442/2079-5831_16.2.34-37.
6. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A. et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80:1523–1631. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
7. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины. М., 2016.
8. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани. Гинекология. 2018;5(20):42–45.
9. Kumar S., Mansel R.E., Hughes L.E. et al. Prediction of response to endocrine therapy in pronounced cyclical mastalgia using dynamic tests of prolactin release. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23:699–704. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb01131.x.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Прегравидарная подготовка пары. Роль синергизма микронутриентов. Трудный пациент. 2015;08–09:29–37.
11. Ban Y., Xia T., Jing R. et al. *Vitex diterpenoids: structural diversity and pharmacological activity.* *Cur Pharm Des.* 2019. DOI: 10.2174/1381612825666191216151703.
12. Carmichael A.R. Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008;5(3):247–250. DOI: 10.1093/ecam/nem074.
13. Hu Y., Xin H.L., Zhang Q.Y. et al. Anti-nociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of *Fructus Viticis* and its effective fractions and chemical constituents. *Phytomedicine.* 2007;14(10):668–674. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.01.008.
14. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;3:35–50.
15. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А. и др. Профессиональное медицинское сопровождение супружеской пары при бесплодии: современный подход. *Consilium Medicum.* 2013;7:38–437.

References

1. Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L., Medvedeva N.N. Current trends in reproductive health and reproductive behavior of the female population in Russia. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2017;1(68):11–14 (in Russ.).



Негормональное средство для нормализации менструального цикла:

- При функциональной гиперпролактинемии.¹
- При недостаточности лютеиновой фазы.²
- Способствует устранению проявлений ПМС.
- Удобен:
 - начало приема вне зависимости от фазы цикла,
 - 1 раз в день.



АКВИОН Доказанная эффективность



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
plan-baby.ru

СРР № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ – Жукон О. Б., Евдокимов В. В., Жукон А. А., Шулушева Л. Х., Брагина Е. Е. Новая стратегия профессионального медицинского сопровождения супружеской пары при бесплодии // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – Июль. – № 2.

² – Melmed S, Casanueva FE, Hoffman AR. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2): 273-88. doi:10.1210/jc.2010-1692.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

- Wuttke V., Zaydlova-Wuttke D., Yarri G., Artyumuk N. The role of the sacred Vitex (Vitex agnus castus) in gynecological endocrinology. Ginekologiya. 2012;1:8–11.
- Melnichenko G.A., Marova E.I., Dzeranova L.K., Vaks V.V. Hyperprolactinemia in men and women. A manual for doctors. M., 2007 (in Russ.).
- Dzeranova L.K. Hyperprolactinemia syndrome in women and men: clinic, diagnosis and treatment: thesis. M., 2007 (in Russ.).
- Ovsyannikova T.V. Differential diagnosis and treatment of infertility with hyperprolactinemia. Ginekologiya. 2014;02:34–37 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5831_16.2.34-37.
- Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A. et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000;80:1523–1631. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
- Pregravid training. Clinical protocol. Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists. M., 2016 (in Russ.).
- Ilyina I. Yu., Dobrokhotova Yu. E., Malikova V. O., Chikisheva A. A. Features pregravid preparation in women with connective tissue dysplasia. Ginekologiya. 2018;5(20):42–45 (in Russ.).
- Kumar S., Mansel R.E., Hughes L.E. et al. Prediction of response to endocrine therapy in pronounced cyclical mastalgia using dynamic tests of prolactin release. Clin Endocrinol (Oxf). 1985;23:699–704. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb01131.x.
- Gromova O.A., Torshin I. Yu., Limanova O.A. Pregravid preparation of a couple. The role of synergism of micronutrients. Trudnyj pacient. 2015;08–09:29–37 (in Russ.).
- Ban Y., Xia T., Jing R. et al. Vitex diterpenoids: structural diversity and pharmacological activity. Cur Pharm Des. 2019. DOI: 10.2174/1381612825666191216151703.
- Carmichael A.R. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? Evid Based Complement Alternat Med. 2008;5(3):247–250. DOI: 10.1093/ecam/nem074.
- Hu Y., Xin H.L., Zhang Q.Y. et al. Anti-nociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of Fructus Viticis and its effective fractions and chemical constituents. Phytomedicine. 2007;14(10):668–674. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.01.008.
- Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I. Yu. A systematic analysis of basic and clinical studies, as a justification for the need for the joint use of estrogen-containing drugs with magnesium and pyridoxine preparations. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija. 2013;3:35–50 (in Russ.).
- Zhukov O.B., Evdokimov V.V., Zhukov A.A. et al. Professional medical support for a couple with infertility: a modern approach. Consilium Medicum. 2013;7:38–437 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Ибрагимова Джамия Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0002-8738-868X;

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Ибрагимова Джамия Магомедовна, e-mail: dgam81@mail.ru

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 20.10.2019.

About the authors:

Dzhamilya M. Ibragimova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-8738-868X;

Yuliya E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: Dzhamilya M. Ibragimova, e-mail: dgam81@mail.ru.

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.10.2019.