

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хаджиева Нюржанна Хусейновна

**СТРУКТУРА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
СТРЕСС-ЗАВИСИМЫХ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО
ЦИКЛА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кузнецова Ирина Всеволодовна

Москва – 2021

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ КОНТРОЛЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА	12
1.2. СТРЕСС И ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ОТВЕТА	16
1.3. ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ	25
1.4. ТЕРАПИЯ СТРЕСС-ЗАВИСИМЫХ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА	38
ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ	52
2.3 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.3.1 Клинико-anamnestическое обследование	53
2.3.2 Исследование психовегетативных расстройств.....	55
2.3.3 Оценка влияния внешних стрессовых факторов на менструальную функцию.....	57
2.3.4 Лабораторные и инструментальные методы исследования	58
2.4 ВИДЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ПРИМЕНЕННЫХ В ПРОЦЕССЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	60
2.5. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	63
3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	63
3.2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	66
3.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖЕНЩИН СО СТРЕСС-ЗАВИСИМЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА	71
3.4. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА	77
3.5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА.....	78
3.6. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ	86
3.7. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК СО СТРЕСС-ЗАВИСИМЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА	88
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
БИБЛИОГРАФИЯ.....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	154

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....	163
ПРИЛОЖЕНИЕ 6.....	165
ПРИЛОЖЕНИЕ 7.....	166

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

- АКТГ – адренкортикотропный гормон
- АМК – аномальные маточные кровотечения
- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
- ГГН-ось – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ДГЭА–С – дегидроэпиандростендиона сульфат
- ДГЭА-С/К -соотношение (коэффициент) дегидроэпиандростендиона сульфата к кортизолу
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- КОК-ДРСП – дроспиренон-содержащие комбинированные оральные контрацептивы
- КРГ – кортикотропный гормон
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ЛТ – личностная тревожность
- М-эхо – показатель срединного маточного эха
- НМЦ – нарушение менструального цикла
- НП – Υ - нейрпептид Υ
- НА – норадреналин
- ОАС – общий адаптационный синдром
- ОП – опиоидные пептиды
- ПРЛ – пролактин
- ПМС – предменструальный синдром
- РТ – реактивная тревожность
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ФГА – функциональная гипоталамическая аменорея
- ЦНС – центральная нервная система
- Э/К – показатель эстрадиол/кортизол
- BDNF (brain derived neurotrophic factor) – мозговой нейротрофический фактор

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Современное общество характеризуется быстрым течением жизни, обилием информации, требованием высокой продуктивности, эффективности, постоянной конкуренцией, снижением доли тяжелого физического труда при повышении психологической нагрузки и недостатком времени для отдыха и восстановления. Частым атрибутом современной жизни людей в промышленно развитых странах является хронический дистресс.

Основатель концепции стресса Г. Селье отмечал двойственную природу общего адаптационного синдрома, который может привести к заболеванию и гибели организма, а может повысить устойчивость организма к неблагоприятным условиям [Селье, 1936,1950]. Стресс вызывает нормальный (физиологический) ответ организма в виде каскада нейроэндокринных изменений, проявляющихся психовегетативными и поведенческими реакциями. А дистресс, это вид стресса, который приводит к ухудшению адаптационных возможностей организма и формированию болезни. По мнению исследователей произошел семантический сдвиг понимания термина «стресс», который первоначально определялся как неизбежное следствие жизни, а сейчас стал синонимом «дистресса». Все попытки уйти от термина «стресс», заменив его на более точный не увенчались успехом. Наибольшее число публикаций по прежнему посвящено именно стрессу, и их количество увеличивается в геометрической прогрессии. Выход из сложившейся ситуации может быть в том, чтобы отказаться от попыток найти лучшее определение термина «стресс» или сузить его трактовку. Этот мультидисциплинарный термин очень прочно вошел в нашу жизнь и используется широко и повсеместно – данный факт необходимо принять [69].

Женщины в большей степени, по сравнению с мужчинами, подвержены стресс-зависимым расстройствам, их нейроэндокринная репродуктивная ось реагирует на стрессоры возникновением целого ряда адаптационных реакций, которые могут трансформироваться в болезнь или подвергнуться обратному развитию [100]. Известно, что стресс влияет на секрецию ЛГ, переводя ее из

циклического в тонический режим. При кратковременном или однократном стрессе исчезает циклический пик секреции ЛГ, а уровень базальной секреции повышается. Такое состояние может наблюдаться около 2 месяцев, и сопровождаться кратковременным расстройством функции яичников с выпадением овуляции. При хроническом стрессе или часто повторяющемся остром стрессе наблюдается стойкое повышение тонической секреции ЛГ, что может привести к формированию заболеваний репродуктивной системы [68, 100].

В развитии заболевания значимо не только стрессовое воздействие, но и способность организма преодолевать его. Вначале возникают донозологические состояния, которые отличаются от физиологической нормы лишь тем, что, вследствие снижения функциональных резервов, сохранение гомеостаза обеспечивается более высоким напряжением систем регуляции. Затем, если функциональные резервы продолжают снижаться, возникают различные преморбидные состояния, где отмечается перенапряжение регуляторных систем. Дальнейшее снижение функциональных резервов ведет к истощению регуляторных механизмов и развитию патологии [49].

Степень разработанности темы исследования

Из всех физиологических систем организма в плане развития адаптационных реакций наименее исследована репродуктивная система. В многочисленных источниках литературы документировано значение стресса в генезе аменореи, ановуляции, предменструального синдрома (ПМС). Однако, подавляющее большинство исследований посвящено конкретным клиническим проблемам, и стресс рассматривается в них как один из негативных факторов, нарушающих нормальную функцию репродуктивной системы. Исследования по изучению структуры гинекологической патологии у женщин, переживающих стресс, особенности формирования этой патологии практически не проводились. Остается нерешенным вопрос о прогнозировании характера репродуктивных нарушений в зависимости от особенностей психофизиологической реакции на стресс. Также остается неразрешенной проблема лечения стресс-зависимых нарушений

менструального цикла (НМЦ): очередность и целенаправленность мероприятий по устранению стрессового воздействия и повышению резерва адаптации, необходимость и время подключения гормональной терапии для коррекции менструального цикла.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и терапии нарушений менструального цикла на основе изучения зависимости менструальной дисфункции от стрессовых воздействий.

Задачи исследования

1. Определить структуру НМЦ у женщин со стресс-зависимыми нарушениями.
2. Изучить психовегетативный статус у пациенток со стресс-зависимыми НМЦ.
3. Оценить влияние внешних стрессовых факторов на состояние репродуктивной системы.
4. Уточнить показания и обосновать критерии выбора негормональной и гормональной терапии при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла.

Научная новизна

На основе современных классификационных признаков НМЦ и нозологических единиц функциональных нарушений репродуктивной системы определена структура стресс-зависимых НМЦ. Выполнена оценка психического статуса и вегетативного обеспечения у женщин со стресс-зависимыми НМЦ. Продемонстрирована взаимосвязь тревожно-депрессивных нарушений с различными формами НМЦ. Выявлены наиболее значимые стрессовые факторы, негативно влияющие на менструальный цикл. Установлено, что характер НМЦ не зависит от качественных характеристик стрессоров. Вместе с тем, обнаружены отличия нейроэндокринного ответа на острый и хронический стресс.

На основании анализа анамнестических, клинических данных, гормональных параметров, особенностей психического статуса и вегетативного обеспечения разработана тактика ведения пациенток со стресс-зависимыми НМЦ.

Проведена оценка эффективности терапии, направленной на восстановление резерва адаптации, вегетативного обеспечения и купирования тревожно-психических расстройств, в отношении возвращения ритма менструаций у женщин со стресс-зависимыми НМЦ. Оценена отсроченная эффективность гормональной терапии. На основании полученных данных разработан алгоритм комплексной терапии, учитывающий индивидуальные клинические характеристики пациенток.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе проведен комплексный анализ анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных характеристик когорты женщин со стресс-зависимыми НМЦ, позволивший выделить целевые группы, отличающиеся по клиническому паттерну и нуждающиеся в определенных комплексах мероприятий по дополнительному обследованию, коррекции образа жизни и (или) терапии.

Полученные данные о высокой распространенности тревожных и депрессивных расстройств у женщин со стресс-зависимыми НМЦ обосновывают необходимость проведения сопутствующего тестирования у всех пациенток со стресс-зависимыми НМЦ. Разработанный опросник по выявлению наиболее значимых стрессовых факторов, вызывающих НМЦ, может служить дополнительным инструментом в консультировании пациенток и мотивации их на изменение образа жизни.

Выявленные особенности НМЦ, анализ характеристик стрессоров и нейроэндокринного ответа на их воздействие, отмеченные изменения психического статуса и вегетативного обеспечения у женщин со стресс-зависимыми НМЦ позволили разработать дифференцированный подход к назначению средств для повышения резервов адаптации, лекарственной негормональной и гормональной терапии. В результате проведенного

исследования предложен алгоритм обследования и наблюдения больных со стресс-зависимыми НМЦ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушения менструального цикла, возникшие в ответ на стресс, могут рассматриваться как проявление адаптации организма к стрессовой ситуации. Прогрессивное угнетение функции яичников, после окончания действия стрессоров, следует считать дезадаптивным болезненным расстройством.

2. Оценка психовегетативного статуса и его коррекция должна проводиться у всех женщин, указывающих на стресс, как на причину нарушений менструальной функции.

3. Наличие дезадаптивного болезненного расстройства репродуктивной системы является показанием для назначения лекарственных препаратов женских половых гормонов, которые можно рассматривать как вариант антистрессовой терапии.

Степень достоверности результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методикам на персональном компьютере Pentium M фирмы Samsung с использованием пакетов статистических программ «Microsoft Excel 2003», «BIOSTAT» version 4,03, «SPSS» version 15,0 (США). Статистической обработкой материала предусматривалось получение комбинационных таблиц, диаграмм, и аналитических показателей: структуры (р), средних величин (М) и стандартных отклонений ($\pm \sigma$). Достоверность различий между двумя группами оценивалась по критерию Стьюдента (t), при малой численности групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимым для всех видов анализа считали значения $p \leq 0,05$.

Апробация работы

Результаты исследования были доложены и обсуждены на: XVI World Congress of Gynecological Endocrinology (Firenze, Italy 5-8 March 2014); XVIII World Congress of Gynecological Endocrinology (Firenze, Italy 7-10 March 2018); XVII World Congress of the Academy of Human Reproduction (Rome, Italy 15-18 March 2017); XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва 2018); VI Всероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения» (Казань 2018) ; III Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи» (Москва, 2019); Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи 2019); Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов, Оттовские чтения (Санкт-Петербург, 2019).

Диссертационная работа была апробирована на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 19 февраля 2020г, протокол №7.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования с формулировкой цели и постановкой конкретных задач для ее достижения; проанализированы данные анкетирования, которые были использованы для оценки психовегетативного статуса, данные лабораторных, инструментальных методов исследования с последующей статистической обработкой полученных результатов. Автором создан опросник для выявления стрессовых факторов, влияющих на менструальный цикл.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 14.01.01, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты исследования и практические рекомендации используются в клинической практике гинекологического отделения ЦКБ «РЖД» Медицина (директор – д.м.н. Карапетян Г.Э.), Московской академической клинике «ЭКО» (главный врач – Какучая Н.П.). Материалы диссертации используются при обучении студентов и клинических ординаторов кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 д.м.н., профессор А.И. Ищенко).

Публикации по теме работы

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 167 страницах печатного текста, состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы включающего 261 источник (91 отечественный и 170 зарубежных), списка сокращений. Иллюстративный материал представлен 16 таблицами, 10 рисунками и 7 приложениями.

ГЛАВА I. СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Нейроэндокринный контроль менструального цикла

Высшим уровнем регуляции репродуктивной системы является центральная нервная система (ЦНС) [6]. К церебральным структурам, составляющим элементы репродуктивной системы, относятся аркуатные ядра гипоталамуса и гонадотропные клетки аденогипофиза. Однако, можно утверждать, что практически весь головной мозг, принимая сигналы окружающей среды, участвует в процессах, связанных с регуляцией репродуктивной системы. Это подтверждается обнаружением обширных анатомических и функциональных связей гипоталамуса с другими отделами ЦНС. Особое значение имеют связи с образованиями лимбико-ретикулярного комплекса и новой корой, т.е. с областями мозга, осуществляющими высшую нервную деятельность, вегетативную регуляцию и регуляцию эмоций [261].

Экстрагипоталамические церебральные структуры воспринимают импульсы внешней среды и интерорецепторов и передают их через систему передатчиков нервных импульсов (нейротрансмиттеров) в нейросекреторные ядра гипоталамуса. От тел клеток гипоталамических ядер аксоны направляются к другим ядрам гипоталамуса, различным отделам мозга, срединному возвышению, задней доле гипофиза. Такие проекции создают сложную сеть межнейронных связей и обеспечивают взаимодействие между нервными и эндокринными регулирующими центрами.

Расшифровка структуры и синтез гипоталамических гормонов начались во второй половине прошлого века. В результате этих работ из ткани гипоталамуса животных был выделен в чистом виде, а затем получен путем химического синтеза декапептид, стимулирующий продукцию обоих гонадотропных гормонов – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ЛГ и ФСГ), он получил название «гонадотропин-рилизинг-гормон» (ГнРГ, гонадолиберин). Однако, до

настоящего времени обсуждается возможность существования двух отдельных гипоталамических нейрогормонов, регулирующих продукцию гонадотропинов [6, 261].

Формирование менструального цикла обеспечивается динамическим взаимодействием гипоталамуса, нейроны которого синтезируют и высвобождают ГнРГ, передней доли гипофиза, где секретируются ЛГ и ФСГ, и яичников. ГнРГ-нейрон имеет два дендрита, которые, согласно современным морфологическим исследованиям, могут простираться на достаточном протяжении (до 3 мм) от тела клетки. Гипоталамические ГнРГ-нейроны имеют трансинаптические и глиальные входы для выделения ГнРГ в портальную кровеносную систему гипофиза [65, 147]. На выработку ГнРГ регулирующее влияние оказывают: нейротрансмиттеры и нейромедиаторы внегипоталамических отделов ЦНС (прямая стимуляция-подавление); ауторегуляция секреции ГнРГ (ультракороткая обратная связь); тропные гормоны гипофиза (короткая обратная связь); половые стероидные гормоны (длинная обратная связь). Действие перечисленных факторов заключается в изменении частоты и амплитуды выброса ГнРГ в портальный кровоток гипофиза [135, 146, 261].

Среди систем, контролирующих продукцию ГнРГ, ведущая роль принадлежит глутамат- и ГАМК-ергическим системам (система нейронов, продуцирующих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК)). Глутамат/ГАМК-ергические нейроны контактируют с нейронами, продуцирующими ГнРГ. Терминали этих «двойных» нейронов содержат два типа везикул, один из которых характеризуется наличием везикулярного транспортера-2 для глутамата, а другой – транспортера для ГАМК. Электрофизиологические опыты на мышах позволили установить, что подавляющее большинство постсинаптических электрических сигналов ГнРГ-ергических нейронов генерируются в ответ на действие ГАМК и глутамата, и 100% ГнРГ-ергических нейронов реагируют на эти две аминокислоты [64, 146]. Во время пика ЛГ количество везикул с транспортером глутамата растет наряду с уменьшением количества ГАМК-транспортер-позитивных везикул. Предполагается противоположно направленная реакция данных нейронов в

отношении секреции глутамата и ГАМК в ответ на изменения уровней эстрадиола [64, 105, 229]. По всей видимости, одни и те же нейроны стимулируют продукцию ГнРГ через секрецию глутамата и ингибируют ее посредством секреции ГАМК с чередованием данных активностей.

Если импульсная секреция ГнРГ осуществляется за счет механизмов, действующих в самих ГнРГ-продуцирующих клетках, то преовуляторный пик секреции ГнРГ осуществляется, главным образом, благодаря наличию двух внешних по отношению к ГнРГ-ергическим нейронам сигналов. Один из внешних сигналов имеет гуморальную природу и поступает от яичников с периодичностью, равной продолжительности менструального цикла. Другой сигнал, критически необходимый для секреции ГнРГ, ежедневно поступает от циркадианного осциллятора супрахиазматических ядер гипоталамуса. Не последнюю роль в генерации импульсов секреции ГнРГ соответствующими нейронами играют гены внутренних часов, функционирующие в этих клетках. Каким именно образом связана работа циркадианных генов (приблизительно 24-часовой период функционирования) с ритмами импульсной секреции (длительность периода менее часа), к настоящему времени не установлено [64, 135, 218].

Получены сведения о возможности влияния мелатонина на синтез и секрецию ГнРГ через моноаминергические системы. В опытах *in vitro* наблюдалось снижение под влиянием мелатонина выделения ГнРГ из срединного возвышения у крыс [245]. Вместе с тем, мелатонин повышал уровень секреции ГнРГ комплексом срединного возвышения и аркуатными ядрами. Причину подобных различий объясняют тем, что срединное возвышение содержит лишь аксоны пептидергических и моноаминергических нейронов, в то время как в аркуатных ядрах заключены целостные тубероинфундибулярная дофаминергическая и β -эндорфинергическая нейромедиаторные системы.

Дофамин обладает двояким действием, стимулируя *in vitro* выброс ГнРГ из изолированного срединного возвышения [64, 261] и ингибируя выделение нейропептида из комплекса срединного возвышения с аркуатными ядрами. Ингибирующий эффект дофамина объясняют повышением активности опиоидной

системы [64, 146]. Это дает основание предположить, что в срединном возвышении мелатонин, снижая выброс дофамина, препятствует дофаминергической стимуляции гонадолиберинергических терминалей, что приводит к уменьшению секреции ГнРГ. В то же время, в комплексе срединного возвышения с аркуатными ядрами снижение секреции дофамина под действием мелатонина приводит к подавлению активности опиоидной системы, тонически ингибирующей секрецию ГнРГ. Следовательно, дофамин выступает в роли модулятора секреции ГнРГ.

Воздействие мелатонина на секрецию ГнРГ наблюдалось только в утренние, но не вечерние часы. Этот факт может указывать на наличие суточных ритмов чувствительности к мелатонину нейромедиаторных систем, контролирующей секрецию ГнРГ [104, 211]. Действительно, есть данные о наличии суточного ритма ингибирования мелатонином высвобождения дофамина в гипоталамусе крыс под действием электрической стимуляции. Максимальное подавление наблюдалось в утреннее время, минимальное – в ранние ночные часы [64, 211]. Вероятно, что антеровентральная перивентрикулярная область является главной структурой, интегрирующей стероидный и циркадианный сигналы, входящие в гонадолиберинергическую нейрональную сеть [147, 255].

К числу важных научных открытий последних лет относится установление роли лиганд-рецепторной системы кисспептина в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯ-ось). Данная система включает ген *KISS1*, локализованный на 1q32, продукт его транскрипции кисспептин, и рецептор GPR54. Рецептор GPR54 относится к числу протеиновых рецепторов и идентифицирован в аркуатных, перивентрикулярных ядрах гипоталамуса, а также в гипофизе, мозжечке и гонадах. Установлено, что сигнал кисспептиновых рецепторов, расположенных в аркуатных ядрах гипоталамуса, приводит к ингибированию секреции ГнРГ, а перивентрикулярных ядрах – к стимуляции ГнРГ-секретирующих нейронов гипоталамуса [87, 158, 210, 213]. В ряде исследований последних лет показано, что кисспептин выполняет роль трансмиттера в передаче сигналов от половых стероидов, а также осуществляет посреднические функции между лептином и ГнРГ [137, 201]. В понимании роли и

механизмов взаимодействия кинспептина с другими нейромедиаторами ЦНС остается много вопросов [201]. Однако, на данном этапе несомненна значимость роли новой лиганд-рецепторной системы в регуляции процессов функционирования ГГЯ-оси на протяжении всей жизни.

Центры регуляции репродуктивной системы в ЦНС тесно взаимосвязаны с центрами системы энергообеспечения, ключевым звеном является лептин, продуцируемый адипоцитами. Известно, что лептин, связываясь со своим рецептором, стимулирует экспрессию гена *KISS1*, что приводит к активации кинспептинергической системы [124]. Также в регуляции энергетического обмена участвует нейропептид Y (НП-Y), вызывающий чувство голода и снижающий выбросы ГнРГ. Голод стихает, когда инсулин и лептин (гормоны насыщения) отключают NY-нейроны аркуатного ядра. Инсулин поступает в кровоток пропорционально поглощенной глюкозе, лептин же выделяют адипоциты, сообщая о количестве жиров [214]. Исследования, проведенные на животных, показали, что недостаток лептина, возникающий при голодании, может угнетать функцию репродуктивной системы и работу щитовидной железы, одновременно активируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН-ось) [214, 217, 218]. Отрицательный и избыточно положительный энергетический баланс ингибирует экспрессию мРНК *KISS1* гена [124].

В целом, имеющиеся на настоящий момент сведения позволяют утверждать, что гипоталамус, благодаря обилию нейрональных и гуморальных связей может информировано управлять менструальным циклом посредством изменения секреции гонадолиберина.

1.2. Стресс и особенности нейроэндокринного ответа

Стресс (стресс-реакция) – это неспецифическая реакция организма, возникающая при действии различных экстремальных факторов, угрожающих нарушением гомеостаза, и характеризующаяся стереотипными изменениями функции нервной и эндокринной системы. Стрессовая реакция реализуется через развитие общего адаптационного синдрома (ОАС) [69].

В ответ на действие стрессора активируется регуляторная стресс-система, которая объединяет определенные отделы нервной и эндокринной систем и характеризуется неспецифическим ответом, а также функциональная система, объединяющая органы и ткани, «специфически» ответственные за приспособление к конкретному стрессору (физическая нагрузка, голодание и т.д.). В соответствии с данными современных исследований, эта система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей [160, 175].

Центральное звено стресс-системы объединяют три основные группы нейронов:

- нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, которые вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), стимулирующий секрецию адренотропного гормона (АКТГ) гипофизом и, тем самым, активирующий гипофизарно-адреналовую систему;

- нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, вырабатывающие гормон вазопрессин, который также стимулирует секрецию АКТГ;

- нейроны, расположенные в стволе мозга, гипоталамусе и других отделах ЦНС и синтезирующие катехоламины, главным образом, норадреналин.

Периферические ветви стресс-системы представлены двумя отделами:

- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН-ось), конечным продуктом активации которой являются глюкокортикоиды, выделяющиеся из коры надпочечников под влиянием АКТГ;

- симпатoadреналовая система, в которую входят симпатическая нервная система, иннервирующая все органы и ткани, и мозговой слой надпочечников; конечными продуктами активации этой системы являются катехоламины – адреналин и норадреналин. Выход на «периферию» стресс-система имеет также через парасимпатическую систему путем влияния на ее основного представителя – блуждающий нерв, роль которого, однако, изучена недостаточно.

Основным результатом активации стресс-системы является увеличенный выброс глюкокортикоидов и катехоламинов, которые способствуют мобилизации

функции органов и тканей, ответственных за адаптацию, и обеспечивают увеличение их энергообеспечения [28].

Как выяснилось за последние 15–20 лет, помимо прямых продуктов стресс-системы, в стресс-реакцию вовлечены вещества, потенцирующие или опосредующие эффекты стресс-системы: ангиотензин 2, цитокины, например, интерлейкин-6, а также тахикины – НП-У, субстанция Р и др. НП-У, выделяющийся в гипоталамусе, оказывает потенцирующее действие на КРГ-нейроны [208, 220].

Внешние факторы, вызывающие описываемую нейроэндокринную реакцию организма, можно условно поделить на три группы психологических, физических и метаболических стрессоров.

К психологическим стрессорам относят эмоциональный стресс, чрезмерные умственные нагрузки, изменения семейного или социального статуса и другие психологически значимые, позитивные и негативные события в жизни, отражающиеся на высшей нервной деятельности. Физические стрессоры включают занятия спортом и другие виды деятельности, связанные с интенсивными мышечными нагрузками, соматические болезни, операции, травмы, смену часовых и климатических поясов, другие факторы внешней среды, оказывающие прямое воздействие на человека. В ряду метаболических стрессоров рассматривают переизбыток и недоедание, качественный дефицит питания, употребление алкоголя или наркотиков, применение лекарственных препаратов или других средств, способных нарушить внутреннюю среду организма.

Согласно концепции Ганса Селье [69], стресс-система активируется в ответ на любой стрессор неспецифически, т.е. продуцирует одинаковый набор гормонов и медиаторов независимо от вида стрессора. Однако данные последних лет свидетельствуют, что тип стрессора может определять количественные различия в реакции центральной норадренергической системы и центров ГГН-оси. Например, показано, что при действии эмоциональных стрессоров наблюдается существенно большая положительная корреляция между подъемом уровня норадреналина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и опосредованной норадреналином

активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, чем при действии физических стрессоров.

Действие стрессора реализуется через рецепторы периферической нервной системы, через зрительный, слуховой и другие анализаторы [54, 83]. Ганс Селье экспериментально обосновал существование адренокортикального механизма развития стресс-реакции, и сейчас этот механизм представляется сутью стрессовой реакции и порожденного ее ОАС.

Стресс-лимитирующие системы способны ограничивать чрезмерную стресс-реакцию на центральном и периферическом уровнях регуляции [34, 136, 185]. К основным центральным стресс-лимитирующим системам относятся ГАМК-ергическая нейрональная сеть и опиоидергическая система, объединяющая нейроны в гипоталамусе и секреторные клетки в гипофизе, продуцирующие опиоидные пептиды [131, 219, 225]. Выделяемые при активации стресс-системы норадреналин, КРГ, вазопрессин стимулируют ГАМК-нейроны и нейроны, секретирующие опиоиды, которые, в свою очередь, ограничивают активность стресс-системы в целом. Тормозное действие ГАМК и опиоидов осуществляется не только в ЦНС, но и на периферии: рецепторы ГАМК и опиоидов локализованы на аксонах симпатических нейронов, иннервирующих органы и ткани, и в самих органах, что ограничивает высвобождение катехоламинов и их эффекты. Доказана совместная локализация стресс-гормонов и опиоидов: катехоламинов и энкефалинов – в хромоаффинных пузырьках надпочечников, вазопрессина и динорфина – в нейронах гипоталамуса, глюкокортикоидов и энкефалинов – в коре надпочечников. Доказано также, что в гипофизе АКТГ и опиоиды образуются из общего предшественника проопиомеланокортина, и выделяются при стрессе в эквимолярных количествах. В результате, выброс стресс-гормонов сопровождается секрецией гормонов стресс-лимитирующей системы.

В регуляции стресс-системы участвуют также другие нейропептиды. Важная роль отводится субстанции P, которая образуется в гипоталамусе и амигдале и оказывает тормозное действие на КРГ-нейроны и секрецию КРГ [163]. Субстанция

P на центральном уровне угнетает стрессовую гипертензивную реакцию и повышает устойчивость к эмоциональному стрессу [71, 74, 208].

В последнее время появились экспериментальные и теоретические данные, позволяющие отнести к компонентам стрессовой реакции систему генерации оксида азота (NO). Секреция КРГ гипоталамусом, активируемая ацетилхолином и холиномиметиками, а также интерлейкинами, опосредована NO. Под влиянием указанных веществ NO выделяется из вставочных нейронов, поступает в КРГ-нейроны и инициирует выбросы КРГ. Широко разветвленная сеть NO-ергических нейронов достигает гипофиза [175], и иннервирует надпочечники, где аксоны её нейронов контактируют с хромоаффинными клетками, продуцирующими катехоламины. Установлено, что NO может ограничивать активацию периферических звеньев стресс-системы, в том числе, симпатoadренальной системы за счет угнетения выброса катехоламинов из надпочечников и нервных окончаний. Угнетение синтеза NO приводит, напротив, к активации симпатoadренальной системы [127]. Таким образом, оксид азота выступает в качестве модулятора стрессовой реакции.

В здоровом организме слаженная работа компонентов стресс-системы обеспечивает сохранение стабильного гомеостаза. Но различные морфологические и функциональные нарушения могут послужить причиной срыва динамического равновесия, имеющего значимые клинические последствия.

Длительная гиперактивность ГГН-оси при хроническом стрессе у здоровых лиц приводит к повышению плазменных концентраций норадреналина и АКТГ. Поломка обратного механизма торможения секреции глюкокортикоидов ведет к затяжным психофизиологическим реакциям на стресс [63, 179, 222]. Длительная персистенция избыточной секреции глюкокортикоидов влечет за собой глутаматергическую гиперактивность, редукцию мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor – BDNF) и уменьшение объема гиппокампа. Хорошо известно, что гиппокамп подвергается структурным изменениям под влиянием возбуждающих аминокислот, и этот процесс облегчается глюкокортикоидами. Повторные эпизоды гиперкортизолемии связаны

с усилением атрофических процессов в гиппокампе, амигдале и префронтальной коре – областях, содержащих высокую концентрацию глюкокортикоидных рецепторов [56, 170].

Циркуляция возбуждающих нейромедиаторов между амигдалой и гиппокампом повышает вероятность поражения одной структуры связанной структуры при страдании другой. На животных моделях показано, что внутренние связи между префронтальной корой и гиппокампом могут провоцировать эксайтотоксическое повреждение. Либо прямым, либо непрямым образом происходит утрата глиальных клеток, и это является еще одним потенциальным механизмом уменьшения объема гиппокампа. Глиальные клетки депонируют глутамат, поддерживают метаболический и ионный гомеостаз и продуцируют трофические факторы, включая BDNF [163, 170]. Таким образом, потеря глиальных клеток может повышать уязвимость лимбико-ретикулярного комплекса к нейротоксичному повреждению.

Сравнительно недавнее открытие, что на протяжении всей жизни млекопитающего, в том числе и человека, возникают новые нейроны в гиппокампальных структурах головного мозга, поменяло наше представление о мозге взрослого индивидуума и заболеваниях ЦНС. Нейрогенез (“рождение” новых нейронов) впервые был идентифицирован в обонятельных луковицах, субвентрикулярных зонах боковых желудочков. Свойственная нервной системе способность к функциональным перестройкам нейрональной организации (развивающаяся, например, в процессе обучения, тренинга) обозначается термином “нейропластичность”. Морфофункциональная основа нейрональной пластичности заключается в формировании новых синаптических связей и новых нейронов, а также глиальных клеток.

Кроме ремоделирования дендритов, стресс и гормоны, его обеспечивающие, снижают нейрогенез в гиппокампе. Этапность нарушений нейрональной пластичности сводится к следующему: в первые миллисекунды и секунды изменения наблюдаются только в синаптической сфере, затем через минуты-часы изменяется количество синаптических связей, связанное с изменениями

нейротрофических факторов, и, наконец, через недели-месяцы происходит нейрональная реконфигурация [27]. На животных моделях показано, что стресс сдерживает нейрогенез и прием кортикостероидов взрослыми грызунами также подавляет нейрогенез, процессы которого частично восстанавливаются после удаления надпочечников. Таким образом, стресс, избыточный уровень глюкокортикоидных гормонов, ингибируя нейрональную пластичность, приводят к утрате церебральных нейронов. Эти изменения в мозговых системах, особенно при психических расстройствах, затрагивают области, чувствительные к стрессу и играющие роль в процессах памяти и эмоций (гиппокамп, амигдала, префронтальная кора).

Помимо влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, стрессоры снижают экспрессию трофических факторов в мозге. Эти факторы необходимы для дифференцировки и развития нейронов, а также играют важную роль в функциях зрелого мозга. Известно, что нейротрофические факторы участвуют в ретроградном трансинаптическом проведении сигнала, обеспечивающего связь между клетками. С нарушением нейрорегуляторной функции нейротрофических факторов связывают развитие целого ряда нейродегенеративных расстройств. Наиболее тесно сопряжен со стрессом BDNF. Точные механизмы стрессиндуцированного снижения регуляторной функции BDNF неизвестны. Дизрегуляция BDNF может быть частично объяснена повышением уровня глюкокортикоидов и влиянием моноаминовой трансмиссии (особенно серотонина). Например, блокада 5-HT_{2A}-рецепторов восстанавливает стресс-индуцированное снижение регуляторной функции BDNF в гиппокампе приблизительно на 50%. Снижение экспрессии BDNF может вносить вклад в отрицательные эффекты стресса на гиппокампальные нейроны [163, 170].

Под влиянием длительного стресса у грызунов и низших приматов происходит уменьшение объема гиппокампа. Гиппокампальные апикальные дендриты укорачиваются под воздействием однократной экспозиции глюкокортикоидов или под влиянием стресса (ограничение двигательной активности), возвращение дендритов к нормальному состоянию наблюдается

только после 3 недель [67]. У грызунов хронический стресс приводит к ремоделированию апикальных дендритов пирамидальных нейронов гиппокампального субрегиона СА3, которое выражается в снижении числа и длины апикальных дендритов [67]. Под влиянием экстремальных условий (хронический стресс или длительное введение глюкокортикоидов) возможно уменьшение общего числа нейронов в гиппокампе. Эти морфологические изменения могут быть частично обратимы, но повторные эпизоды стрессовых состояний приводят к необратимой утрате клеточных структур. Также показана корреляция между высоким уровнем кортизола, оцененного в проспективном исследовании, и уменьшением объема гиппокампа у здоровых индивидуумов в процессе старения [27]. Изложенные факты позволяют предполагать, что после стресса происходит реструктуризация дендритов и потеря нейронов. При этом в качестве основной причины повреждения и гибели клеток мозга обсуждается избыток кортикостероидов (в частности, кортизола).

В последнее время большой клинический интерес вызывает активный метаболит прогестерона – аллопрегнанонон, который синтезируется как в надпочечниках, так и в нервной системе. Считается, что нерепродуктивные эффекты прогестерона, в основном, опосредуются аллопрегнанононом, мощным положительным модулятором рецепторов ГАМК [65, 77, 237]. Прогестерон и аллопрегнанонон обеспечивают адаптацию к стрессу; увеличение продукции прогестерона в головном мозге может быть частью реакции нервных клеток на повреждение, направленной на получение дополнительных защитных и трофических опций прогестерона и его метаболитов [219]. В клинических исследованиях активно изучается терапевтический потенциал прогестерона в качестве нейропротектора и промиелинизирующего агента [85, 168, 251].

Таким образом, гормональные изменения во время стресса охватывают все нейроэндокринные оси, включая ГГЯ-ось, и половые гормоны, наряду с другими стероидами, выступают в качестве адаптогенов, либо повышая устойчивость тканей к повреждению, либо активизируя метаболические реакции в расчете на противодействие вредоносному фактору.

В последнее десятилетие все больше изучается связь между реализацией стрессовой реакции и состоянием микробиоты кишечника. Было продемонстрировано, что кишечные бактерии способны синтезировать все основные нейромедиаторы, обнаруженные в человеческом мозге, — серотонин, норадреналин, допамин, ГАМК и др. [253]. Кроме нейромедиаторов, кишечная микробиота производит широкий спектр соединений, имеющих важное значение для различных органов, включая головной мозг: цитокины, триптофан, короткоцепочечные жирные кислоты и др. Микробиота играет ключевую роль в создании гематоэнцефалического барьера, миелинизации нейронов и функционировании нейротрансмиттеров, таких как серотонин [253]. Было показано, что мыши, лишённые микробиоты (germ-free, GF-мыши), демонстрировали значимо большую активность ГГН-оси в ответ на стрессор по сравнению с животными, в известной микрофлоре которых отсутствуют патогенные организмы (specific pathogen free, SPF-мыши) [96]. Один из возможных механизмов такого влияния бактерий на функцию ГГН-оси заключается в воздействии их метаболитов на работу глутаматергических и серотонинергических синапсов. У GF-мышей обнаружено значимое снижение экспрессии рецепторов к глутамату (NMDA-рецепторов) и серотонину (5-НТ₁A-рецепторов) в гиппокампе и коре по сравнению с SPF-мышами. Дефициты глутаматергической и серотонинергической передачи могут приводить к нарушениям работы ГГН-оси, действуя на секрецию КРГ в гипоталамусе [96, 253].

Говоря о стрессе, нельзя не упомянуть теорию аллостаза. Аллостаз понимается, как более сложная форма адаптации, чем гомеостаз. Для всех авторов, работающих в рамках данной парадигмы, общим является понимание аллостаза как процесса, посредством которого организм достигает поддержания необходимых для выживания параметров внутренней среды через изменение своего состояния и своего поведения [39]. Согласно теории гомеостаза, экологические или жизненные события вызывают стрессовую реакцию, которая позволяет поддерживать гомеостатическое равновесие, а после отмены этого стимула организм возвращается к исходному состоянию. Однако восстановление равновесия на

прежнем уровне не всегда возможно. В таких ситуациях организм стремится восстановить равновесие на другом уровне, что ведет к новому стабильному состоянию. Этот уровень был назван “аллостатическим состоянием” [39].

В рамках данной концепции вводится понятие “аллостатическая нагрузка”. Это цена, которую организм платит за то, что вынужден приспосабливаться к неблагоприятным психосоциальным или физическим ситуациям [39]. Аллостаза запускается в результате нарушения сложившегося гомеостаза, т.е. повреждением или изменением (например, по мере роста и развития организма) параметров функционирования организма. Признаком аллостаза является сверхактивация регуляторных систем, проявляющаяся в избыточной продукции кортизола и адреналина и переводящая организм в иные параметры функционирования.

Теория аллостаза дает объяснение явлениям, которые было трудно понять с позиций классической теории стресса, например, развитие отсроченных патологических последствий после воздействия стрессора. Такой феномен является весьма распространенным при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР). Известно, что ПТСР может развиваться латентно в течение 6 месяцев после окончания действия стрессора. С позиции теории аллостаза это может быть объяснено переходом организма в другое состояние, характеризующееся большей аллостатической нагрузкой. Постстрессовые патологические изменения клинически манифестируют спустя некоторое время после воздействия стрессора, но при этом могут оставаться устойчивыми и затем оставаться весьма устойчивыми. В контексте гинекологии, нарушения менструального цикла (НМЦ) могут рассматриваться как аллостатическая нагрузка.

1.3. Влияние стресса на менструальный цикл

Стресс-зависимые НМЦ представляют собой группу заболеваний/состояний, возникающих в результате стрессового воздействия и связанных с нарушением менструаций (аменорея, олигоменорея, аномальные маточные кровотечения) или появлением симптомов, зависящих от менструального цикла (дисменорея,

менструальная мигрень, циклическая масталгия, предменструальный синдром) [20].

Значение стресса в генезе нарушений менструального цикла общеизвестно [3, 7, 26, 41, 57, 58, 60, 79, 95, 137, 140, 142, 159, 162, 224, 234, 249, 250, 258]. Классическим примером влияния психологического стресса на репродуктивную систему женщины является аменорея военного времени. Важно отметить, что стрессовые ситуации могут быть представлены как кратковременным эпизодом, так и длительным хроническим состоянием. Длительность стрессового воздействия определяет характер эндокринных нарушений в репродуктивной системе [239].

В процессе реализации стрессовой реакции меняется секреция ЛГ, переходя из циклического в тонический режим. При кратковременном однократном дистрессе исчезает циклический пик секреции ЛГ, а уровень базальной секреции повышается. Такое состояние может наблюдаться около 2 месяцев, и сопровождаться кратковременным расстройством функции яичников с выпадением овуляции. При хроническом стрессе или часто повторяющемся остром стрессе возможно стойкое повышение тонической секреции ЛГ, которое приводит к формированию поликистозных яичников на фоне общей гипоталамической дисфункции [100]. При сочетании психогенного острого или хронического стресса с алиментарной недостаточностью и(или) высокими физическими нагрузками происходит снижение пульсирующей секреции ГнРГ и гонадотропинов, вследствие чего может возникать гипоталамическая аменорея [142, 234].

Следует отметить, что в развитии заболевания значим не только сам стресс, но и способность организма преодолевать его, в противном случае у каждой женщины, перенесшей стрессовую ситуацию, развивались бы нарушения менструального цикла. В работе Gallinelli [134] было показано, что пациентки с ФГА отличаются по реакции на стресс от здоровых женщин. У больных ФГА отмечалось более значимое увеличение показателей кортизола плазмы крови и более низкие показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), по сравнению со

здоровыми женщинами и даже больными с СПКЯ. Это позволило сделать заключение о худшей автономной реакции на стресс у больных с ФГА. Для пациенток с ФГА характерны умеренные и высокие показатели личностной тревожности, а также значительное число симптомов депрессии, что вторично отражается на репродуктивной функции и характеристиках менструального цикла [97].

Взаимосвязь психических и нейроэндокринных расстройств очевидна [23, 112]. Исследованиями последних лет было показано, что при длительном эмоциональном стрессе возможно развитие дезадаптации и субклинической депрессии с сопутствующими нарушениями в нейроэндокринной системе. Пациентки с ФГА имеют более высокие показатели уровня кортизола в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами и даже с теми, у кого также имелась ановуляция, но другой этиологии [129]. Эти данные подтверждают связь между повышенной активностью ГГН-оси и изменениями в пульсации ГнРГ, и поддерживают представления о том, что аменорея развивается в ответ на вызванные стрессом изменения в работе ЦНС, определяющими гипоталамическую дисфункцию [208]. Гиперактивность ГГН-оси способна нарушать нейропластичность ЦНС, в частности, за счет снижения уровня и активности BDNF изменения метаболизма нейропептидов и фосфолипидов [175].

Быстрый рост популярности физкультуры и спорта в последние десятилетия позволил доказать воздействие чрезмерных физических нагрузок на репродуктивную функцию [13, 68, 119, 161, 190, 215]. Согласно многочисленным литературным данным, среди женщин, занимающихся спортом, значительно чаще, чем в общей популяции, наблюдаются такие нарушения в репродуктивной системе, как позднее менархе, задержка полового развития, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), хроническая ановуляция, аменорея.

После начала физической работы уже в течение нескольких минут возникают множественные гормональные сдвиги, а также активация симпатической нервной системы [68, 119, 191]. В первые минуты возрастает секреция АКТГ, кортизола, эндорфина, адреналина, норадреналина, пролактина, гормона роста; исключение

составляет ТТГ. После быстрого выброса стрессовых гормонов начинается их действие на периферические клетки, модулирующее метаболические потребности и кровотоков. Нейроэндокринные механизмы выброса гормонов гипофиза и активации симпатической нервной системы неясны. Быстрота реакции и одновременный выброс пептидов семейства проопиомеланокортина – АКТГ, эндорфина – свидетельствует о роли КРГ, который может также стимулировать выброс адреналина и норадреналина. Проведенные исследования, показали, что адаптация к физической нагрузке, характеризующаяся повышением резистентности организма к стрессовым воздействиям, приводит к повышению содержания эндорфина и других ОП в надпочечниках, гипоталамусе и других структурах головного мозга [68].

Повышенное содержание мелатонина при нагрузках – весьма интересное явление, особенно потому, что мелатонин стимулирует секрецию ГнРГ перфузируемым гипоталамусом *in vitro* [261]. В Финляндии получены данные о сезонных различиях гипофизарно-яичниковой функции у женщин, занимающихся спортом: осенью, при коротком световом дне отмечен низкий уровень ФСГ, а также нарушения фолликулярной и лютеиновой фаз цикла, тогда как длинный световой день весной частично ослаблял супрессивное действие физических нагрузок на функцию яичников.

Менструальные нарушения встречаются у женщин, занимающихся совершенно различными видами спорта, включая бег на средние и длинные дистанции, плавание, метание, прыжки и другие виды легкой атлетики, а также у балерин. Тяжесть этих нарушений зависит от продолжительности и интенсивности нагрузок. Они чаще возникают в конце спортивного сезона, причем, имеется прямая корреляция между длинной дистанцией, которую женщина пробегает на тренировках за неделю, и частотой аменореи. Даже у тех женщин, которые занимаются бегом трусцой («медленно и легко» 7–40 км в неделю), число менструаций за год меньше, чем у их менее энергичных сверстниц.

Обусловленная нагрузкой аменорея может зависеть и от вида спорта. У спортсменок, интенсивно занимающихся бегом, и у балерин аменорея встречается

чаще (около 40–50%), чем у женщин, занимающихся плаванием, независимо от интенсивности тренировок (около 20%). Эту разницу можно отнести на счет относительно более высокого содержания жировой ткани в организме у пловчих (около 20%) по сравнению с легкоатлетками (около 15%) и балеринами (около 15%). Кроме того, у женщин-легкоатлеток с аменореей отмечено меньшее ежедневное потребление белка и большая потеря массы тела, чем в отсутствие этого нарушения [95, 98, 172, 176].

В ряде исследований было показано, что средний возраст менархе у девушек, занимающихся спортом, превышает 14 лет, в то время как среднепопуляционные показатели составляют 12,5-12,6 лет [68]. В других работах подчеркивается, что позднее менархе наблюдается чаще среди девочек, начавших тренироваться в детском и препубертатном возрасте, по сравнению с теми, которые приступили к тренировкам в пубертате [13, 68].

Расстройство овуляции и недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) являются самыми частыми проявлениями недостаточности яичников у спортсменок, и к сожалению, в большинстве случаев эти нарушения репродуктивной системы своевременно не выявляются [68, 119]. De Souza et al. [120] в течение трех менструальных циклов ежедневно изучали содержание половых стероидов и гонадотропных гормонов у женщин с регулярным менструальным циклом, имеющих умеренные физические нагрузки. Авторы обнаружили, что 42% обследованных имели НЛФ, а 16% – ановуляторные циклы. При этом в контрольной группе, сопоставимой по возрасту и клиническим характеристикам менструального цикла, НЛФ была установлена только у 9% женщин, а ановуляция не выявлялась вообще. Кроме этого, у спортсменок довольно часто (в 46% случаев) имело место чередование нормальных циклов, ановуляторных циклов и циклов с НЛФ, в то время как все женщины контрольной группы имели полноценный двухфазный менструальный цикл. Авторы обращают внимание на то, что до сих пор не ясно, являются ли изменения гормональной функции яичников временными и, следовательно, могут рассматриваться как проявление адаптации организма женщины к физической нагрузке, или физическая

нагрузка – это повреждающий фактор, вызывающий прогрессивное угнетение функции яичников вплоть до развития аменореи. Для решения этого вопроса, необходимо проведение широкомасштабных проспективных исследований.

Аменорея встречается у 5–50% спортсменок: распространенность нарушения зависит от объема и характера физических нагрузок. Согласно многочисленным данным, нарушения менструального цикла у спортсменок связаны, в основном, со снижением частоты пульсирующего ритма секреции ГнРГ в гипоталамусе [95, 98]. Механизмы подавления функции гипоталамических структур разнообразны. Вероятнее всего, на гипоталамо-гипофизарно-овариальную и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему действуют следующие факторы.

1. Психологический стресс рассматривается как одна из причин, способных вызвать аменорею центрального генеза, в том числе у спортсменок. Стресс может быть связан с напряженными тренировками, соревнованиями, с расстройствами пищевого поведения или строгими диетами, депрессией, некоторыми личностными особенностями [22, 23, 122, 184, 224]. При стрессе активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Гипоталамическая аменорея может сопровождаться повышением концентрации кортизола в спинномозговой жидкости [101]. У пациенток с аменореей нагрузок обнаружено повышение уровня кортизола в крови. Судя по всему, КРГ и циркулирующий кортизол обладают способностью подавлять секрецию ГнРГ. Результатом стресса могут быть также транзиторная гиперпролактинемия, повышение уровней серотонина и ОП [176]. Как указывалось выше, секреция ГнРГ зависит от активности серотонинергической и опиоидной систем ЦНС [5].

В 2015 г. Wright et al. [257] представили данные о новом биомаркере хронического стресса – концентрации кортизола в волосах, которую авторы рассматривают, как косвенный показатель гиперактивности ГГН-оси за последние 3 месяца. Показатель сравнивают с гликированным гемоглобином, отражающим среднее содержание концентрации глюкозы в крови за последние 3 мес. Известно, что волос в среднем растет на 1 см в месяц, следовательно, концентрация кортизола в 1см волос отражает гиперактивность ГГН-оси за 1 мес. Авторы изучали

концентрацию кортизола в 3 см волос, высокий уровень кортизола ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа. Исследования по определению концентрации кортизола в волосах у женщин с нарушениями менструального цикла до сих пор не проводились.

2. Дефицит жировой ткани и расстройства пищевого поведения.

О связи дефицита жировой ткани с развитием аменореи свидетельствует тот факт, что, при одинаковом уровне физических нагрузок, спортсменки с аменореей потребляют меньше калорий (1250-2150 ккал в сутки), чем спортсменки с регулярным менструальным циклом (1700-2150 ккал в сутки) [68].

С момента первых публикаций о критической массе жировой ткани, необходимой для осуществления нормальной функции женской репродуктивной системы, продолжаются исследования роли жировой ткани в генезе нарушений ГГЯ-оси. В 1971 г. Frisch [128] выявил зависимость менархе от количества жировой ткани, и до настоящего времени считалось, что минимальное содержания жира в организме, необходимое для инициации менархе, составляет 17%, в то время как содержание по меньшей мере 22% жировой ткани необходимо для поддержания менструальной функции. Однако, в исследовании Tinahones [242] сообщается, что более чем 50% пациенток с исходной аменореей восстановили менструальную функцию при содержании жира менее 20% и почти 25% пациенток – при содержании жира менее 17%. Авторы обращают внимание, что более чем 25% пациенток восстановили менструальную функцию при ИМТ менее 18,0 кг/м² [242].

В 2016 г. Ghoch et al. [132] исследовали антропометрические характеристики и композиционный состав тела пациенток с нервной анорексией после восстановления менструальной функции и набора ИМТ более 18,5 кг/м². На основании данных, полученных при помощи комбинированного логистического регрессионного анализа, было показано, только процентное соотношение общего жира в организме может рассматриваться как предиктор восстановления менструальной функции [132].

Связь между жировой тканью и ГГЯ-осью осуществляется посредством адипокинов, один из наиболее изученных – лептин. Воздействие лептина на уровне

паравентрикулярного ядра гипоталамуса ингибирует выделение КРГ, таким образом, сниженная его продукция может вызывать повышение кортизола в сыворотке крови в результате увеличения секреции КРГ. Более того, гиполептинемия, увеличивая уровни НП-У, может стимулировать центральный выброс АКТГ и эндогенных опиоидов, приводящих к дальнейшей активации кортизола [201, 213]. Гиперкортизолемиа, в свою очередь, может вносить вклад в снижение уровня лептина через адренергическое ингибирующее воздействие на периферии или посредством центрального эффекта [86, 164]. Таким образом, возникает «порочный круг» между сниженным содержанием лептина и повышенным содержанием кортизола у пациенток с гипоталамической аменореей. Показано, что у женщин с аменореей содержание лептина в сыворотке крови значительно ниже, чем у здоровых испытуемых [164]. Также было отмечено, что введение антисыворотки к лептину подавляет пульсирующий характер выброса ЛГ, который возвращается к норме при введении лептина [234].

Важность взаимоотношений между энергетическим балансом, лептином и менструальной функцией демонстрируется более высоким процентом выздоровления среди пациенток с исходным дефицитом массы тела, набравших вес и имевших прирост уровней лептина в крови [92, 214].

Значение массы тела в нейроэндокринной регуляции функции яичников отчетливо проявляется у бушменов Южной Африки. В этих экологических условиях существуют сезонные колебания уровня питания, массы тела и физической активности. Уровень питания у женщин-бушменов ассоциирован с уровнем фертильности – пик рождаемости наблюдается через 9 месяцев после достижения максимальной массы тела. Напротив, в период, когда женщины испытывают наибольшую физическую нагрузку, а масса тела минимальна, у них наблюдается подавление овуляции и гиполютеинизм, подтвержденные гормональными исследованиями [261].

В регуляции пищевого поведения принимает участие еще один гормон – грелин. Этот пептид, вырабатываемый в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), считается «гормоном голода», он способен влиять на чувство сытости, ослабляя

анорексию, вызываемую лептином. Реципрокные взаимоотношения лептина и грелина проявляются на уровне нейронов гипоталамуса, имеющих специфические рецепторы к каждому из пептидов. Исследования с разрушением или стимуляцией аркуатных ядер гипоталамуса показали, что одна группа нейронов, содержащих НП-Ү и родственный ему пептид «агути», усиливает аппетит, в то время как другая группа, содержащая проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт, снижает аппетит. Лептин подавляет активность НП-Ү-содержащих нейронов и стимулирует проопиомеланокортиносодержащие нейроны, в то время как грелин дает противоположный эффект [86]. Исследования на животных показали, что хронический стресс ведет к повышению концентрации грелина в организме, и кортизол повышает секрецию грелина. В целом, грелин координирует поведенческую реакцию на стресс и влияет на настроение, стрессовое состояние и уровень потребления энергии в организме [236]. Концентрации грелина в крови у пациенток с аменорей выше, чем у женщин с сохраненным менструальным циклом [164].

К настоящему времени накоплено немало работ, демонстрирующих нарушение секреции других адипокинов (висфатин, резистин, адипонектин и др.) у женщин с нарушениями менструального цикла, но связь этих альтераций со стрессом остается неизвестной.

Основные трудности, с которыми сталкивается гипотеза о роли состава тела в патогенезе стресс-зависимой аменореи, сводятся к следующему:

- аменорея у спортсменок встречается и в отсутствии снижения массы тела;
- если балерины прерывают свои занятия (например, в связи с травмой), то менструации возобновляются, хотя ни масса тела, ни отношение «тощей» массы к «жирной» не меняются;

- хотя снижение массы тела на 10–15% (что отражает потерю 30% жировой ткани) может вызвать аменорею, но ее механизм, по всей вероятности, многофакторный и не сводится только к уменьшению экстрагландулярного образования эстрогенов из андрогенов в жировой ткани – ароматизация андрогенов в эстрогены происходит и в «тощем» теле, особенно в мышцах [166, 261].

Нельзя игнорировать и такую важную составляющую регуляции функций ЦНС, как влияние половых стероидов, продуцируемых яичниками. Введение эстрогенов уменьшает прием пищи, в то время как прогестерон оказывает обратное влияние, подавляя анорексигенный эффект эстрадиола [102, 165]. У женщин аппетит и потребление пищи в позднюю лютеиновую фазу цикла, когда уровни эстрадиола и прогестерона высоки, оказываются более выраженными по сравнению с поздней фолликулярной фазой, связанной с изолированным повышением эстрадиола. Дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном может приводить к нарушению пищевого поведения, причем, гормональное взаимодействие ассоциировано с увеличением частоты эмоциогенных расстройств, но не повышением приема пищи в результате физиологического чувства голода [216]. Это демонстрирует опосредованное влияние половых гормонов на пищевое поведение и их множественные эффекты в отношении настроения.

3. Чрезмерные физические нагрузки не оказывают прямого влияния на менструальную функцию, но обсуждается эффект тяжелых физических нагрузок на секрецию ГнРГ, опосредованный через эндогенные опиоиды [48]. Высокую физическую нагрузку возможно рассматривать, как стрессовое воздействие [68]. Постепенный рост интенсивности нагрузки (увеличение пробега с 8 до 16 км в день за 4 недели), особенно если это сопровождается снижением массы тела, быстро приводит к заметному учащению нарушений лютеиновой фазы (63%) и ановуляции (81%) [119].

На примере высоких физических нагрузок наглядно демонстрируется совместное действие представителей трех групп стрессоров: психологический стресс, физический стресс, метаболический стресс. Другой пример крайней степени сочетанного негативного влияния психологического и метаболического стресса на гипоталамо-гипофизарную функцию является собой нервная анорексия [95, 97, 166]. Патогенез нервной анорексии до конца не изучен, но известно, что он включает нейроэндокринно-метаболические нарушения, психогенные факторы и нарушение питания [184]. Аменорея – постоянный признак нервной анорексии – обуславливается снижением секреции гонадотропных гормонов, что, в свою

очередь, становится следствием редукции секреции ГнРГ в ответ, как на психогенную нагрузку, так и на уменьшение жировой массы.

В качестве примера комплексного действия стресса на менструальный цикл представляют интерес данные о влиянии условий труда на состояние менструальной функции у бортпроводниц гражданской авиации [57]. Для этой категории женщин значимы следующие неблагоприятные для здоровья факторы: вибрация, электрические и магнитные поля, атмосферное электричество; шумы звукового диапазона, инфра- и ультразвуки; колебания барометрического давления; акклиматизация при перелетах в разные климатические пояса; физические нагрузки, переутомление; ночные перелеты; смена часовых поясов при трансмеридианных перелетах; большая продолжительность рабочих смен, нарушение ритма сна и бодрствования; психологическое напряжение.

Аналізу было подвергнуто соотношение ДГА-С и кортизола, являющееся показателем испытываемого человеком стресса [57]. В период стрессовой нагрузки активизируется деятельность всех зон коры надпочечников, но с акцентом на синтез кортизола в пучковой зоне, что физиологически обосновано ведущей ролью глюкокортикоидов в обеспечении стрессовой адаптации [28]. В результате, соотношение концентраций ДГА-С и кортизола уменьшается прямо пропорционально силе острого или длительности хронического стрессового воздействия [57, 58, 156]. По мере увеличения стажа у обследованных бортпроводниц была отмечена тенденция к уменьшению соотношения ДГА-С/кортизол и возрастала частота феномена недостаточного снижения концентрации кортизола в вечерние часы. Наряду с этим, авторы отметили нарушения менструального цикла у бортпроводниц, частота которых возрастала по мере увеличения стажа летной работы и, в целом, превышала частоту в общей популяции. Полученные данные подтверждают роль стресса и дезадаптации в развитии нарушений менструального цикла у женщин, испытывающих постоянное действие негативных факторов внешней среды [100, 231].

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла связаны не только с расстройствами ритма менструаций, они могут манифестировать комплексом

соматических и психических симптомов, ассоциированных с лютеиновой фазой, при сохранном ритме менструаций – предменструальным синдромом (ПМС) и циклическими болевыми синдромами (дисменорея и циклическая масталгия).

Связь дисменореи со стрессом подтверждена в исследовании Wang et al. [249], оценившем симптомы в пределах 1160 менструальных циклов у 388 здоровых женщин, которые ежедневно регистрировали перенесенные стрессовые ситуации и случаи дисменореи. Проспективный анализ показал, что стресс, перенесенный в фолликулярную фазу предшествующего цикла, имел *большую* связь с дисменореей в следующем цикле, чем стресс, перенесенный в лютеиновую фазу. Кроме того, риск дисменореи был более чем в 2 раза выше у женщин с подобным нарушением в анамнезе.

В качестве возможного маркера дисрегуляции системы адаптации к стрессу у женщин с ПМС предполагают снижение уровней кортизола [10, 78, 81]. Действительно, у больных ПМС обнаруживаются более низкие уровни кортизола в плазме крови по сравнению со здоровыми женщинами, как во время стрессовой нагрузки, так и во время отдыха. В пользу психосоматического патогенеза синдрома косвенно свидетельствует тот практически никем не оспариваемый факт, что ПМС чаще развивается у женщин, занимающихся умственным трудом, и у жительниц городов. Большая часть больных отмечают манифестацию ПМС после перенесенного психогенного стресса [7, 139, 153]. Доказано участие в патогенезе ПМС дофаминергических, серотонинергических структур головного мозга и фермента моноаминоксидазы (МАО), участвующего в окислении таких биогенных аминов, как норэпинефрин, эпинефрин, серотонин и дофамин.

Нужно отметить, что между ПМС и дисменореей есть определенная взаимосвязь [258]. Чем тяжелее проявления первичной дисменореи, тем выше распространенность симптомов ПМС и ПМДР [155], причем их тяжесть напрямую коррелирует с тяжестью первичной дисменореи [78]. Аналогичная ситуация наблюдается у девушек-подростков, в популяции которых высокая частота первичной дисменореи ассоциирована с ПМС [78].

Латентная гиперпролактинемия являющаяся следствием повторяющихся эпизодов стресса, оказывает стимулирующее влияние на молочные железы и становится причиной циклической масталгии [47]. В этом случае возникновение масталгии, как правило, связывается со скрытой формой гиперпролактинемии, при которой чаще нет органического поражения гипофиза, а повышение уровня пролактина во вторую фазу менструального цикла объясняется недостаточностью дофаминергического ингибирования [73, 206]. Повышение концентрации пролактина способствует натрий-задерживающему эффекту альдостерона, а также антидиуритическому влиянию вазопрессина, вызывая задержку жидкости и электролитов в молочных железах, в результате провоцируя напряжение и болезненность молочных желез [183].

К гипоталамо-гипофизарной этиологии можно отнести и проявление расстройств менструальной функции у представительниц ряда профессий, когда производственный процесс сопряжен с неблагоприятными воздействиями на организм, например шума, химических веществ, высокой температуры и т.д. [57, 58]. Серов В.Н. и соавт. [70] отмечают, что существующий принцип организации нейрогуморальной регуляции менструального цикла обеспечивает высокую надежность сохранения генеративной способности при «грубых» воздействиях, которые могут привести даже к частичному разрушению репродуктивного аппарата (травмы, операции и др.). При этом имеет место парадоксальная уязвимость этой системы при продолжительном действии физических стимулов малой интенсивности (шум, поля, свет и др.). Если патогенных факторов несколько, то отклонения в репродуктивной регуляции наступают раньше и оказываются более тяжелыми. Практически всегда нарушения затрагивают не только все уровни регуляции репродуктивной системы, но вообще всю нейроэндокринную систему. Феномен нарушения функции репродуктивной системы под воздействием условий высокотехногенной среды и производственных факторов (то есть совокупности хронических воздействий малой интенсивности) и неблагоприятных социальных условий было предложено обозначать термином «эколого-генеративный диссонанс» [70].

В последние годы появились работы, отождествляющие принципы реализации общего адаптационного синдрома с синдромом системного воспалительного ответа. Целым рядом исследований установлено, что стресс запускает аутоиммунные процессы, которые в свою очередь, как стрессовые раздражители, вовлекают в патологический процесс ось гипофиз-надпочечники и нервную систему, формируя в результате «порочный круг» [4, 70]. Манифестация патофункциональных перестроек полиэтиологического характера особенно ярко проявляется в эффекторных эндокринных органах, участвующих в адаптационно-компенсаторных процессах: щитовидная железа, гонады, надпочечники. Таким образом, сохранение гомеостаза, достигается ценой повреждения его отдельных функций [49], в том числе репродукции. Этот феномен наглядно проявляется в виде развития овариальной недостаточности.

1.4. Терапия стресс-зависимых нарушений менструального цикла

Первоочередной задачей терапии стресс-зависимых НМЦ является исключение стрессового фактора. В случае аменореи на фоне потери массы тела и аменореи физической нагрузки следует убедить пациентку отказаться от изнуряющих тренировок и диет, скорректировать количество принимаемых калорий и увеличить процент жирового компонента пищи. Точно также можно рекомендовать ограничение умственных перегрузок и психогенных факторов, например, уменьшение интенсивности занятий в преддверии окончания школы и поступления в вуз, вплоть до полного их прекращения. К сожалению, устранение действующего стрессора возможно далеко не всегда. Профессиональный спорт и некоторые другие виды деятельности неразрывно связаны с высокой стрессовой нагрузкой, а отказ от них может стать еще большим стрессором для женщины. Поэтому радикальное изменение образа жизни и деятельности, во-первых, должно иметь серьезные основания, во-вторых, взвешиваться с позиций потенциальной пользы и риска в контексте общей стрессовой нагрузки. При невозможности устранить стрессор, необходимо снизить стрессовую нагрузку и вводить мероприятия по повышению адаптации.

Вариантом снижения стрессовой нагрузки является когнитивно-поведенческая терапия. Её проведение у женщин с гипоталамической стресс-зависимой аменореей привело к восстановлению овуляции у 7 (87,5%) из 8 пациенток, по сравнению с 2 (25%) из 8 женщин контрольной группы [99, 192]. В другом исследовании отмечен положительный эффект сеансов гипнотерапии, проведенных у 12 пациенток в течение 45–70 минут. В последующие 2 месяца наблюдения у 9 (75%) женщин было отмечено появление менструаций [240]. К сожалению, данные методы не всегда доступны, поскольку требуют особой подготовки квалифицированных специалистов.

Нелекарственная коррекция нарушенных характеристик менструального цикла может достигаться с помощью физиотерапии. В частности, транскраниальная магнитотерапия (ТкМТ) и электростимуляция (ТЭС) эффективны в коррекции НМЦ у девушек-подростков: восстановление менструальной функции наблюдалось у 82% пациенток, получавших данный комплекс воздействий [1].

Для повышения устойчивости к эмоциональным стрессорам и коррекции стрессовых повреждений используются фармакологические средства [21, 24, 118]. Среди таких средств ноотропные препараты, являющиеся главным образом производными ГАМК [113] (пирацетам, глицин). Они поддерживают энергетические и пластические процессы в ЦНС и позволяют сохранить в условиях стресса адекватный паттерн внимания, когнитивных и мнестических функций мозга [21, 24, 27, 113]. Одним из механизмов действия ноотропов является их влияние на систему естественных возбуждающих медиаторных аминокислот (в том числе глутаминовой кислоты), что приводит к перестройке пластического метаболизма нейронов и повышению их активности в условиях стресса [21, 27].

Учитывая, взаимодействие между мозгом и кишечной микрофлорой описываемое, как ось «микробиота-кишечник-мозг», активно изучается терапевтический потенциал пробиотиков в отношении депрессивных расстройств. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований пациентов с депрессией показал, что прием пробиотиков снижает депрессивные симптомы

[204]. Мета-анализ семи исследований с участием здоровых добровольцев показал, что добавки с пробиотиками улучшают общее психологическое состояние по сравнению с приемом плацебо [181].

Среди негормональных способов коррекции менструальной функции широкое распространение получил метод циклической витаминотерапии (ЦВТ). Изучение потребностей в нутриентах, а также уровней витаминов у женщин выявило повышенную потребность в витаминах группы В, С, Е, цинке и магнии, зависимую от фазы менструального цикла [76, 116]. На этом основании были предложены схемы ЦВТ, обычно включающие применение фолиевой кислоты, глутаминовой кислоты, витамина С, витамина Е, витаминов группы В [116].

Фолаты принимают участие в синтезе норадреналина, дофамина, серотонина [43]. Мета-анализ 2017 года, включивший 43 клинических исследования, продемонстрировал, что у людей с депрессией концентрация фолатов в плазме крови ниже, чем у людей с нормальным психическим статусом [103]. Известна роль фолиевой кислоты в синтезе гонадотропинов и стероидов, модуляции уровней эстрогенов и позитивном влиянии на раннее развитие фолликулов [244]. По данным Michels [199] гипергомоцистеинемия связана с повышением частоты спорадической ановуляции на 33%.

Существует сильная прямая корреляция между снижением уровня эстрадиола во II фазе менструального цикла и дефицитом аскорбиновой кислоты [108]. В течение нормального менструального цикла уровень витамина Е обычно растет в лютеиновую фазу [94, 108], но его применение полезно также в первую фазу цикла, поскольку витамин Е стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ [138]. Совместное применение витаминов С в суточной дозе до 500 мкг/сут и витамина Е в суточной дозе до 100 мг/сут оказывает положительный эффект на параметры лютеиновой фазы [116].

Мио-инозитол (иногда называемый витамином В₈) – один из эндогенных метаболитов человека, оказывающий существенное воздействие на функционирование всех тканей, в том числе, тканей репродуктивной системы. Анализ показал, что основной функцией мио-инозитола и его производных

является участие во внутриклеточной передаче сигнала различных семейств рецепторов [31, 111]. Многочисленные лиганды, в числе которых ГнРГ, ФСГ, ЛГ, ГАМК и др., связываясь со своими рецепторами, задействуют специальные сигнальные белки фосфоинозитолкиназы, приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикулума клетки в цитозоль. Инозитол является компонентом этих протеинов, следовательно, необходимой субстанцией для передачи гормональных сигналов.

В систематическом обзоре 2018 г. был проведен анализ 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) влияния приема инозитола на гомеостаз глюкозы у 1239 взрослых пациентов [182]. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, получавших мио-инозитол, были достоверно более низкие, по сравнению с пациентами, его не получавшими, уровни глюкозы в плазме крови натощак [182]. В 2014 г. был выполнен мета-анализ РКИ применения мио-инозитола у пациентов с тревогой и депрессией, также показавший достоверные преимущества мио-инозитола по сравнению с плацебо [194].

Среди биологически активных веществ, поступающих в организм извне, особое место занимает витамин D – предшественник кальцитриола, секостероидного гормона, регулятора кальциево-фосфорного гомеостаза, участвующего в обмене веществ и осуществляющего множество разнообразных функций, включая влияние на репродуктивные органы. Известно влияние витамина D на продукцию яичниковых гормонов. В клетках гранулезы кальцитриол, через специфические рецепторы витамина D, регулирует передачу сигналов от антимюллерова гормона, влияет на чувствительность клеток к ФСГ и синтез прогестерона [93].

Помимо витаминов, большую роль в нормальном функционировании организма, в целом, и репродуктивной системы, в частности, играют минералы. Катионы металлов оказывают значительное влияние на секрецию и уровни ГнРГ: ионы Zn^{2+} могут стимуляцию секреции гормона из гипоталамуса [203], Cu^{2+} образует с ГнРГ, который более эффективно связывается с ГнРГ-рецептором.

Секреция ГнРГ усиливается вследствие активации медью допамин β -гидроксилазы – фермента, катализирующего преобразование допамина в норадреналин с участием аскорбата.

Более всего в литературе обсуждается необходимость дотации железа, причем ВОЗ настаивает на интермиттирующем приеме минерала всеми менструирующими женщинами [19]. Улучшение статуса обеспеченности женского организма железом и фолатами имеет значение не только ввиду будущей беременности [19]: дефицит железа играет большую роль в возникновении нейрональных дисфункций и может вносить вклад в возникновение НМЦ.

Особое значение при стресс-зависимых расстройствах придается дефициту магния. Состояние острого и хронического стресса ведет к истощению внутриклеточного пула Mg^{2+} и его потери с мочой, так как в стрессовой ситуации выделяется повышенное количество адреналина и норадреналина, способствующих выведению магния из клеток. При нормальном снабжении клеток магнием негативных последствий этих катехоламиновых воздействий удается избежать [29, 46]. Для дотации магния используются препараты органических солей металла (лактат, цитрат, оротат, пидолат), часто в сочетании с пиридоксином, в дозе 300–600 мг в сутки [72]. Влияние оральных солей магния на характеристики менструального цикла у женщин с его стресс-зависимыми нарушениями, не изучалось.

Из макронутриентов заслуживают внимания омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые отличаются выраженным противовоспалительным и нейропротекторным эффектами своих производных – резолвинов и нейропротектинов [174]. В канадском исследовании 432 пациента с депрессией, продолжающейся не менее 1 мес, были рандомизированы в две группы и принимали в течение 8 недель омега-3 ПНЖК либо плацебо [174]. В результате исследования было показано, что для пациентов без сопутствующих тревожных расстройств ($n=204$) прием омега-3 ПНЖК был эффективнее плацебо ($p=0,007$). По данным Mumford [189] прием омега-3 ПНЖК способствовал увеличению

концентрации прогестерона в лютеиновую фазу, а использование докозагексаеновой кислоты было связано со сниженным риском ановуляции [189].

В литературе представлены данные о применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) у женщин с олигоменореей, дисменореей и ПМС [2, 12, 30, 44, 76]. В одном из исследований сообщается, что эффективность ВМК достоверно выше, чем витамина Е в терапии дисменореи [76]. При назначении ВМК молодым пациенткам с олигоменореей нормогонадотропного характера были отмечены нормализация фолликулогенеза и восстановление ритма менструаций [2]. Комплексная дотация витамина D, железа и витаминов группы В у женщин с НМЦ приводила к восстановлению менструального цикла у 87,5% пациенток с аменореей, у 93,6% – с олигоменореей через 6 месяцев лечения [66].

Однако ни все исследователи указывают на эффективность витаминотерапии у женщин с аменореей [80], рядом авторов она рассматривается в качестве вспомогательной коррекции к гормональному лечению [12, 33]. То же самое можно отнести на счет использования некоторых микронутриентов. Позитивное влияние на гормональный статус пациенток с ФГА было продемонстрировано у препаратов L-карнитина (сочетание 250 мг L-ацетил-карнитина и 500 мг L-карнитина в сутки на протяжении 12 недель ежедневного приема) [141]. Исследователи отметили незначительное повышение концентрации ЛГ, снижение концентрации кортизола и амилазы, повышение индекса 17-ОНР/кортизол, что свидетельствует о снижении стрессовой активности надпочечников. Однако восстановления менструального цикла в течение курса лечения не наблюдалось [141].

В литературе широко представлены данные о применении экстракта витекса священного у женщин с НМЦ [14, 44, 47, 206]. Мета-анализ 12 РКИ, выполненный в 2013 году [246], подтвердил эффективность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии и ассоциированных нарушений (НЛФ и ПМС). При этом влияние препарата превосходило эффекты плацебо, пиридоксина, сульфата магния, флуоксетина и было сопоставимо с действием бромкриптина, синтетического агониста дофаминовых рецепторов [246]. В 2015 году было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование,

посвященное анализу эффективности экстракта витекса священного у подростков и молодых женщин с олигоменореей [44], предположительно вызванными стрессовым фактором и ассоциированными с умеренно повышенной или нормальной-высокой секрецией пролактина (гипофизарное происхождение стойкой гиперпролактинемии исключалось). Шестимесячное применение экстракта витекса священного привело к сокращению средней продолжительности менструального цикла до нормальных значений [44], что достоверно отличалось от результатов, полученных у пациенток, получавших ВМК.

Несомненно, большую роль в коррекции НМЦ играют гормональные препараты. С целью восстановления самостоятельных менструаций используются как комбинированные оральные контрацептивы (КОК), так и препараты для заместительной гормональной терапии. Предполагается, что введение экзогенных гормонов нормализует обратную взаимосвязь между гипоталамусом и гипофизом посредством имитации гормонального фона беременности или нормального менструального цикла [142, 234]. У женщин, принимающих КОК, отмечается четкая тенденция к восстановлению корково-подкорковых соотношений, синхронизирующих и десинхронизирующих влияний ствола на разных уровнях мозга [82]. Существует мнение о том, что важным эффектом этинилэстрадиола, входящего в состав КОК, является его способность оказывать положительное действие на концентрацию и активность серотонина и, тем самым, улучшать свойства холинергических и моноаминергических структур, обеспечивающих нейротрансдукцию [81, 82]. Однако, применение КОК только с целью восстановления ритма менструаций у женщин с ФГА не рекомендуется ввиду угнетения ГГЯ-оси и отсутствия протективного воздействия на минеральную плотность кости [140].

Эффективным методом лечения ФГА является комбинированное лечение аналогами эстрадиола и прогестерона, но согласно клиническим рекомендациям эндокринологического общества от 2017 года [140], назначение гормонотерапии пациенткам с ФГА рекомендовано лишь при сохранении аменореи на фоне восстановления положительного энергетического баланса и нормализации массы тела. Предпочтение следует отдавать трансдермальным формам, ввиду отсутствия

их влияния на инсулиноподобный фактор роста, участвующий в процессах костного ремоделирования [140, 212].

В 2016 г. опубликованы данные о лечении аменореи центрального генеза короткими курсами эстрадиола 2 мг в течении 10 дней, после терапии отмечено статически значимое повышение концентрации ЛГ и ФСГ [143]. В исследовании Shen [230] пациентки с ФГА принимали эстрадиола валерат 1 мг в день. При толщине эндометрия более 6 мм дополнительно назначался медроксипрогестерона ацетат в течение 10 дней. Восстановление ритма менструаций после отмены терапии было отмечено у 63,3% пациенток [230].

Добавление к гормонотерапии средств, нормализующие состояние ЦНС (циннаризин, оральные соли магния), улучшают исходы терапии. Так, в группе пациенток, получавших только гормональную терапию, после отмены лечения самостоятельные менструации наблюдались у 68,7%, в то время как в группе, получавшей комбинированное лечение, этот показатель составил 73,3% [33].

Разрабатываются альтернативные подходы к восстановлению секреции ЛГ и ритма менструаций у пациенток с ФГА. Отмечая роль лептина в развитии гипоталамической аменореи, Welt [252] предложил терапию человеческим рекомбинантным лептином из расчета 0,08 мг на кг массы тела. Препарат вводили подкожно, чтобы смоделировать физиологическую секрецию гормона, 40% дозы – в 8:00 и 60% – в 20:00, на протяжении 2 мес. При отсутствии овуляции на третьем месяце терапии дозу увеличивали до 0,2 мг. По результатам исследования было отмечено положительное влияние терапии на повышение частоты импульсов ЛГ, уровней ЛГ и эстрадиола в сыворотке крови, увеличение размеров яичников и числа фолликулов, а также инициацию фолликулогенеза [252]. Однако, подобная терапия может рассматриваться как экспериментальная, поскольку её безопасность и эффективность ещё не установлены, оптимальные схемы, включая дозы препарата и продолжительность лечения, не разработаны, а введение гормонального препарата без постоянного врачебного контроля невозможно [114, 115].

На основании известного факта об ингибирующем влиянии опиоидных пептидов на пульсирующий выброс ГнРГ была предложена схема лечения пациенток с гипоталамической аменореей с помощью налтрексона в дозе 50 мг в день [196]. При использовании налтрексона отмечался более высокий процент овуляции (75%), чем при применении плацебо (33%). Но в более крупном исследовании с аналогичным дизайном [226] был получен прямо противоположный результат, свидетельствующий о неэффективности и даже потенциальном вреде подавления активности опиоидергической системы у больных ФГА. Регулярный менструальный цикл восстановился у 36,4% пациенток группы контроля и лишь у 18,2% принимавших налтрексон, фолликулогенез был отмечен только у одной из них. Таким образом, данные об эффективности лечения антагонистами опиоидных рецепторов противоречивы.

Исследование, в котором оценивались уровни гонадотропинов и эстрадиола у женщин с аменореей в ответ на двухнедельное введение кисспептина свидетельствуют об увеличении концентраций гонадотропинов лишь в первый день терапии с последующим его резким снижением. Авторами сделан вывод, что 2-х недельное применение препаратов способствует развитию тахифилаксии (снижение лечебного эффекта) [117, 260]. С целью нивелирования феномена тахифилаксии было предложено изменение кратности введения кисспептина до 2-х раз в неделю. На этом протоколе наблюдалась лишь частичная тахифилаксия после 2-х недельного курса, при этом уровень ЛГ достигал 7,9 МЕ/л. Несмотря на увеличение ЛГ, не было отмечено роста фолликулов и увеличения толщины эндометрия.

Женщинам с ФГА, планирующим беременность, с целью восстановления фертильности следует рекомендовать применение ГнРГ или гонадотропины [140]. Систематический обзор и мета-анализ исследований терапии ГнРГ, включивший 1002 пациентки с ФГА, позволил сделать вывод о высокой эффективности и безопасности ГнРГ [241]. В сравнительном нерандомизированном исследовании [197] пульсирующий режим применения ГнРГ (41 женщина, 118 циклов) показал кумулятивную частоту зачатия 96%, по сравнению с 72% при использовании

гонадотропинов (30 женщин, 111 циклов). Созревание трех и более фолликулов наблюдалось в 16,6% циклах лечения гонадотропином против 5,4% циклов применения ГнРГ, многоплодная беременность – в 14,8% циклах лечения гонадотропином по сравнению с 8,3% циклами использования ГнРГ. Значимой статистической разницы по приведенным показателям не отмечалось.

С целью стимуляции яичников при нормогонадотропных нарушениях рекомендуется кломифена цитрат, действие которого заключается в конкурентном связывании с рецепторами эстрогенов в гипоталамических ядрах, что приводит к усилению синтеза и секреции гонадотропинов. Вероятно также, что кломифен, за счет уменьшения активности эндогенных опиоидных пептидов увеличивает частоту выбросов ГнРГ [171]. Кломифена цитрат применяли также для восстановления ритма менструаций у больных ФГА [88]. Препарат использовался 3-месячным курсом в режиме «down-step»: I месяц – с 3 по 12 день цикла (5 дней – 50 мг/сут, 5 дней – 100 мг/сут), II-III мес – с 3 по 7 день цикла по 100 мг/сут. Описанная схема позволила восстановить менструации у 76,2% больных с ФГА и сохранить их у каждой третьей женщины после завершения лечения. Предикторами положительного ответа авторы указывают уровень ЛГ более 2,8 МЕ/л, эстрадиола более 88 пмоль/л, ИМТ более 20,6 кг/м² [88].

Таким образом, в научных исследованиях и клинической практике используются множество способов коррекции стресс-зависимых нарушений менструального цикла. Однако, их многообразие и сложности клинической оценки НМЦ затрудняют достижение оптимального результата. Дальнейшие исследования должны быть направлены на создание персонифицированного подхода к терапии стресс-зависимых нарушений с учетом особенностей конкретной пациентки, ее текущих целей и предпочтений.

Заключение

Стрессовая нагрузка может существенно влиять на репродуктивное здоровье, приводя к широкому спектру различных функциональных нарушений, от аномальных маточных кровотечений и аменореи до состояний, ассоциированных с

регулярным менструальным циклом (дисменорея, менструальная мигрень, циклическая масталгия, ПМС).

Изучение особенностей стрессового ответа репродуктивной системы, как основы формирования стойких эндокринных нарушений и гинекологических заболеваний, а также продолжение поиска эффективных методов коррекции стресс-зависимых нарушений менструального цикла остаются высоко актуальными.

ГЛАВА II. Клиническая характеристика обследованных пациенток и методы исследования

Исследование выполнялось с ноября 2009 года по декабрь 2018 года на базах кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 – д.м.н., профессор А.И. Ищенко) и ЦКБ «РЖД-Медицина» (директор – Карапетян Г.Э.). В двухэтапное исследование были включены 82 пациентки в возрасте от 18 до 39 лет с нарушениями менструальной функции, возникшими после перенесенного стрессового события. В группу контроля вошли 20 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом.

Отбор пациенток для исследования велся согласно следующим критериям:

I. Критерии включения:

- возраст 18-39 лет;
- наличие нарушений менструального цикла после перенесенного стрессового события;
- отсутствие гормональной терапии, по меньшей мере, в течение 3-х месяцев до момента обращения;
- отсутствие приема психотропных средств;
- нормальный индекс массы тела;
- согласие на участие в исследовании.

II. Критерии исключения:

- органические заболевания репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, патология эндометрия и др.) или хронические экстрагенитальные заболевания, ассоциированные с нарушениями менструального цикла;
- эндокринопатии (заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, аденома и другие заболевания гипофиза и пр.);
- врожденные хромосомные, генетические заболевания или пороки развития половых органов, связанные с нарушениями менструального цикла;
- отказ от участия в исследовании.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

2.1 Дизайн исследования

I этап. Одномоментное исследование особенностей клинического, гормонального и психовегетативного статуса у женщин с нарушениями менструального цикла, появившимися в результате действия стрессового фактора.

II этап. Наблюдательное исследование эффектов различных методов терапии у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла.

Графический дизайн исследования отображен на рисунке 1.

Результаты терапии интерпретировали по клиническим характеристикам менструального цикла. Эффект отслеживался каждые три месяца с оценкой длительности межменструальных промежутков, длительности/обильности менструальных и других кровотечений или кровянистых выделений, наличию/отсутствию предменструальных симптомов.

Критерии эффективности лечения.

1. Полный эффект терапии:
 - восстановление ритма менструаций;
 - разрешение симптомов ПМС.
2. Частичный эффект терапии:
 - чередование регулярных менструаций с олигоменореей;
 - улучшение характеристик менструального цикла – появление спонтанных менструаций, укорочение межменструальных промежутков.
3. Отсутствие эффекта:
 - отсутствие положительной динамики параметров менструального цикла;
 - отказ от лечения.

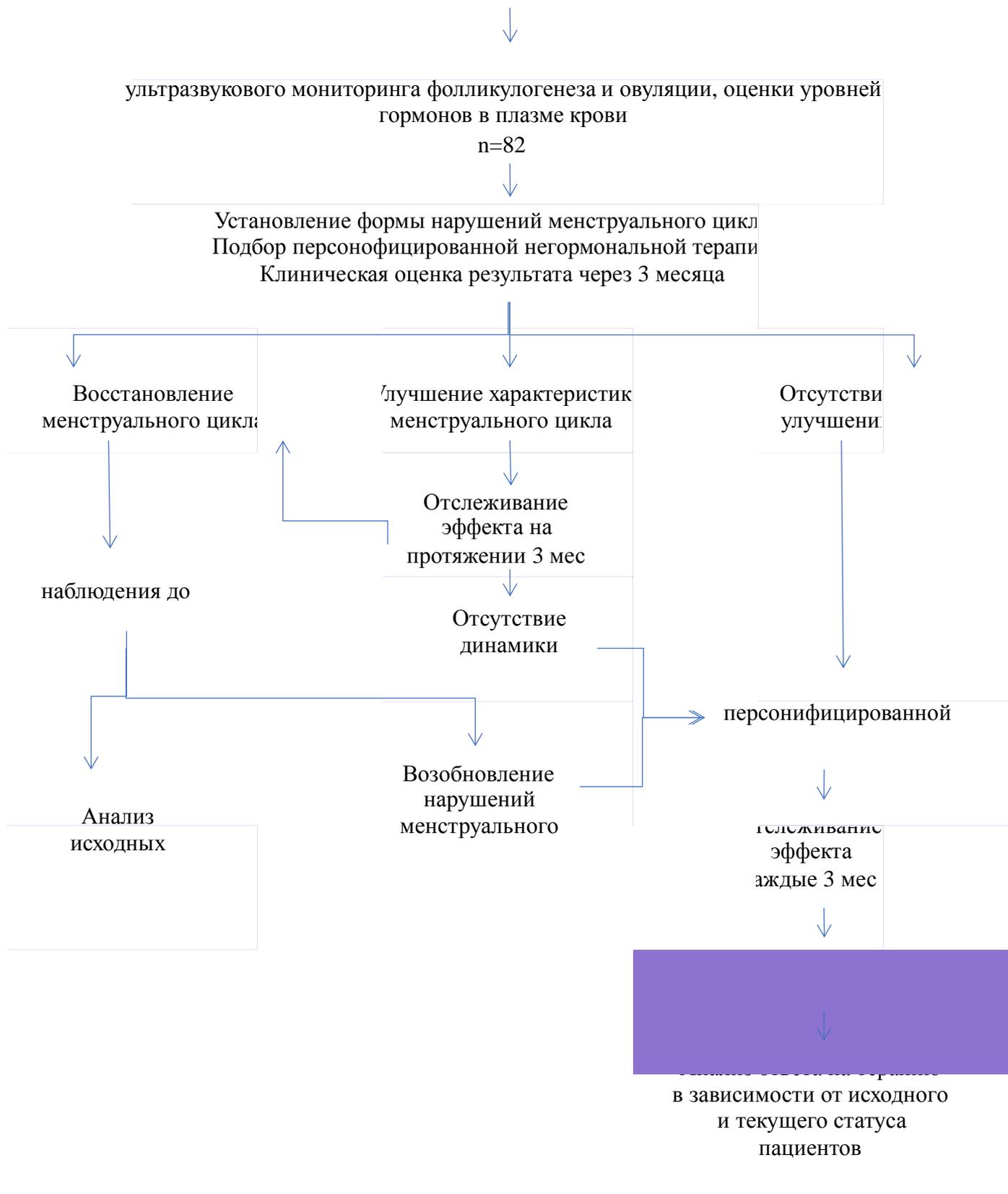


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика пациентов

Демографические сведения: проживали в городе 75 женщин, в поселениях городского типа и в сельской местности – 5 и 2, соответственно. В браке состояли 52 женщины. Возраст женщин группы исследования варьировал от 18 до 39 лет, группы контроля – от 19 до 37 лет. Демографические и антропометрические показатели в группах существенно не различались. Антропометрические показатели, согласно критериям включения/исключения из исследования, не выходили за рамки принятых нормативов. Средний ИМТ в группе исследования составил $22,12 \pm 1,83$ кг/м², в группе контроля – $21,65 \pm 1,72$ кг/м².

Анализ наследственности включенных в исследование женщин показал отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), болезням органов дыхания и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также гинекологическим заболеваниям (см. табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика наследственности у пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла

<i>Заболевания в семейном анамнезе по I-II линиям родства</i>	<i>Количество пациентов (n=82)</i>	
	<i>Абс.</i>	<i>%</i>
<i>Заболевания органов ЖКТ</i>		
желчнокаменная болезнь	7	8,5
язвенная болезнь желудка	10	12,2
<i>Заболевания органов дыхания</i>		
бронхиальная астма	5	1,2
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы</i>		
артериальная гипертензия	20	24,4
ишемическая болезнь сердца	6	7,3
<i>Гинекологические заболевания</i>		
миома матки	8	9,7
эндометриоз	9	10,9
гиперпластические процессы эндометрия	10	12,2
нарушения менструального цикла	13	15,8

Как видно из таблицы, большинство пациенток не имели существенных отягощений в анамнезе, но обращает на себя внимание относительно высокая

частота указаний на патологические состояния, зависимые от стрессовой нагрузки – нарушение менструального цикла и артериальную гипертензию у близких родственников.

В структуре сопутствующих соматических заболеваний у женщин со стресс-зависимыми расстройствами чаще всего присутствовали заболевания органов дыхания, среди которых в большинстве случаев встречались воспалительные заболевания дыхательных путей – 26 (31,7%) пациенток. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта были распространены несколько реже – у 15 (18,2%) пациентов, в их структуре превалировал хронический гастрит – 7 (8,5%) пациентов.

Среди заболеваний женской половой сферы первое место по распространенности занимали инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) – 11 (13,4%) пациенток. Несколько реже встречались воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – 8 (9,7%) больных. Доброкачественная патология шейки матки была выявлена у 4 (4,8%) женщин.

Таким образом, преморбидный фон женщин, включенных в исследование, не был существенно отягощен соматическими и гинекологическими заболеваниями, что отчасти связано с примененными критериями включения/исключения.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-анамнестическое обследование

Обследование всех пациенток начинали со сбора анамнестических данных и заполнения индивидуальной регистрационной карты. В ходе опроса обращали внимание на возраст менархе, характер менструаций, время начала и предположительную причину нарушения менструального цикла.

Менструальный цикл оценивался по следующим параметрам: продолжительность цикла; продолжительность менструального кровотечения; интенсивность менструального кровотечения; наличие межменструальных и иных ациклических выделений; наличие патологических симптомов, связанных с менструацией. В соответствии с указанными параметрами нарушения менструального цикла определяли следующим образом:

- олигоменорея – редкие менструации, при которых межменструальный промежуток составлял более 38 дней;
- аменорея – отсутствие менструаций на протяжении 3 месяцев при исходно регулярном цикле, 6 месяцев – при исходной олигоменорее;
- аномальные маточные кровотечения (АМК) диагностировали в случаях кровотечений, избыточных по длительности (более 8 дней), и/или объему кровопотери (более 80 мл), и/или частоте (интервал менее 24 дней и/или более 4 эпизодов за 90 дней);
- предменструальный синдром (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) диагностировали в соответствии с критериями Международного общества по предменструальным расстройствам (ISPMD, 2011) и Руководства по диагностике и статистике психических расстройств V пересмотра (DSM-V, 2013).

Выявляли наличие в анамнезе инфекционных и соматических заболеваний, перенесенные травмы и оперативные вмешательства. При выяснении истории заболевания отмечали первичное обращение по поводу нарушений менструального цикла, все примененные методы лечения, их продолжительность и осложнения.

Для оценки репродуктивной функции уточняли возраст начала половой жизни, ее регулярность, наличие и особенности течения беременностей и родов, использование средств контрацепции, диагностировали бесплодие. Диагноз бесплодия выставлялся при отсутствии беременности в течение года регулярной половой жизни без использования средств контрацепции у супружеской пары фертильного возраста.

Общий осмотр

При физикальном обследовании оценивали основные показатели жизнедеятельности: температура тела, АД, частота сердечных сокращений (ЧСС). Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле, предложенной G. Brey в 1978 году, вычисляемой как отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}}$$

Нормальным для женщины детородного возраста считается ИМТ, равный 18,5–24,9 кг/м², ИМТ, равный или превышающий 25 кг/м², характеризует избыточную массу тела, дефицит массы тела определяется при ИМТ < 18,5 кг/м².

При осмотре кожных покровов обращали внимание на наличие признаков гиперандрогенизма (гирсутизм, жирная себорея, акне, андрогенетическая алопеция), гиперкортицизма (полосы растяжения на коже).

Проводили пальпацию молочных желез, при обследовании молочных желез обращали внимание на их строение, размеры, определяли отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его количество и характер. При необходимости направляли на консультацию к профильному специалисту.

Гинекологический осмотр проводили по общепринятой методике. Оценивали состояние наружных половых органов, полового оволосения. При осмотре в зеркалах (у девственниц при вагиноскопии) обращали внимание на емкость и складчатость влагалища, форму шейки матки, состояние слизистых, характер выделений. При бимануальном исследовании (у девственниц при ректальном) определяли положение, размер и консистенцию тела матки, размер, консистенцию и симметричность яичников, обращали внимание на наличие или отсутствие объёмных образований, оценивали подвижность тазовых органов и их чувствительность при пальпации.

2.3.2 Исследование психовегетативных расстройств

Выявление психических нарушений и исследование уровней тревожности и депрессии были проведены у всех женщин (100%) согласно добровольности обследования в соответствии с Законом РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».

Оценку психических расстройств, а также вегетативных нарушений, качества сна и качества жизни осуществляли с помощью следующих методов:

- шкала оценки жизненных событий Холмса и Рея, позволяющая оценить силу стрессового воздействия на человека, которая отражается в сумме баллов событий, случившихся у пациента за последние 6 месяцев до исследования. Считается, что, если пациент набирает по данной шкале более 150 баллов, уровень испытываемого им стресса оказывает очевидно негативное влияние на здоровье (см. приложение 1);

- шкала депрессии Бека, которую использовали для оценки степени выраженности депрессии (см. приложение 2). Опросник включает 21 вопрос-утверждение, каждый пункт опросника состоит из утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного веса симптома в общей степени тяжести депрессии;

- тест Спилбергера-Ханина, применяемый с целью оценки тревожности (см. приложение 3). Предлагаемые термины личной и реактивной тревожности трактуются следующим образом. Личностная тревожность – это индивидуальное свойство восприятия значительного числа событий в качестве угрожающих, с реагированием на них состоянием тревоги. Реактивная тревожность обусловлена ситуацией в данный момент времени, она характеризуется напряжением, беспокойством в конкретной обстановке. Следует отметить, что тревожность является естественной и обязательной особенностью активной личности. Существует, так называемый оптимальный уровень «полезной» тревоги. В то же время чрезмерное повышение уровня тревожности ведет к развитию негативных последствий.

- опросник «качество жизни», состоящий из 8 аналоговых шкал, направленных на оценку физической активности, удовлетворенности жизненной ситуацией, контроля над эмоциями, представлений о будущем, настроения, отношений с партнером, социальных контактов, общую самооценку. Каждая шкала градуирована от 0 – отсутствие изменений до 100% – максимальная неудовлетворенность. Общий показатель, отражающий степень снижения качества

жизни определяется по сумме процентов, разделенной на число шкал (см. приложение 4);

- опросник вегетативной дисфункции, позволяющий количественно оценить выраженность нарушений вегетативного обеспечения путем присвоения определенного числа баллов (от 1 до 10) каждому признаку в соответствии с его удельным весом. Общая сумма баллов у лиц с нормальным вегетативным обеспечением не должна превышать 15 баллов (см. приложение 5);

- анкета нарушений сна из шести пунктов, по которой оценивается время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, сновидения, качество сна, качество пробуждения в диапазоне от 5 (отсутствие нарушений) до 1 балла (наибольшие нарушения), сумма баллов более 22 – отсутствие нарушений, от 18 до 22 – умеренные нарушения сна, менее 18 баллов – выраженные нарушения сна (см. приложение 6).

2.3.3 Оценка влияния внешних стрессовых факторов на менструальную функцию

Мы разработали опросник (см. приложение 7), в котором рассмотрели потенциальные стрессовые факторы, влияющие на менструальный цикл участниц исследования. В опроснике были перечислены факторы, упомянутые в литературе в качестве возможных стрессоров или хотя бы однократно указанные женщинами, как возможная причина последовавших нарушений: эмоциональный стресс, умственное переутомление, физические нагрузки, нарушение режима, диета, обострение хронических заболеваний, снижение массы тела, повышение массы тела, инфекционные заболевания, смена климата, сезонный переход, смена часовых поясов, начало половой жизни, прием лекарственных препаратов и избыточный прием алкоголя. В опроснике также были перечислены характеристики менструального цикла, менявшиеся в результате действия стрессоров, а именно: продолжительность менструального цикла, длительность и обильность менструального кровотечения, симптомы, предшествующие или сопровождающие менструацию.

Для выявления распространенности и силы действия стрессовых факторов была использована математическая модель расчета. Каждый вопрос содержал 8 пунктов, отражающий конкретное изменение менструальной функции, при обработке данных каждый положительный ответ получал один балл. Средний балл в был получен в результате сложения числа баллов, набранных по каждому фактору влияния, вне зависимости от их распространенности, и деления на число участников исследования. Сила балла была получена в результате сложения числа баллов, набранных по факторам влияния, с учетом их распространенности.

2.3.4 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Методика исследования гормонального профиля крови

Забор крови выполняли утром с 8 до 9 часов из локтевой вены в положении сидя на 3–5 день от начала спонтанного или индуцированного прогестагеном менструального кровотечения. При отсутствии признаков фолликулогенеза и толщине эндометрия менее 5 мм по результатам УЗИ у пациенток с аменореей забор крови выполняли без индукции менструальноподобной реакции.

Для оценки гормонального профиля всем пациенткам проводили определение в плазме крови концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулстимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона, андростендиона и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) иммунохемилюминисцентным методом на автоматизированном иммунохемилюминисцентном анализаторе ADVIA Centaur[®] фирмы «Bayer Diagnostics» (США); концентрацию дигидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА-С) и кортизола определяли иммунохемилюминисцентным методом на автоматической иммунохемилюминисцентной системе IMMULITE[®] 2000 фирмы «DPC» (США). За нормативные показатели принимали диапазон референсных значений гормонов используемых тест-наборов. Вычисляли соотношения ДГЭА-С/кортизол, эстрадиол/кортизол.

Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) выполняли по стандартной методике на ультразвуковом сканере Logiq 500 PRO («GE Medical systems», США) с использованием абдоминального и вагинального конвексных датчиков частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно.

При исследовании изучались положение и размеры матки (длина, ширина, переднезадний размер), величину и параметры срединного маточного эха (М-эхо), соответствие его дню менструального цикла, три размера каждого яичника, с последующим определением их объемов. Объем яичника рассчитывали по формуле эллипсоидного овоида:

$$V (\text{см}^3) = 0,523 (L \times S \times H),$$

где 0,523 – постоянный коэффициент; L – длина яичника (см); S – ширина яичника (см); H – толщина яичника (см).

УЗИ проводилось при первичном обращении всем пациентам. Женщинам с олигоменореей, а также пациенткам ответившим на пробу с прогестагеном, УЗИ выполнялось с целью оценки фолликулогенеза, начиная с 5–7-го дня цикла и далее с интервалом в неделю вплоть до наступления менструации, но не более чем до 33–35 дня цикла.

Эхо-признаками мелкокистозных изменений яичников (МКЯ) считали наличие в эхографическом срезе до 10 фолликулов диаметром до 9 мм, диффузно расположенных в строме со слабым эхосигналом, при отсутствии увеличения объема стромы, утолщения капсулы и объеме яичников не более 8 см. Данную эхо-картину считали патологической при отсутствии, в процессе ультразвукового мониторинга, признаков выделения доминантного фолликула, овуляции и лютеогенеза.

Признаки овуляции устанавливали по наличию желтого тела при эхографии. Наличие овуляции и её полноценность подтверждали определением уровней прогестерона в плазме крови через 6–8 дней после предполагаемого дня овуляции. Выделение доминантного фолликула размером 10–29 мм без признаков последующей овуляции считали персистенцией фолликула; при увеличении его размеров до 30 мм и более делали заключение о наличии фолликулярной кисты.

Эхо-критериями поликистозных яичников (ПКЯ) считали наличие в эхографическом срезе каждого яичника не менее 19 фолликулов диаметром от 2 до 9 мм, расположенных в виде ожерелья под капсулой (тип II) или диффузно в гиперплазированной строме (тип I), а также увеличение объема одного или обоих яичников за счет гиперплазии стромы более 10 см³.

2.4 Виды вмешательств, примененных в процессе наблюдательного исследования

Всем пациентам была рекомендована негормональная коррекция, направленная на восстановление адаптационных резервов организма. Через 3 месяца оценивали клинические характеристики менструального цикла. При отсутствии положительной динамики назначали гормональную терапию. При наличии положительной динамики наблюдение продолжали, оценивая характеристики менструального цикла каждые 3 месяца вплоть до завершения исследования и назначая гормональную терапию в случаях недостаточного эффекта (отсутствие положительной динамики при неполном восстановлении ритма менструаций) или ухудшения характеристик менструального цикла. Общий период наблюдения и ведения каждой пациентки составил 12 месяцев.

Характеристика препаратов, использованных в исследовании.

- Прогестагены применяли у женщин с нормогонадотропной дисфункцией яичников, не нуждающихся в контрацепции: дидрогестерон в циклическом режиме с 11–16 по 25 день условного менструального цикла в дозе 20 мг/сут внутрь или микронизированный прогестерон с 16 по 25 день менструального цикла по 200 мг/сут, вагинально или внутрь. Курс лечения 24 недели.
- Комбинированные оральные контрацептивы применяли у сексуально-активных женщин с нормогонадотропной дисфункцией яичников или ПМС: этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг (24 активные таблетки + 4 таблетки плацебо – режим 24+4) для женщин младше 25 лет; этинилэстрадиол 30 мкг и дроспиренон 3 мг, прием в режиме 21 дня с последующим 7-дневным перерывом для женщин 25 лет и старше. Курс лечения по потребности в контрацепции.

- Эстрогены и прогестагены в циклическом режиме применяли у пациенток с гипоталамической аменореей: эстрадиол (в форме гемигидрата) 1,5 мг в сутки на кожу в течение 3 недель с добавлением микронизированного прогестерона 200 мг внутрь (или вагинально) или дидрогестерона 20 мг внутрь в течение последних 10 дней 3-х недельного цикла приема эстрогенов, далее перерыв 7 дней. Курс лечения 12–24 недели.

- Транексамовая кислота (антифибринолитическое средство) – рекомендовали женщинам с аномальными маточными кровотечениями для контроля кровопотери в суточной дозе 3 г.

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флувоксамин в суточной дозе до 150 мг в течение 8 мес или флуоксетин в суточной дозе до 40 мг в течение 8 мес, рекомендовали женщинам с высоким уровнем тревожных и депрессивных расстройств после консультации невролога.

- Лекарственные растительные препараты, витамины, минералы и другие средства подбирали индивидуально: экстракт плодов витекса священного в дозе 40 мг/сутки внутрь на протяжении 6 месяцев (при уровне пролактина выше 350 мМЕ/л), мелатонин 3 мг/сутки внутрь за полчаса до сна – 3 мес (при частой смене часовых поясов или нарушениях сна), 5-гидрокситриптофан 100 мг 2 раза в сутки внутрь – 3 мес (при легком и умеренном повышении уровня тревожно-депрессивных расстройств), фолиевая кислота 400 мкг/сутки внутрь – 3 мес, аскорбиновая кислота 50 мг 3 раза в сутки внутрь – 3 мес, витамин Е 200 мг/сутки – 3 мес, лактат магния/пиридоксин гидрохлорид 300 мг (в перерасчете на магний) внутрь 3 раза в сутки – 3 мес.

- Препараты, улучшающие мозговое кровообращение и энергетические процессы мозга – пирацетам 400 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 2 мес.

2.5. Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методикам на персональном компьютере Pentium M фирмы Samsung с использованием пакетов статистических программ «Microsoft Excel 2003»,

«BIOSTAT» version 4,03, «SPSS» version 15,0 (США). Статистической обработкой материала предусматривалось получение комбинационных таблиц, диаграмм, и аналитических показателей: структуры (р), средних величин (М) и стандартных отклонений ($\pm \sigma$).

Для проведения статистического анализа данных использовались следующие статистические методы:

- 1) критерии Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения наблюдаемых признаков;
- 2) парный t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ и критерий Ньюмана-Кейлса вычислялись для нормально распределенных переменных;
- 3) непараметрические статистические методы (критерий Манна–Уитни, критерий Крускала–Уоллиса, χ^2) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального;
- 4) корреляционный анализ: метод Пирсона – для нормально распределенных признаков, метод Спирмена для остальных.

В ходе анализа использовались три уровня значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ – достоверность различий 95%, 99 и 99,9%.

ГЛАВА III. Результаты собственных исследований

3.1. Клиническая характеристика обследованных женщин

В соответствии с поставленными задачами был проведен анализ анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования 82 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $25,9 \pm 5,78$ лет), обратившихся к гинекологу с жалобами на нарушения менструального цикла (НМЦ), возникшими после острого стрессового события или на фоне высокой стрессовой нагрузки. В группу контроля были включены 20 женщин с регулярным менструальным циклом, не имеющие каких-либо жалоб и обратившиеся в поликлиническое отделение в связи с прохождением диспансерного осмотра.

Женщины групп исследования и контроля не различались по основным демографическим показателям. Ввиду исключения на этапе скрининга участниц с повышенной и дефицитной массой тела, женщины групп исследования и контроля не различались по значению среднего ИМТ. Также, поскольку женщины с указаниями на преждевременное половое созревание или задержку полового развития в исследование не включались, нами не были выявлены существенные отличия по параметрам, характеризующим половое развитие. Возраст менархе в группах был сопоставим (табл. 2).

Таблица 2 – Характеристики обследованных женщин ($M \pm \sigma$)

<i>Параметры</i>	<i>Основная группа (n=82)</i>	<i>Группа контроля (n=20)</i>	<i>P</i>
Возраст, лет	$25,9 \pm 5,78$	$26,4 \pm 5,33$	0,81
Менархе, лет	$13,07 \pm 0,76$	$12,8 \pm 0,63$	0,28
ИМТ, кг/м ²	$22,12 \pm 1,83$	$21,65 \pm 1,72$	0,73

Среди перенесенных и сопутствующих соматических заболеваний у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла чаще всего обнаруживались детские инфекции и заболевания органов дыхания (табл. 3).

Таблица 3 – Экстрагенитальные заболевания у обследованных женщин

<i>Заболевания</i>	<i>Основная группа (n=82)</i>	<i>Группа контроля (n=20)</i>	<i>P</i>
<i>Соматическая патология:</i>			
Заболевания органов дыхания	26 (31,7%)	2 (10%)	0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3 (3,6%)	0	1,0
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	15 (18,3%)	1 (5%)	0,18
Черепно-мозговые травмы	6 (7,3%)	0	0,5
ЛОР-заболевания	15 (18,2%)	0	0,03
Миопия	8 (9,7%)	4 (20%)	0,2
Инфекционные заболевания в детском возрасте	65 (79,3%)	9 (45%)	0,004
<i>Оперативные вмешательства:</i>			
Аппендэктомия	4 (4,9%)	0	0,5
Тонзилэктомия	12 (14,6%)	0	0,1

Детские инфекции достоверно чаще отмечались в группе исследования по сравнению с контрольной группой и были представлены следующими заболеваниями: краснуха – 47 (57,3%), ветряная оспа – 35/65 (42,7%), корь – 24 (29,3%), эпидемический паротит – 17 (20,7%) наблюдений.

В структуре сопутствующих соматических заболеваний у женщин со стресс-зависимыми расстройствами основную долю заняли заболевания органов дыхания: хронический бронхит – 24 (29,3%) и бронхиальная астма – 2 (2,4%). Заболевания органов дыхания достоверно чаще отмечались в группе исследования, по сравнению с группой контроля, как и заболевания ЛОР-органов, среди которых доминировал хронический тонзиллит – у 13 (15,8%); 3 (3,6%) пациенток группы исследования страдали хроническим воспалением гайморовых пазух. В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) также преобладали воспалительные процессы: хронический гастрит – 7 (8,5%), язвенная болезнь 12-перстной кишки – 4 (4,9%), хронический холецистит – 4 (4,9%) наблюдений. Сердечно-сосудистые заболевания были представлены пролапсом митрального клапана у 1 (1,2%) и варикозной болезнью вен нижних конечностей у 2 (2,4%) пациенток. Обращало на себя внимание наличие указаний на черепно-мозговые

травмы легкой степени и оперативные вмешательства исключительно в группе женщин с нарушенным менструальным циклом, хотя малое число наблюдений не позволило выявить достоверные отличия с контрольной группой.

На момент включения в исследование ни одна пациентка не нуждалась в лечении по поводу острого или обострения хронического заболевания. Однако, обострение хронических воспалительных заболеваний в пределах года, но более чем за 6 месяцев до вступления в исследование, согласно критериям включения, отметили 50 (60,9%) пациенток. У 30 (36,6%) женщин отмечено более двух эпизодов за год обострений хронических воспалительных заболеваний в течение года.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об отягощенности анамнеза пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла по инфекционно-воспалительным заболеваниям, что может служить фактором, снижающим адаптационный резерв организма.

Характеристика гинекологических заболеваний у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Структура гинекологических заболеваний у обследованных женщин

<i>Заболевания</i>	<i>Основная группа (n=82)</i>	<i>Группа контроля (n=20)</i>	<i>P</i>
Хронический сальпингоофорит	8 (9,7%)	1 (5%)	0,6
Инфекции, передаваемые половым путем	11 (13,4%)	0	0,1
Киста бартолиновой железы	1 (1,2%)	0	1,0
Фолликулярные кисты яичников	8 (9,7%)	1 (5%)	0,6
Доброкачественная патология шейки матки (эктопия шейки матки)	4 (4,8%)	4 (20%)	0,04
Фиброзно-кистозная мастопатия	8 (9,7%)	0	0,3

Ведущее место в структуре гинекологической патологии занимали инфекционно-воспалительные заболевания. В отличие от группы контроля, в анамнезе у женщин со стресс-зависимыми НМЦ наблюдались инфекции, передаваемые половым путем (ИППП): хламидийная инфекция у 3 (3,7%)

пациенток, урогенитальный трихомоноз у 2 (2,4%) женщин и вирус папилломы человека у 6 пациенток (7,3%). Неспецифический вагинит был зафиксирован в анамнезе у 35 женщин (42,7%).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза мы оценивали фертильность, факты спонтанного наступления беременности и их исходов (табл. 5). К моменту вступления в исследование репродуктивная функция была реализована у 27/82 женщин (32,9%). Двадцать женщин основной группы планировали беременность, из них девять (45%) пациенток жаловались на отсутствие наступления беременности в течение 2 лет регулярной половой жизни без контрацепции; у 5 (25%) было установлено первичное бесплодие, у 4 (20%) – вторичное бесплодие. Жалоб на бесплодие у женщин группы контроля не было.

Таблица 5 – Исходы беременности у обследованных женщин

<i>Исходы беременности</i>	<i>Основная группа (n=35)</i>	<i>Контрольная группа (n=6)</i>
Роды	27 (77,1%)	4 (66,7%)
Самопроизвольный выкидыш	4 (11,4%)	0
Искусственный аборт	4 (11,4%)	2 (33,4%)
Трубная беременность (тубэктомия)	1 (2,8%)	0

Таким образом, у женщин со стресс-зависимыми нарушениями распространенность как экстрагенитальной патологии, так и гинекологических заболеваний была выше. Оперативные вмешательства были представлены только у женщин основной группы. Нарушения репродуктивной функции у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла выявлены в 45% случаев.

3.2. Характеристика менструального цикла обследованных женщин

Основной жалобой при первичном обращении у 77 (93,9%) пациенток была задержка менструации. Длительность задержки менструации варьировала от 20 дней до 18 месяцев и составила в среднем $70,5 \pm 10,2$ дня. У большинства женщин – 62 (75,6%) – отмечены задержки на 2–2,5 месяца. Отсутствие менструаций в

течение 3-х и более наблюдалось у 12 (14,6 %) пациенток, у 5 (6,1%) пациенток длительность аменореи составляла более 6 месяцев.

С жалобами на аномальные маточные кровотечения (АМК) обратились 3 (3,7%) пациентки. У двух женщин наблюдались длительные, более 8 дней, и чрезмерных по кровопотери менструальные кровотечения, начавшиеся своевременно. У одной пациентки было отмечено межменструальное кровотечение продолжительностью 6 дней.

Двум женщинам был установлен диагноз предменструального синдрома (ПМС). Симптомы заболевания у пациенток появлялись в лютеиновую фазу менструального цикла и продолжались 6 и 8 дней и соответствовали средней степени тяжести течения заболевания. Возраст первичной манифестации составил 18 и 24 года, длительность течения ПМС – 8 месяцев и 1 год, соответственно. В большей степени были представлены такие жалобы, как: внутреннее напряжение и раздражительность, повышенная агрессивность, колебания настроения, обидчивость, затруднение концентрации – симптомы ПМС, относящиеся к психическому кластеру.

В результате, по анализу клинических характеристик менструального цикла за предшествующие 3 месяца мы сделали заключение о наличии олигоменореи у 65 (79,3%) женщин, аменореи – у 12 женщин (14,6%). ПМС и АМК были установлены у 2 (2,4%) и 3 (3,7%) пациенток, соответственно. Таким образом, в структуре стресс-зависимых нарушений менструального цикла преобладала олигоменорея (рис. 2).

В группе контроля длительность менструального цикла составила от 24 до 35 дней, в среднем $28,8 \pm 2,7$ дней, продолжительность менструации $5,5 \pm 1,2$ дней, что соответствует характеристикам нормального менструального цикла.

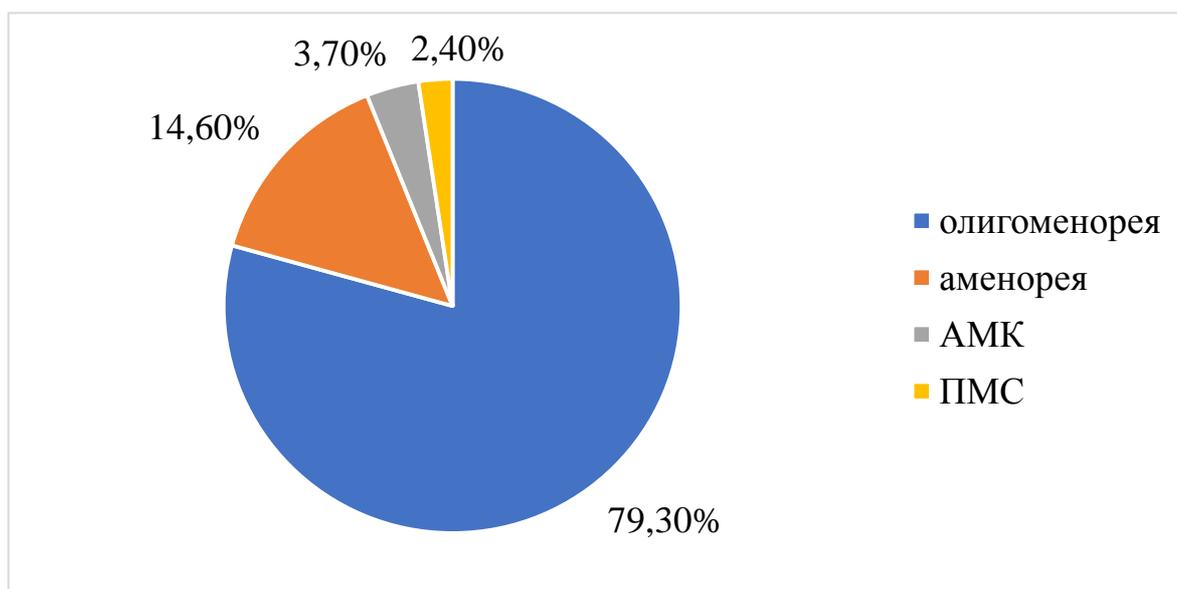


Рисунок 2 – Структура нарушений менструального цикла у обследованных больных

При анализе анамнестических данных были получены следующие результаты. У 80 (97,6%) женщин основной группы менархе отмечалось в возрасте 12–14 лет, у одной наблюдалось раннее менархе (9 лет), у одной – позднее менархе (15 лет). Все женщины группы контроля указали на своевременное менархе (рис. 3). Средний возраст менархе в основной группе составил $13,07 \pm 0,76$ лет, в группе контроля $12,8 \pm 0,63$ лет ($p=0,28$).

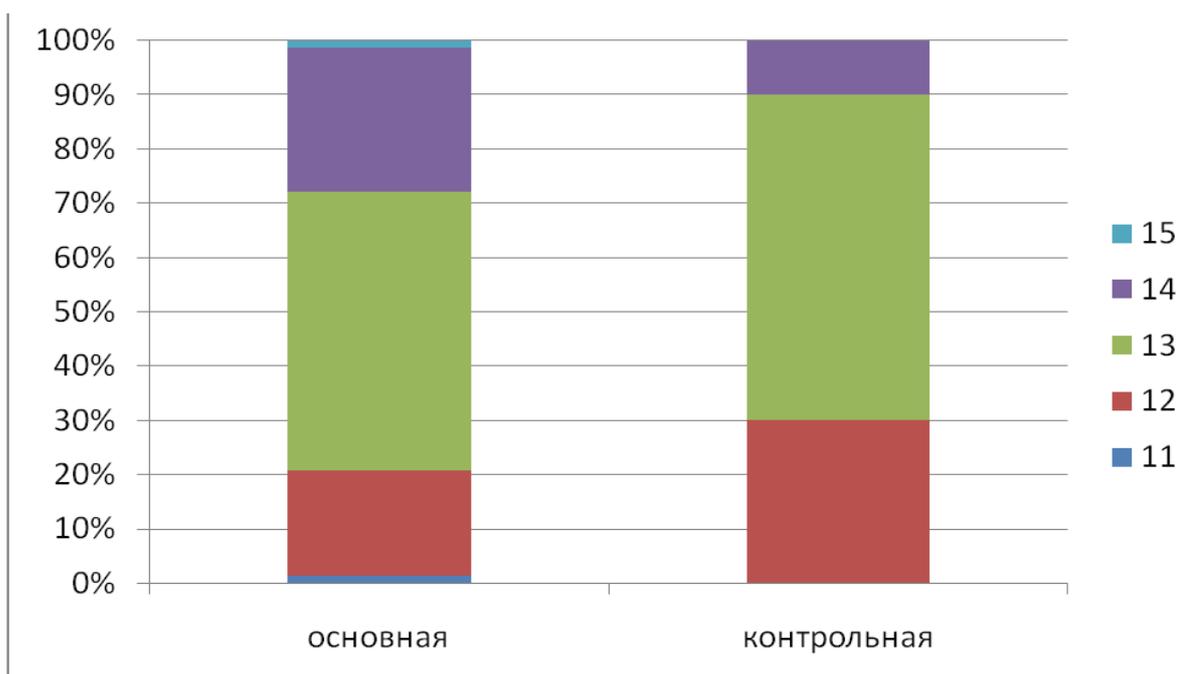


Рисунок 3 – Менархе у включенных в исследование женщин

Таким образом, средний возраст наступления первой менструации в группах существенно не различался при большей вариабельности времени менархе и тенденции к более старшему возрасту у пациенток основной группы.

В анамнезе у 65 (79,3%) пациенток со стресс-зависимыми НМЦ были отмечены эпизоды нарушений менструального цикла, начиная с пубертатного периода, в виде задержек менструаций от 20 дней до 18 месяцев. Длительные эпизоды нарушений менструального цикла по типу олигоменореи наблюдались в прошлом у 7/12 (58,3%) больных с аменореей. Анализ возрастной характеристики появления эпизодов аменореи выявил манифестацию этого типа НМЦ, в основном, у подростков и молодых женщин: 6/12 (50%) – младше 20 лет, 5/12 (41,7%) – от 20 до 24 лет, 1/12 (8,3%) в 27 лет.

Тридцать (46,1%) из 65 пациенток с олигоменореей отмечали эпизоды нарушений менструального цикла с пубертатного периода в виде задержек менструаций со средней величиной межменструальных промежутков $44,43 \pm 5,86$ дней. У 23/65 (35,4%) женщин первые эпизоды НМЦ по типу олигоменореи появились в возрасте старше 25 лет. У 12/65 (18,5%) женщин с олигоменореей эпизод НМЦ наблюдался впервые. Клиническая манифестация олигоменореи зафиксирована в возрасте младше 20 лет у 30/65, в возрасте от 20 до 24 лет – 12/65, в 25 лет и старше – 23/65 женщин.

Пациентки с АМК отмечали в анамнезе по 2 эпизода обильных менструальных кровотечений за последние 7 лет. У женщины с межменструальным кровотечением, подобное нарушение менструального цикла было выявлено впервые. Зафиксированные в анамнезе эпизоды аномальных маточных кровотечений возникали на фоне регулярного ритма менструаций.

В связи с нарушениями менструального цикла гормональные препараты в прошлом получали 37 пациенток (45,1%), 14 из них неоднократно, курсами длительностью по 4–6 месяцев. Двадцать шесть пациенток с олигоменореей принимали низкодозированные КОК, из них 16 пациенток нуждались в контрацепции, а 10 женщинам, не живущим половой жизнью, КОК рекомендовали с целью нормализации цикла. Четыре пациентки, также с олигоменореей, получали

дидрогестерон 10-дневными циклами в течение 3 месяцев, с целью нормализации менструального цикла (рис.4).

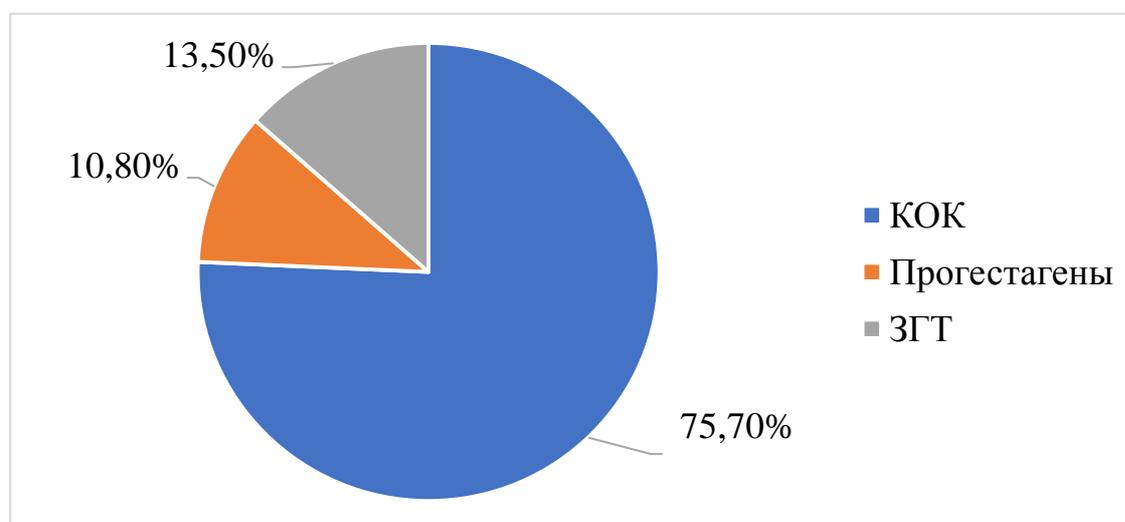


Рисунок 4 – Варианты гормональной терапии в анамнезе у пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла

Пять пациенток с аменореей в анамнезе применяли пероральный препарат для менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащий 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона; длительность курсового лечения составила не более 6 мес. Двум пациенткам с аменореей в прошлом рекомендовались низкодозированные КОК в связи с необходимостью контрацепции.

Все женщины отмечали положительный эффект гормональной терапии и восстановление регулярных менструаций после её окончания.

Таким образом, анализ клинических данных включенных в исследование женщин показал, что ответная реакция менструального цикла на стрессовые события носила, преимущественно, характер нарушений ритма менструаций, отмеченных у 77 (93,9%) больных. В большинстве (79,3%) случаев НМЦ выражались в олигоменорее, аменорея была зарегистрирована у 12 (14,6%) пациенток. Обращали на себя внимание анамнестические данные о высокой распространенности предшествующих эпизодов НМЦ у 37 (45,1%) женщин, что указывает на их предрасположенность к формированию данного варианта дезадаптивного ответа на стрессовые события.

3.3. Результаты исследования уровней гормонов в плазме крови женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла

Средние значения концентрации гормонов гипофиза, яичниковых и надпочечниковых стероидов у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели гормонального статуса у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла ($M \pm \sigma$)

<i>Исследуемые показатели</i>	<i>Основная группа (n=77)</i>	<i>Контрольная группа (n=20)</i>	<i>P</i>
ЛГ, мМЕ/мл	4,95±2,79	5,05±0,53	0,91
ФСГ, мМЕ/мл	5,55±3,04	4,28±0,48	0,19
ЛГ/ФСГ	0,989±0,522	1,17±0,09	0,26
ТТГ, мкМЕ/мл	2,25±0,94	1,79±0,65	0,13
Пролактин, мкМЕ/мл	308,4±155,9	379,7±103,4	0,16
Эстрадиол, пмоль/л	198,2±112,4	238,1±114,2	0,29
Тестостерон, нмоль/л	1,63±0,77	1,85±0,25	0,38
Андростендион, нмоль/л	5,37±2,80	7,31±1,87	0,03*
Кортизол, нмоль/л	454,4±135,4	344,7±62,10	0,01*
ДГЭА-сульфат, мкмоль/л	5,46±2,28	6,74±2,04	0,09
17 ОН-прогестерон, нг/мл	1,413±1,124	0,75±0,25	0,06
ДГЭА-С/кортизол	0,013±0,008	0,020±0,006	0,01*
Эстрадиол/кортизол	0,46±0,27	1,03±0,2	<0,001*

*Примечание: * - p<0,05 статистически значимая достоверность различий*

Как видно из таблицы, средний уровень кортизола у женщин со стресс-зависимыми НМЦ был достоверно выше ($p=0,01$), а уровень андростендиона – достоверно ниже ($p=0,03$) по сравнению с группой контроля. Соотношение ДГЭА-С/кортизол, редукция которого отражает испытываемый человеком стресс, было достоверно ниже ($p=0,01$) у женщин основной группы. Аналогичная картина, указывающая на смещение стероидного биосинтеза в сторону пучковой зоны коры надпочечников, наблюдалась в соотношении эстрадиола и кортизола ($p<0,001$).

При индивидуальном анализе гормонального профиля крови были выявлены следующие отклонения: концентрация ФСГ менее 5 мМЕ/мл – у 8 (9,8%)

пациенток, концентрация ЛГ менее 1,95 мМЕ/мл – у 6 женщин (7,3%). Гиперпролактинемия обнаружена у 6 (7,3%) пациенток. Гипоэстрогенемия зарегистрирована у 5 пациенток (6,1%) со стресс-зависимыми НМЦ по типу аменореи.

Развитие сценария гипоталамической аменореи с уровнем ФСГ менее 5 МЕ/л и отношением ЛГ/ФСГ менее 1, присутствовало у 8 из 12 пациенток с 3-х месячным отсутствием менструации. Сравнение параметров гормонального профиля пациенток с гипоталамической аменореей и женщин с регулярным менструальным циклом выявило следующие отличия (табл. 7).

Таблица 7 – Показатели гормонального статуса у женщин с гипоталамической аменореей (M±σ)

<i>Исследуемые показатели</i>	<i>Основная группа (n=8)</i>	<i>Контрольная группа (n=20)</i>	<i>P</i>
ЛГ, мМЕ/мл	2,3 ± 2,26	5,03±0,53	0,002*
ФСГ, мМЕ/мл	3,4 ± 2,1	4,28±0,48	0,2
ЛГ/ФСГ	0,61 ± 0,42	1,17±0,09	0,001*
ТТГ, мкМЕ/мл	2,01±0,91	1,79±0,65	0,5
Пролактин, мкМЕ/мл	238,6±152,6	379,7±103,4	0,02*
Эстрадиол, пмоль/л	159,5±107,4	238,1±114,2	0,11
Тестостерон, нмоль/л	1,7±0,8	1,85±0,25	0,69
Андростендион, нмоль/л	5,3±2,2	7,31±1,87	0,04*
Кортизол, нмоль/л	514,4±139,4	344,7±62,10	0,001*
ДГЭА-С, мкмоль/л	6,74±2,04	4,4±1,8	0,01*
17 ОН-прогестерон, нг/мл	1,4±0,90	0,75±0,25	0,02*
ДГЭА-С/кортизол	0,01±0,007	0,020±0,006	0,01*
Эстрадиол/кортизол	0,34±0,27	1,03±0,2	<0,001*

*Примечание: * - p<0,05 статистически значимая достоверность различий*

У пациенток с гипоталамической аменореей отмечалось достоверное снижение, по сравнению с контрольной группой, пролактина, а также статистически значимое повышение уровней ДГЭА-С. Достоверное повышение концентраций кортизола и 17-ОНП при сниженных, относительно группы контроля, уровнях андростендиона, а также индексах ДГЭА-С/кортизол и

эстрадиол/кортизол свидетельствовали об избыточной активации коры надпочечников со смещением акцента на синтез глюкокортикоидов в пучковой зоне. Средний уровень эстрадиола был ниже у женщин с гипоталамической аменореей. Средние уровни ФСГ, ТТГ и тестостерона не отличались существенно от показателей в группе контроля.

У 4 женщин с аменореей уровни ЛГ превышали уровни ФСГ, что не позволяло ставить диагноз гипоталамической аменореи. Этим пациенткам был вынесен диагноз гипоталамической дисфункции. Также к гипоталамической дисфункции мы отнесли нарушения менструального цикла по типу олигоменореи. Сравнение показателей гормонального профиля пациенток с гипоталамической дисфункцией и женщин с регулярным менструальным циклом выявило следующие отличия (табл. 8).

Таблица 8 – Показатели гормонального статуса у женщин с гипоталамической дисфункцией ($M \pm \sigma$)

<i>Исследуемые показатели</i>	<i>Основная группа (n=69)</i>	<i>Контрольная группа (n=20)</i>	<i>P</i>
ЛГ, мМЕ/мл	4,95±2,79	5,05±0,53	0,7
ФСГ, мМЕ/мл	5,55±3,04	4,28±0,48	0,0001*
ЛГ/ФСГ	0,989±0,522	1,17±0,09	0,005*
ТТГ, мкМЕ/мл	2,25±0,94	1,79±0,65	0,01*
Пролактин, мкМЕ/мл	308,4±155,9	379,7±103,4	0,01*
Эстрадиол, пмоль/л	198,2±112,4	238,1±114,2	0,16
Тестостерон, нмоль/л	1,630±0,77	1,85±0,25	0,03*
ДГЭА-С, мкмоль/л	5,46±2,28	6,74±2,04	0,01*
Андростендион, нмоль/л	5,37±2,80	7,31±1,87	0,0003*
Кортизол, нмоль/л	454,4±135,4	344,7±62,10	0,00002*
17 ОН-прогестерон, нг/мл	1,2±0,70	0,75±0,25	0,0001*
ДГЭА-С/кортизол	0,013±0,008	0,020±0,006	0,00001*
Эстрадиол/кортизол	0,46±0,27	1,03±0,2	0,00001*

*Примечание: * - $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий*

У пациенток с гипоталамической дисфункцией отмечалось достоверное повышение ФСГ и ТТГ, а также статистически значимое снижение уровней

пролактина, по сравнению с контрольной группой. Средние уровни эстрадиола и ЛГ не отличались существенно от показателей в группе контроля. Достоверное повышение концентраций кортизола и 17-ОНР при сниженных, относительно группы контроля, уровнях андростендиона, тестостерона, ДГЭА-С, а также индексах ДГЭА-С/кортизол и эстрадиол/кортизол свидетельствовали об избыточной активации коры надпочечников.

Таким образом, по результатам клинического и гормонального обследования, гипоталамическая аменорея была диагностирована у 8 (9,8%), гипоталамическая дисфункция – 69 (84,1%) больных. Характеристики гормонального профиля пациенток с гипоталамической аменореей и гипоталамической дисфункцией (табл. 9) закономерно отличались по значениям ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ.

Таблица 9 – Показатели гормонального статуса у женщин с гипоталамической аменореей и гипоталамической дисфункцией ($M \pm \sigma$)

<i>Исследуемые показатели</i>	<i>Основная группа (n=8)</i>	<i>Контрольная группа (n=69)</i>	<i>P</i>
ЛГ, мМЕ/мл	2,3±2,26	4,95±2,79	0,002*
ФСГ, мМЕ/мл	3,4±2,1	5,55±3,04	0,01*
ЛГ/ФСГ	0,61±0,42	0,989±0,522	0,02*
ТТГ, мкМЕ/мл	2,01±0,91	2,25±0,94	0,3
Пролактин, мкМЕ/мл	238,6±152,6	308,4±155,9	0,1
Эстрадиол, пмоль/л	159,5±107,4	198,2±112,4	0,2
Тестостерон, нмоль/л	1,7±0,8	1,63±0,77	0,7
ДГЭА-С, мкмоль/л	6,74±2,04	5,46±2,28	0,04*
Андростендион, нмоль/л	5,3±2,2	5,37±2,80	0,9
Кортизол, нмоль/л	514,4±139,4	454,4±135,4	0,1
17 ОН-прогестерон, нг/мл	1,4±1,2	1,2±0,70	0,6
ДГЭА-С/кортизол	0,01±0,007	0,013±0,008	0,1
Эстрадиол/кортизол	0,34±0,27	0,46±0,27	0,1

*Примечание: * - $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий*

Средние значения уровней надпочечниковых стероидов не имели существенных отличий, за исключением ДГЭА-С, содержание которого в крови

было достоверно выше у пациенток с гипоталамической аменореей ($p = 0,04$). При тенденции к повышению уровней кортизола и снижению индексов ДГЭА-С/кортизол и эстрадиол/кортизол, такой гормональный профиль отражает более высокую активность коры надпочечников, и особенно её пучковой зоны, в процессе реализации стрессовой реакции у пациенток с гипоталамической аменореей, по сравнению с женщинами с гипоталамической дисфункцией.

Внутри самой представительной группы пациенток с гипоталамической дисфункции мы подвергли отдельной оценке характеристики гормонального профиля у женщин с НМЦ по типу олигоменореи (табл. 10). После исключения из анализа пациенток с аменореей достоверные отличия с группой контроля сохранились только по показателям концентраций кортизола и индексов ДГЭА-С/кортизол и эстрадиол/кортизол, характеризующих наличие текущей стрессовой реакции.

Таблица 10 – Гормональные показатели у женщин с олигоменореей ($M \pm \sigma$)

<i>Исследуемые показатели</i>	<i>НМЦ по типу олигоменореи (n=65)</i>	<i>Контрольная группа (n=20)</i>	<i>p</i>
ЛГ, мМЕ/мл	4,7±2,1	5,05±0,53	0,6
ФСГ, мМЕ/мл	5,3±2,8	4,28±0,48	0,2
ЛГ/ФСГ	0,9±0,7	1,17±0,09	0,2
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3±0,9	1,79±0,65	0,07
Пролактин, мкМЕ/мл	320,7±158,9	379,7±103,4	0,2
Эстрадиол, пмоль/л	208±114	238,1±114,2	0,4
Тестостерон, нмоль/л	1,6±0,7	1,85±0,25	0,3
Андростендион, нмоль/л	5,3±3	7,31±1,87	0,05
Кортизол, нмоль/л	450,2±134,7	344,7±62,10	0,01*
ДГЭА-С мкмоль/л	5,6±2,4	6,74±2,04	0,1
17 ОН-прогестерон, нг/мл	1,4±1,2	0,75±0,25	0,07
Эстрадиол/кортизол	0,4±0,2	1,03±0,2	<0,001*
ДГЭА-С/кортизол	0,01±0,008	0,02±0,006	0,02*

*Примечание: * - $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий*

Таким образом, изменения эндокринного гомеостаза у больных с гипоталамической дисфункцией, проявляющей себя в виде аменореи, были более

выражены по сравнению с нарушениями по типу олигоменореи, что позволяет считать аменорею маркером неблагоприятного течения гипоталамической дисфункции. Но, вне зависимости от характера нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и типа НМЦ, исследуемую когорту объединяло достоверное повышение уровней кортизола и снижение значений индексов эстрадиол/кортизол и ДГЭА-С/кортизол.

Отчетливое увеличение стероидогенеза в пучковой зоне коры надпочечниках сопровождалось исчезновением физиологической обратной корреляции между возрастом и уровнем ДГЭА-С. У женщин основной группы не было выявлено описанной в литературе физиологической тенденции к снижению уровней ДГЭА-С после 30-летнего возраста ($r=-0,1$; $p=0,4$) (рис. 5), что может косвенно свидетельствовать о влиянии стресса на затяжную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

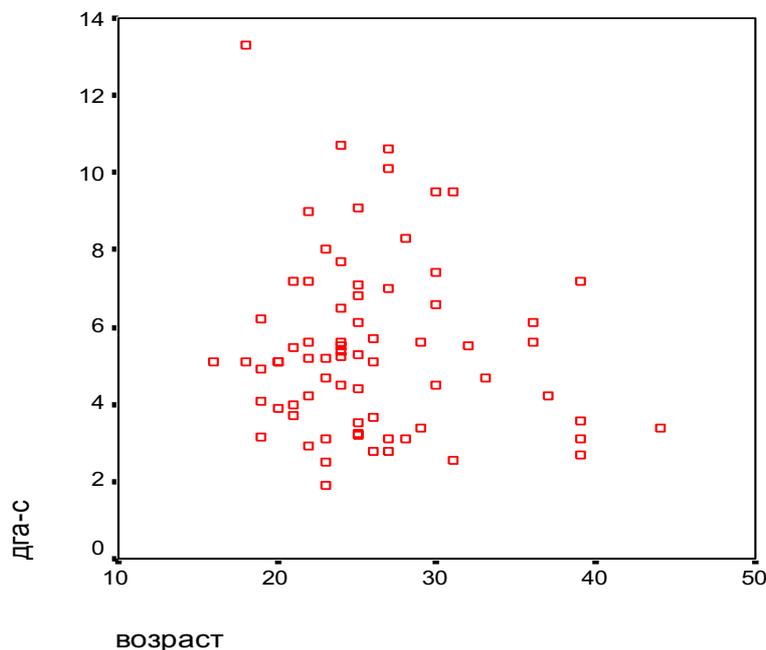


Рисунок 5 – Взаимосвязь возраста и концентрации ДГЭА-С у пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла

При анализе взаимосвязей между отдельными гормональными параметрами мы выявили отрицательные корреляции между концентрациями пролактина и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($r=-0,2$, $p=0,03$), концентрациями пролактина и

тестостерона ($r=-0,2$, $p=0,03$). Были также обнаружены положительные взаимосвязи между концентрациями кортизола и андростендиона ($r=0,3$, $p=0,02$), ДГЭА-С и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($r=0,7$, $p=0,01$), соотношениями ДГЭС-С/кортизол и эстрадиол/кортизол ($r=0,3$, $p=0,02$), соотношением эстрадиол/кортизол и возрастом ($r=0,2$, $p=0,03$). Полученные результаты демонстрируют два сценария стрессового ответа у пациенток с НМЦ. Первый представлен общим повышением активности коры надпочечников с акцентом на пучковую зону, второй связан с увеличением секреции пролактина. Особенности менструальных нарушений не зависят от характеристик эндокринного стрессового ответа. Но, как будет показано далее, сценарий стрессового ответа зависит от числа стрессовых событий или их тяжести.

3.4. Результаты ультразвукового исследования органов малого таза

Эхографическое исследование органов малого таза было проведено при первичном обращении всем женщинам. По результатам сонографии у 5 женщин с аменореей длительностью 6 месяцев отмечено уменьшение размеров матки (длина $4,10 \pm 0,65$ см, ширина $3,9 \pm 0,1$ см, переднезадний размер $3,3 \pm 0,1$ см). Толщина эндометрия, а также средние величины объемов правого и левого яичника в группах не различались (табл. 11). Количество антральных фолликулов более 5 зафиксировано у всех пациентов основной группы и группы контроля.

Таблица 11 – Ультразвуковые параметры органов малого таза у женщин с нарушениями менструального цикла и женщин с регулярным менструальным циклом ($M \pm \sigma$)

<i>Исследуемые показатели</i>	<i>Основная группа (n=82)</i>	<i>Группа контроля (n=20)</i>	<i>P</i>
М-эхо, мм	$4,50 \pm 0,94$	$4,96 \pm 0,38$	0,13
Длина, см	$5,26 \pm 0,67$	$6,83 \pm 0,34$	0,01*
Передне-задний размер, см	$3,9 \pm 0,21$	$4,06 \pm 0,13$	0,05
Ширина, см	$5,01 \pm 0,68$	$5,08 \pm 0,60$	0,7
Объем пр. яичника, см ³	$5,9 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,1$	0,9
Объем лев. яичника, см ³	$6,2 \pm 1,2$	$6,03 \pm 1,0$	0,6

*Примечание: * - $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий*

Результаты УЗИ у женщин с ПМС не выявили отклонений от нормальных параметров. В предполагаемой лютеиновой фазе менструального цикла у обеих пациенток визуализировалось желтое тело. У трех женщин с АМК структурной патологии матки обнаружено не было.

Женщинам с олигоменореей, а также пациенткам, ответившим на пробу с прогестагеном, УЗИ выполнялось с целью оценки фолликулогенеза, начиная с 5–7-го дня цикла и далее с интервалом в неделю вплоть до наступления менструации, но не более чем до 33–35 дня цикла. У всех пациенток (n=77) в ткани яичников визуализировались фолликулы диаметром $7\pm 1,5$ мм, которые имели изоэхогенные контуры, располагались по всему объему эхопозитивной стромы. У 8/77 (10,4%) пациенток с нарушениями менструального ритма на фоне задержки менструации наблюдалась персистенция фолликула: визуализировались анэхогенные образования диаметром 18–25 мм. Фолликулярные кисты были диагностированы у 11/77 (14,3%) пациенток на основании наличия однокамерных, анэхогенных образований правильной округлой формы с ровными четкими контурами, размерами до 4 см в диаметре и отсутствием локусов васкуляризации при цветном доплеровском картировании.

Таким образом, у всех женщин с нарушением ритма менструаций наблюдалась ановуляторная дисфункция яичников, носившая характер торможения фолликулогенеза с отсутствием выделения доминантного фолликула.

3.5. Характеристика психовегетативного статуса и качества жизни у женщин с нарушениями менструального цикла

Результаты экспериментально-психологического исследования представлены в таблице 12.

Как видно из таблицы, средний уровень стрессовых событий был существенно выше в группе исследования, что соответствовало критериям включения. По сравнению с контрольной группой, женщины с нарушениями менструального цикла демонстрировали достоверно более высокие средние уровни депрессивности, тревожности и вегетативной дисфункции. Качество сна у

исследуемой группы было достоверно ниже, а потеря качества жизни существенно выше, чем у женщин с регулярным менструальным циклом.

Таблица 12 – Психовегетативный статус и качество жизни у женщин с нарушениями менструального цикла ($M \pm \sigma$)

<i>Параметры оценки</i>	<i>Средние показатели в баллах</i>		
	<i>Основная группа (n=82)</i>	<i>Контрольная группа (n=20)</i>	<i>P</i>
Уровень стрессогенных событий (шкала Холмса-Рея)	165,5±109,6	64,4±19,07	0,04*
Депрессивность (шкала Бека)	10,38±5,83	6,6±2,2	0,04*
Реактивная тревожность (шкала Спилбергера-Ханина)	35,24±9,71	21,7±4,19	0,0001*
Личностная тревожность (шкала Спилбергера-Ханина)	35,42±10,39	21,4±6,9	0,0001*
Уровень вегетативной дисфункции (опросник вегетативной дисфункции)	25,61±12,94	11,2±3,55	0,0008*
Качество ночного сна (шкала оценки сна)	18,39±4,08	21,9±2	0,009*
Уровень снижения качества жизни (опросник качества жизни)	21,64±12,30	9±3,0	0,001*

*Примечание: * - $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий*

Интерпретация индивидуальных результатов экспериментально-психологического исследования проводилась на основе балльных оценок, полученных в результате тестирования пациентов и женщин группы контроля (табл. 13). Как видно из таблицы, женщины со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла существенно отличались по профилю психометрических показателей, характеристикам вегетативного обеспечения, сна и качества жизни от женщин контрольной группы.

Уровни личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) были повышены у 56 (68,3%) и 62 (75,6%) пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла (табл. 13).

Таблица 13 – Оценка психовегетативного статуса у женщин с нарушениями менструального цикла и нормальным менструальным циклом

<i>Параметры оценки</i>	<i>Основная группа (n=82)</i>	<i>Контрольная группа (n=20)</i>
Структура степени тяжести депрессивных нарушений (оценка по шкале Бека)		
нет депрессии (до 10 б.)	61 (74,4%)	19 (95%)
легкая степень (10-15 б.)	10 (12,2%)	1 (5%)
умеренная степень (16-29 б.)	9 (11%)	0
сильная степень (30-63 б.)	2 (2,4%)	0
Структура реактивной тревожности (оценка по шкале Спилбергера-Ханина)		
низкий уровень (до 30 б.)	20 (24,4%)	20 (100%)
средний уровень (31-45 б.)	50 (61%)	0
высокий уровень (более 46 б.)	12 (14,6%)	0
Структура личностной тревожности (оценка по шкале Спилбергера-Ханина)		
низкий уровень (до 30 б.)	26 (31,7%)	20 (100%)
средний уровень (31-45 б.)	42 (51,2%)	0
высокий уровень (более 46 б.)	14 (17,1%)	0
Структура стрессовых событий по шкале Холма-Рея		
низкий уровень стресса (менее 150 бал.)	42 (51,2%)	19 (95%)
средний уровень стресса (150-300 бал.)	33 (40,3%)	0
высокий уровень стресса (более 300 бал.)	7 (8,5%)	1 (5%)
Структура нарушений сна (оценка по опроснику качество сна)		
показатели здоровья (22 бал. и более)	20 (24,4%)	20 (100%)
пограничные показатели (19-21 бал.)	21 (25,6%)	0
расстройства сна (менее 19 бал.)	41 (50%)	0
Структура нарушений вегетативного обеспечения (оценка по опроснику вегетативной дисфункции)		
показатели здоровья (менее 15 бал.)	12 (14,7%)	20 (100%)
наличие вегетативной дисфункции (более 15 бал.)	70 (85,3%)	0
Оценка социальной адаптации по шкале «Качество жизни»		
потеря качество жизни (%)	21,64±12,30	9±3

Анализируя данные психовегетативного статуса у женщин с различными формами НМЦ, мы выявили низкий уровень РТ у 19/65 (29,2%) женщин с олигоменореей, 1/12 (8,3%) больных с аменореей, и у одной пациентки с АМК. Средний и высокий уровень РТ в нашем исследовании был зафиксирован у двух

женщин с ПМС, 11/12 (91,7%) пациенток с аменореей, 46/65 (70,8%) больных с олигоменореей и у двух из трех женщин с АМК (рис. 6).

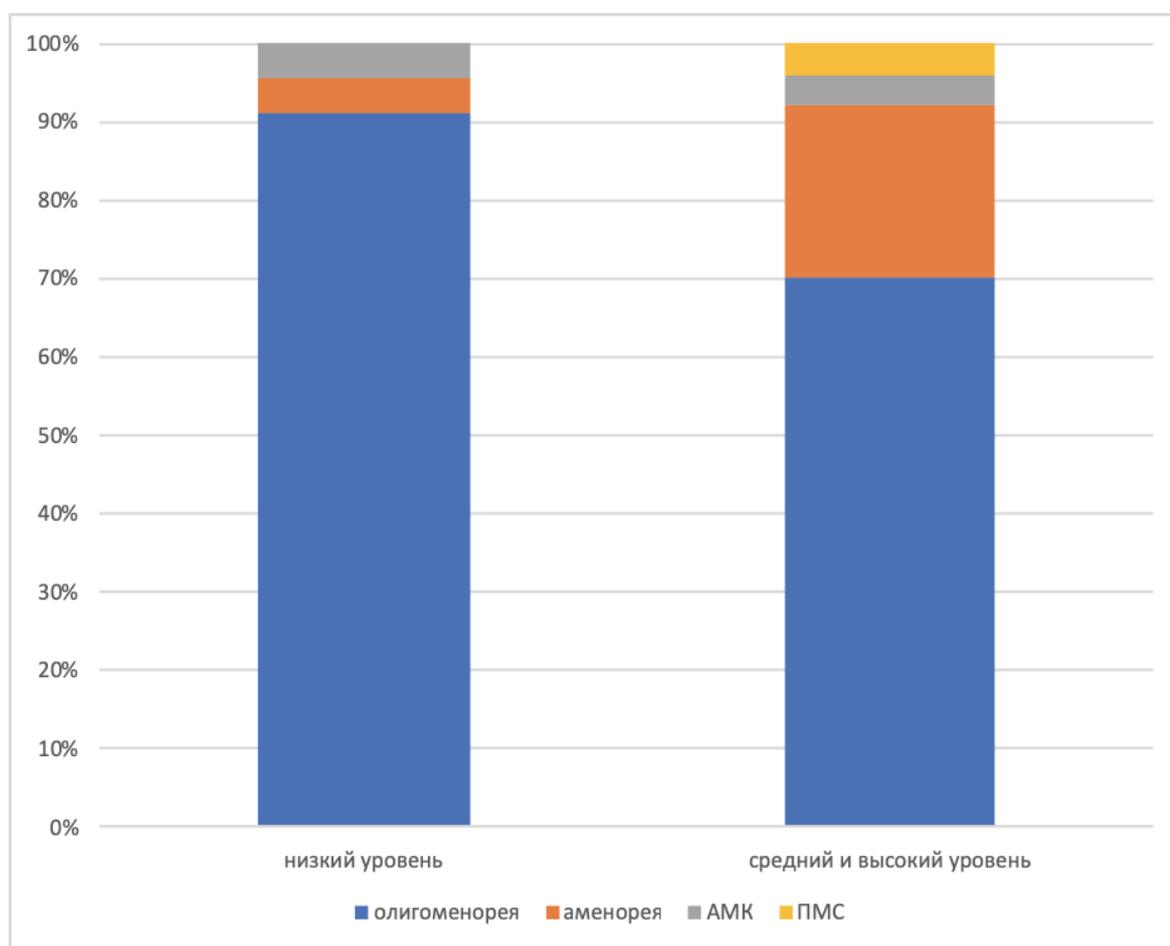


Рисунок 6 – Реактивная тревожность у женщин с НМЦ

Низкий уровень ЛТ был зафиксирован у 31/65 (47,7%) женщины с олигоменореей, и практически с одинаковой частотой встречался у женщин с аменореей (3 наблюдения) и с АМК (1 наблюдение). Средний и высокий уровень ЛТ имели подавляющее большинство женщин с аменореей – 9 /12 (75%) и более половины пациенток с олигоменореей – 34/65 (52,3%). У женщин с нарушением менструального цикла по типу АМК средний и высокий уровни ЛТ выявлены у 2 женщин. Все женщины с ПМС (100%) имели высокие и средние уровни ЛТ (рис. 7).

Как видно из рисунков 6 и 7, повышенные уровни тревоги были в большей степени характерны для пациенток с аменореей и ПМС. Вместе с тем, средняя и высокая тревожность была выявлена у большинства женщин с олигоменореей.

Таким образом, тревожные расстройства, в целом, характеризуют исследуемую популяцию женщин со стресс-зависимыми НМЦ.

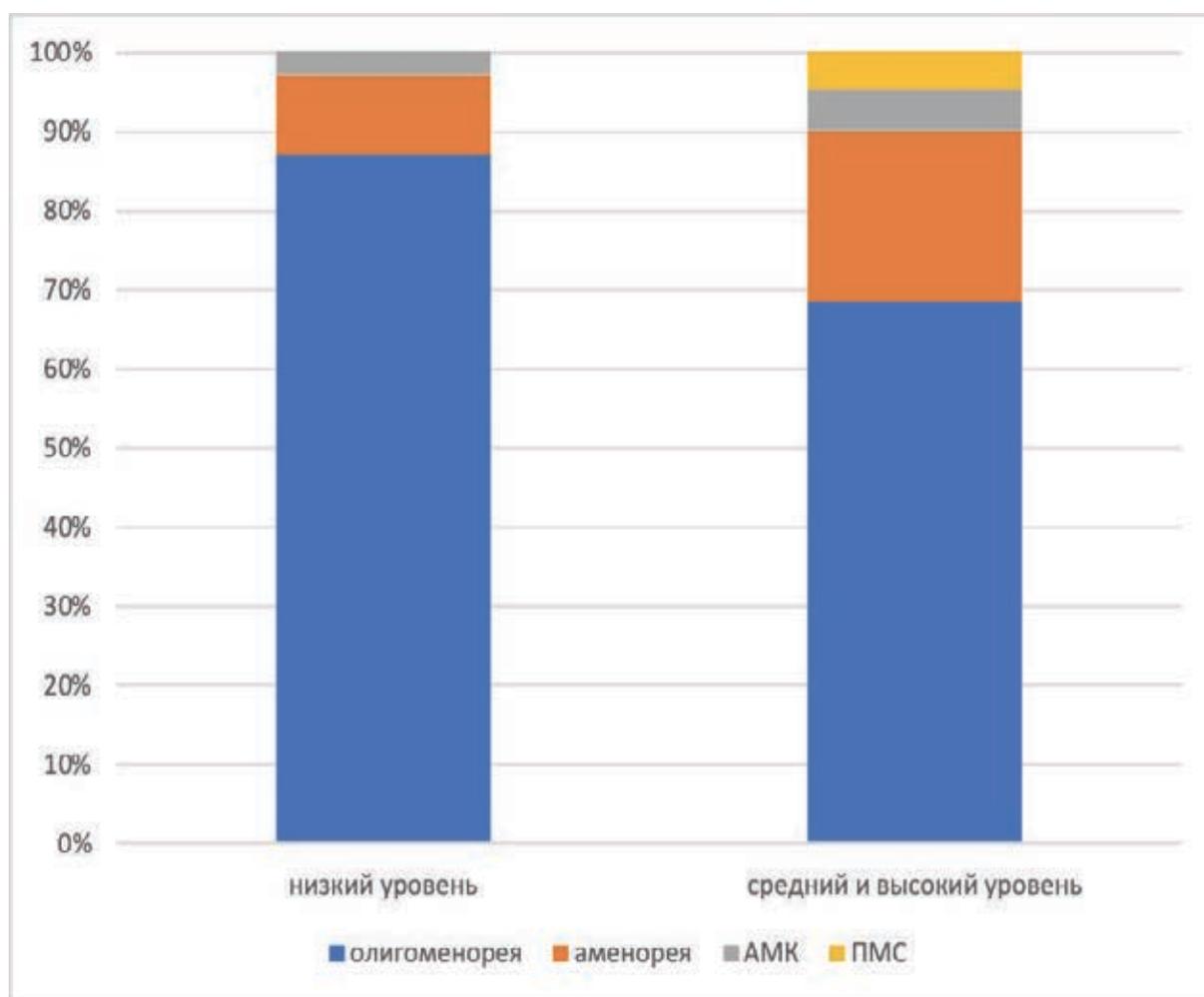


Рисунок 7 – Личностная тревожность у женщин с нарушениями менструального цикла

Депрессивные нарушения были отмечены у 21/82 (25,6%) пациентки (табл. 13). Легкая степень депрессии зафиксирована у 10/65 (15,4%) женщин с НМЦ по типу олигоменореи. Умеренная и сильная степень депрессивных расстройств наблюдалась у 7/12 (58%) женщин с аменореей, у 3/65 (5%) женщин с олигоменореей и одной из двух пациенток с ПМС. Аналогично тревожным расстройствам, депрессия в большей степени была свойственна для пациенток с аменореей (рис. 8), но, в целом, встречалась реже, чем тревога.

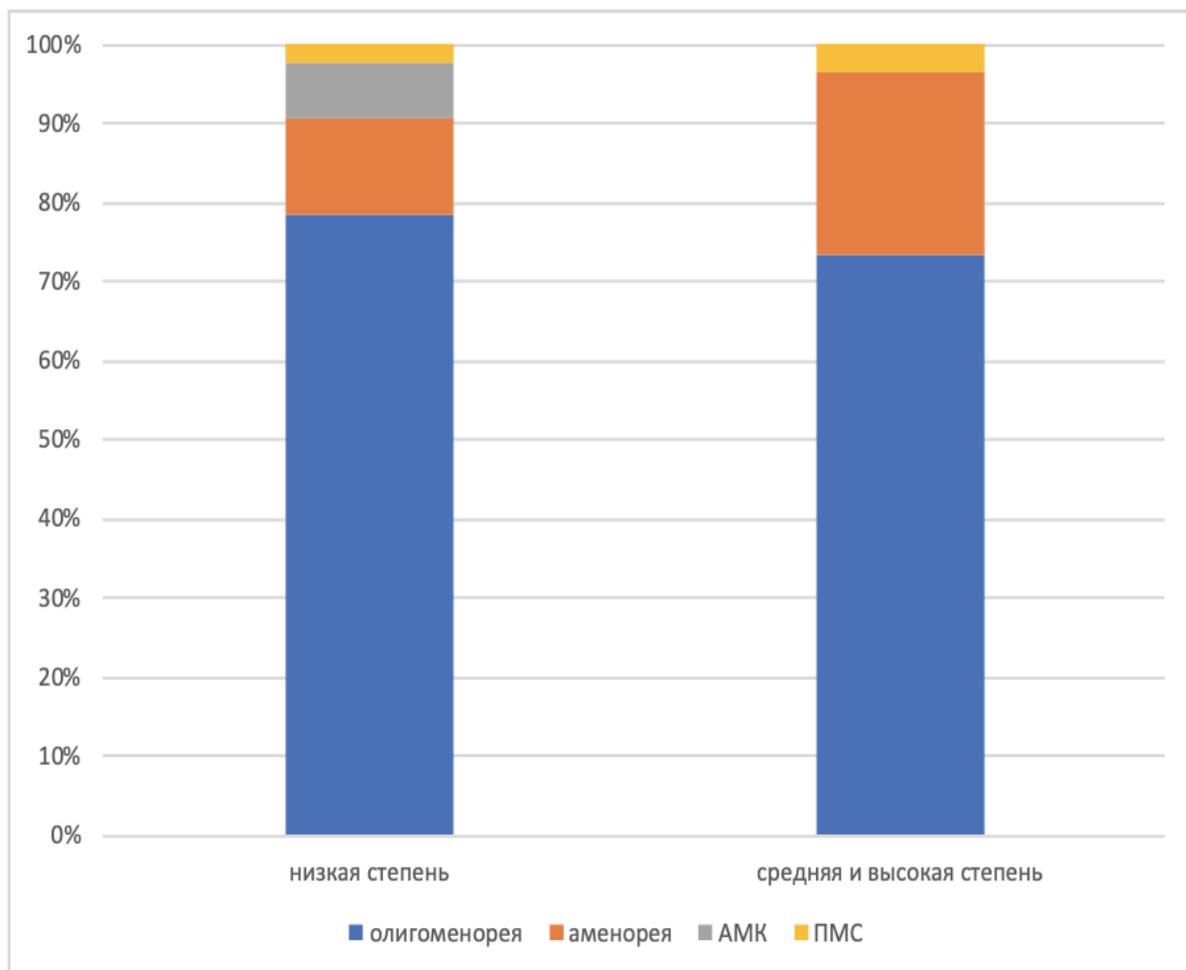


Рисунок 8 – Выраженность депрессии у женщин с различными формами нарушений менструального цикла

Анализ субъективных характеристик сна показал, что нормальный сон был свойственен 20 (24,4%) женщинам, у 21 (25,6%) пациентки сон был нарушен умеренно, а у 41 (50%) пациентки расстройства сна были выраженными. Средний суммарный балл шкалы нарушения сна по выборке в целом составил $18,39 \pm 4,08$. Пациентки были не удовлетворены сном по всем оцененным параметрам. Наибольшее число больных жаловались на плохое самочувствие после пробуждения, что проявлялось чувством невыспанности и усталости; реже встречались жалобы на непродолжительный сон, трудности засыпания и плохое качество ночного сна (рис. 9). Женщины группы контроля (100%) не отмечали нарушений сна.

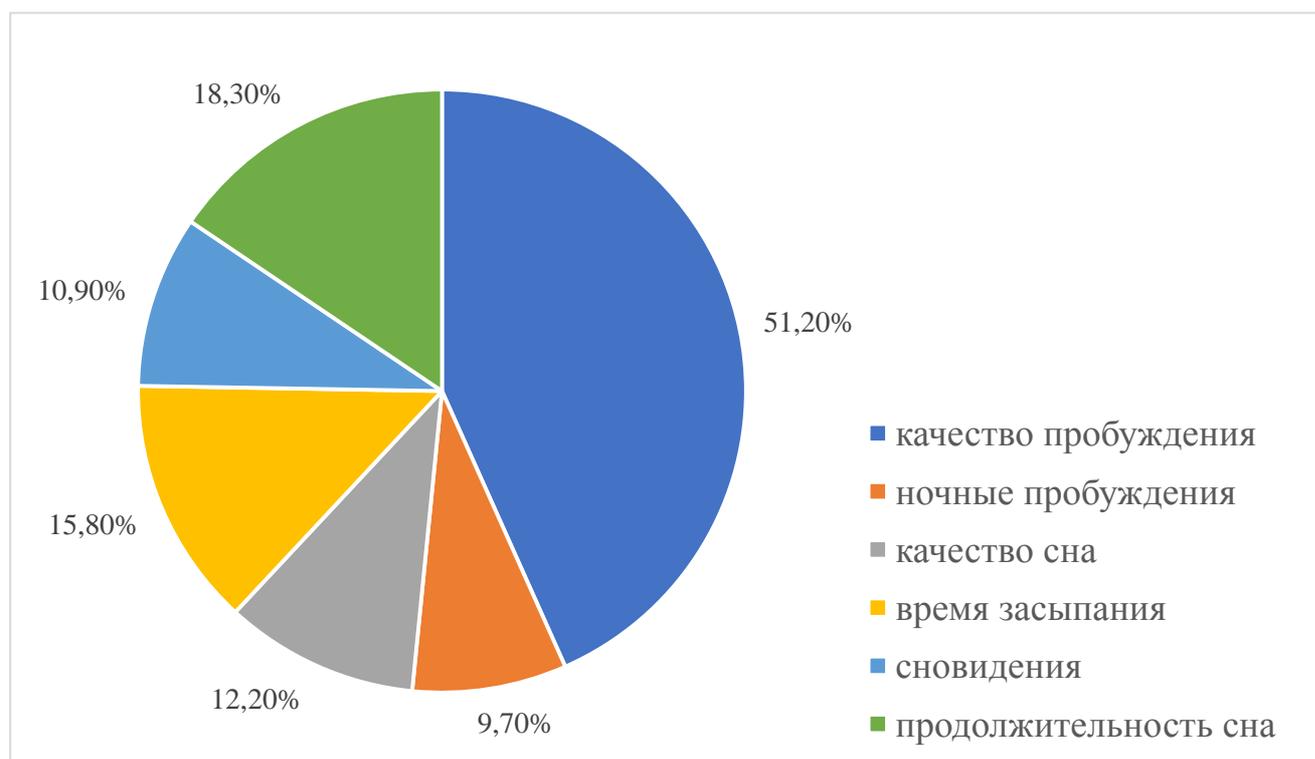


Рисунок 9 – Доля неудовлетворенных ночным сном больных по субшкалам анкеты оценки сна

По данным вопросника вегетативной дисфункции у 70 (85,3%) женщин основной группы выявлен синдром вегетативной дистонии. Средняя оценка по шкале вегетативной дисфункции у женщин с нарушениями менструального цикла составила $25,61 \pm 4,08$ балла. Наиболее часто встречались онемение пальцев кистей и стоп, повышенная потливость при волнении, учащенное дыхание при волнении.

Синдром вегетативной дистонии был зарегистрирован у всех женщин с аменореей, АМК и ПМС. Женщины с нарушением менструального цикла по типу олигоменореи имели синдром вегетативной дистонии в 53/65 (81,5%) наблюдений. Самые высокие средние оценки по шкале вегетативной дисфункции – $23,61 \pm 4,05$ балла – отмечены у пациенток с аменореей. У женщин группы контроля вегетативной дисфункции не зафиксировано.

Комплексную оценку социальной адаптации осуществляли с помощью анкеты "Качество жизни", выявлявшей степень нарушения (в процентах) обычной для человека деятельности вследствие заболевания. Суммарный процент потери качества жизни в основной группе составил $21,64 \pm 12,30$, в группе контроля $9 \pm 3,09$ (табл. 13).

Уровень стрессогенности у пациентов в среднем составил 165 баллов, но следует отметить, что оценочный каталог жизненных событий Холмса-Рея выявил низкое количество стрессовых событий у половины женщин с нарушением менструального цикла. В группе контроля средний уровень стрессогенности зафиксирован только у одной женщины.

Между включенными в анализ психометрическими показателями были обнаружены следующие корреляции. Положительные связи выявлены между балльной оценкой шкалы вегетативных дисфункций и уровнем ЛТ ($r=0,3$, $p=0,02$), балльной оценкой шкалы вегетативных дисфункций и уровнем депрессии ($r=0,2$, $p=0,01$), уровнями ЛТ и депрессии ($r=0,2$, $p=0,04$).

При анализе взаимосвязей показателей экспериментально-психологического исследования и параметров гормонального статуса мы выявили прямую корреляцию уровней РТ с концентрациями пролактина ($r=0,2$, $p=0,03$). Кроме того, была обнаружено достоверно большее число стрессовых событий по шкале Холмса-Рея у женщин с уровнями пролактина, превышающими 350 мМЕ/л ($p=0,006$).

Таким образом, анализ психовегетативного статуса обследованных пациенток показал, что ведущим психопатологическим синдромом при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла является тревожность. Депрессивные расстройства чаще наблюдались у женщин с аменореей. Малое число наблюдений АМК и ПМС не позволяет сделать однозначные выводы, но создается впечатление, что для пациенток с АМК характерна повышенная тревожность, а женщины, страдающие ПМС, характеризуются широким спектром психических нарушений, включающим и тревогу, и депрессию.

Вегетативная дисфункция наблюдалась у большинства женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла, причем, специфических особенностей нарушений вегетативного статуса у женщин с различными нарушениями менструального цикла мы не наблюдали. Выраженность вегетативной дисфункции прямо коррелировала с тревожными расстройствами. Нарушения качества сна также были отмечены у большинства обследованных

женщин. Качество жизни было существенно снижено у всех женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла.

3.6. Результаты анализа стрессовых факторов, оказывающих потенциальное влияние на менструальный цикл

Как было указано выше, только у половины женщин, отмечавших связь нарушений менструального цикла со стрессом, был установлен высокий уровень стрессогенности в соответствии с оценкой по шкале Холмса-Рея. Это побудило нас к проведению более детального анализа внешних факторов с учетом субъективных представлений пациенток о стрессогенности тех или иных жизненных событий.

Анализ полученных в результате анкетирования данных позволил выявить стрессовые факторы, спровоцировавшие нарушения менструального цикла, определить их распространенность, мощность воздействия и значимость (табл. 14).

Самыми распространенными причинами, приводящими к расстройствам менструального цикла, оказались эмоциональные переживания, связанные с различными событиями недавнего прошлого, длительные и избыточные физические нагрузки, изменение часовых поясов (перелеты, переезды на большие расстояния), нарушения режима (сменная работа, бессонные ночи), умственное переутомление.

Более чем половина пациенток – 49 (59,7%) наблюдений – отметили влияние сразу нескольких факторов на нарушение менструального цикла. Наиболее часто сочетающимися факторами были: эмоциональный стресс и физические нагрузки у 35 (42,7%) женщин, эмоциональный стресс и смена часовых поясов у 30 (36,6%) пациенток.

В группе контроля влияние стресса на менструальный цикл в прошлом отметили 7 (35%) женщин. Как и в основной группе, мы наблюдали сочетанное влияние нескольких стрессоров. Факторы интенсивной физической нагрузки и смены времен года были выявлены у 2 (10%) женщин. Нарушение режима одновременно с умственным переутомлением оказывало влияние на менструальную функцию у 1 (5%) женщины. У всех 7 женщин, вне зависимости от

характеристик стрессового фактора, в ответ на него отмечалась задержка менструации максимальной длительностью до 1 месяца.

Таблица 14 – Стрессовые факторы, влияющие на менструальный цикл

Факторы		Частота встречаемости среди женщин с НМЦ	Сила балла	Средний балл
Психологические стрессоры	Эмоциональный стресс	97,6%	2,3	2,12
	Умственное переутомление	53,7%	1,62	0,88
	Начало половой жизни	31,7%	1,6	0,54
Физические стрессоры	Физические нагрузки	65,8%	1,56	1,02
	Смена часовых поясов	59,7%	1,72	0,9
	Смена времени года	47,6%	1,4	0,6
	Нарушение режима жизнедеятельности	42,8%	1,56	0,6
	Смена климатических условий	36,6%	1,88	0,7
	Инфекционные заболевания	31,7%	1,6	0,5
	Обострение хронических заболеваний	12,2%	1,33	0,17
Метаболические стрессоры	Потеря массы тела	35,4%	1,4	0,5
	Прибавка массы тела	24,4%	1,8	0,4
	Соблюдение диеты	23,2%	1,5	0,34
	Прием лекарственных средств, алкоголя	19,6%	1,2	0,24

При сравнении силы влияния наиболее значимых стрессовых факторов на менструальный цикл (табл. 15) были обнаружены существенно более высокие значения этого показателя в группе женщин исследования, что отражает большую подверженность их репродуктивной системы стрессовым воздействиям.

Таблица 15 – Сила влияния стрессовых факторов на менструальный цикл в группах ($M \pm \sigma$)

Факторы	Основная группа (n=82)	Группа контроля (n=20)	P
Эмоциональный стресс	2,09±1,24	0,7±0,48	0,0008*
Физические нагрузки	1,05±1,04	0,2±0,42	0,01*
Нарушение режима	0,66±0,92	0,1±0,31	0,06
Умственное переутомление	0,85±1,004	0,1±0,31	0,002*
Смена часовых поясов	1±1,1	0,2±0,42	0,03*

*Примечание: * - $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий*

Проведенный корреляционный анализ между показателями гормонального профиля и стрессовыми факторами внешней среды показал, что уровни интенсивности физических нагрузок положительно коррелировали с концентрациями ЛГ ($r=0,3$, $p=0,001$).

Таким образом, наиболее распространенным фактором, влияющим на менструальный цикл являлся эмоциональный стресс (97,6%), в большинстве случаев действующий в совокупности с другими стрессорами (интенсивные физические нагрузки, смена часовых поясов). Реакция репродуктивной нейроэндокринной оси на стресс чаще всего была связана с задержками менструации или аменореей. Характер ответной реакции не был специфичен, то есть не зависел от особенностей действующего стрессора.

3.7. Лечение пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла

На первом этапе лечения мы использовали негормональные методы, направленные на восстановление ресурсов адаптации. Коррекция образа жизни, витаминно-минеральные комплексы (курс 3 мес.), ноотропные препараты (курс 2 мес.) были рекомендованы всем 82 пациенткам со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. Дополнительно, в соответствии с индивидуальными показаниями, рекомендовались другие средства негормональной терапии. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (курс 8 мес.) были назначены неврологом 9 пациенткам с умеренной и

выраженной депрессией. У 10 пациенток с легкой степенью депрессии использовался 5-гидрокситриптофан (курс 3 мес.). Экстракт витекса священного (курс 6 мес.) был назначен 20 пациенткам с гипоталамической дисфункцией и высоким-нормальным (более 350 мМЕ/л) или повышенным уровнями пролактина. Десяти женщинам, отмечавшим в качестве стрессового фактора частую смену часовых поясов, был рекомендован прием мелатонина (курс 3 мес.). Пациенткам с АМК для контроля кровопотери назначали транексамовую кислоту в максимальной суточной дозе 3 гр.

Все пациентки получили терапию в полном объеме, отказов от использования предписанного лечения не было.

Через 3 месяца с момента инициации негормональной терапии мы оценили характеристики менструального цикла. У 11 (13,4%) пациенток мы наблюдали восстановление ритма менструаций в пределах 24–38 дней с вариабельностью не более 7 дней. Средняя величина межменструальных интервалов у этих пациенток сократилась с $43,23 \pm 7,54$ до $29,44 \pm 3,63$ дней ($p < 0,001$). У одной женщины с обильным менструальным кровотечением был достигнут негормональный гемостаз, продолжительность последующих менструаций сократилась до 6 дней с нормальным по обильности кровотечением. При последующем наблюдении у этих 12 (14,6%) женщин не отмечалось отклонений в продолжительности менструального цикла, длительности и интенсивности менструальных кровотечений.

У 5 (6,1%) пациенток с нормогонадотропной олигоменореей на фоне гипоталамической дисфункции в течение первого 3-х месячного периода отслеживания эффекта негормональной терапии наблюдалась положительная динамика, которая выражалась в появлении спонтанных менструаций и укорочении межменструальных интервалов с $45,34 \pm 6,32$ до $40,43 \pm 5,21$ дней. Однако, следующий трехмесячный период не сопровождался дальнейшим улучшением ритма менструаций, что послужило основанием для назначения гормональной терапии: КОК или прогестагены, в зависимости от потребности в контрацепции.

Таким образом, доля женщин, у которых через 3 месяца негормональной терапии отмечалось улучшение характеристик менструального цикла, составила 20,7%. Клинически эти женщины были представлены 16 пациентками с исходной олигоменореей и одной – с жалобами на АМК. Полный эффект терапии в виде восстановления ритма менструаций на период не менее 1 года (до завершения периода наблюдения) был достигнут у 11 (13,4%) пациенток с олигоменореей, и одной женщины с АМК (рис. 10). У всех женщин, хорошо ответивших на негормональную терапию, эпизод нарушения менструального цикла был первым.

Негормональные интервенции улучшали общее самочувствие, снижали, по субъективным ощущениям и объективной оценке врача-невролога, уровень тревоги и депрессии, улучшали вегетативное обеспечение, качество сна и качества жизни, в целом, но не играли самостоятельной роли в нормализации менструального цикла у женщин с аменореей, а также у пациенток с олигоменореей или АМК, имевших повторный эпизод нарушений менструального цикла в ответ на действие стрессового фактора.

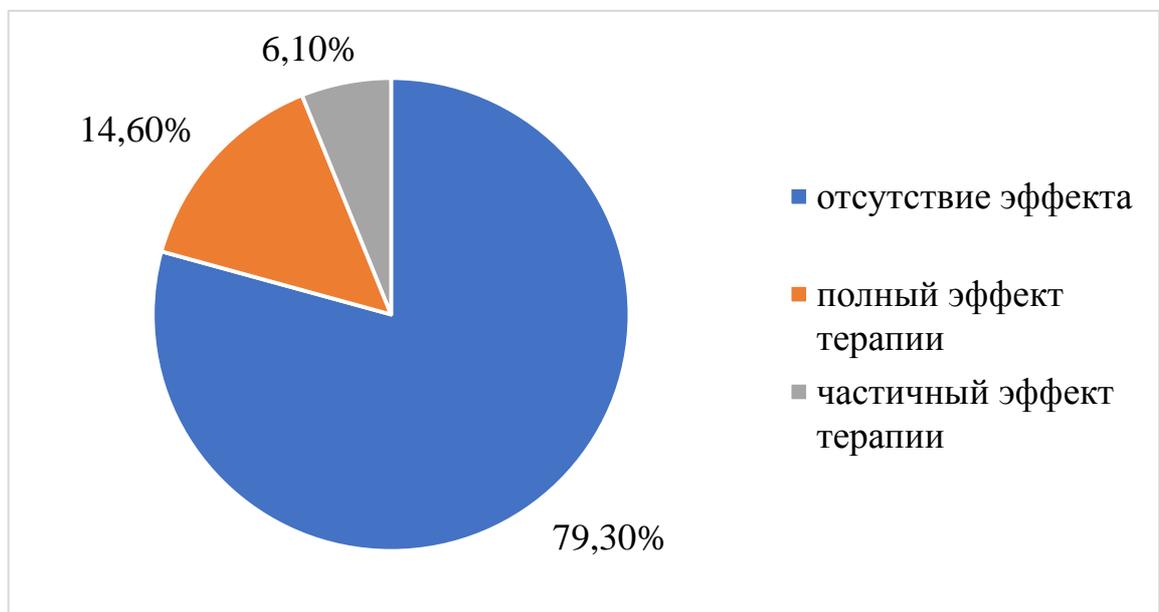


Рисунок 10 – Восстановление менструального цикла на фоне негормональных методов терапии

В соответствии с планом исследования, мы инициировали гормональную терапию при отсутствии положительной динамики параметров менструального цикла за 3-х месячный период проведения негормонального лечения (n=70).

Циклическая эстроген-гестагенная терапия (ЦЭГТ) микронизированным эстрадиолом и прогестагеном была назначена 12 женщинам с аменореей. Длительность курса составила 12 недель. Во время приема ЦЭГТ менструально-подобная реакция отмечалась у всех женщин. По окончании курса мы наблюдали за динамикой параметров менструального цикла в течение 3-х месяцев.

Положительный эффект первого курса гормональной терапии был отмечен у 7 женщин с длительностью аменореи от 3-х до 5-ти месяцев. В результате, у этих пациенток средняя продолжительность менструального цикла за 3-хмесячный период наблюдения составила $33,79 \pm 2,86$ дней. У 5 пациенток с длительностью аменореи 5 и более месяцев возобновления спонтанных менструаций после 12-недельной гормональной терапии за 3 месяца наблюдения не произошло. Этим женщинам был назначен повторный 12-недельный курс ЦЭГТ.

Все пациентки, получавшие ЦЭГТ, переносили её хорошо и демонстрировали высокую приверженность к методу лечения.

Пациенткам с нормогонадотропными нарушениями менструального ритма по типу олигоменореи мы назначали дроспиренон-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК-ДРСП) (n=45) или прогестагены (n=9), в зависимости от потребности в контрацепции. КОК-ДРСП также были рекомендованы двум пациенткам с АМК и двум больным ПМС. Длительность применения КОК не ограничивалась и определялась по потребности в контрацепции.

В процессе приема КОК у всех женщин наблюдался хороший контроль менструального цикла с регулярными кровотечениями отмены. Приверженность к приему КОК была высокой – ни одна пациентка не отказалась от их использования до конца периода наблюдения. Мы связываем это с лечебным эффектом КОК в отношении ведущих жалоб, с которыми женщины обращались к гинекологу: нарушения ритма менструаций, обильные кровотечения и предменструальное

ухудшение самочувствия. Тем не менее, прием КОК у ряда пациенток сопровождался побочными эффектами (табл. 16).

Таблица 16 – Частота побочных эффектов на фоне приема КОК

<i>Характер побочных эффектов</i>	<i>Женщины, использующие КОК (n=49)</i>	
	<i>Абс.</i>	<i>%</i>
<i>Связанные с менструальным циклом:</i>		
межменструальные кровяные выделения	4	8,16
масталгия	5	10,2
<i>Общие побочные эффекты:</i>		
тошнота	4	8,16
прибавка массы тела	2	4,08
головные боли	2	4,08

Среди нежелательных явлений при использовании КОК чаще встречались масталгия, межменструальные кровяные выделения и тошнота. Прибавка в весе у двух пациенток составила 2 200 и 2 800 гр.

На фоне терапии произошло значимое уменьшение интенсивности проявлений ПМС: через месяц уменьшились внутреннее напряжение, раздражительность, агрессивность, которые беспокоили женщин до лечения. У пациенток с АМК (n=2) на фоне приема КОК длительность кровотечений отмены составляла $5,3 \pm 0,2$ дня, у одной пациентки были зафиксированы скудные межменструальные кровяные выделения, которые исчезли без дополнительного лечения к 3 месяцу приема КОК.

Пять пациенток, принимающих КОК, в конце исследования отказались от дальнейшего использования контрацептивов ввиду планирования беременности.

Прогестагены в циклическом режиме принимали 9 женщин с олигоменореей, не нуждавшиеся в предохранении от беременности. Длительность курса составила 6 лечебных циклов. Во время использования прогестагенов у всех пациенток были отмечены закономерные менструально-подобные реакции. Препараты переносились хорошо, побочных эффектов зарегистрировано не было.

В процессе 3-х месячного наблюдения после завершения лечебного курса у всех женщин была отмечена нормализация менструального ритма. Величина межменструальных интервалов, составлявшая до лечения $49,34 \pm 5,52$ дня, сократилась до $29,34 \pm 4,32$ дней.

Резюмируя результаты наблюдательного исследования, следует отметить, что полный эффект терапии, направленной на повышение резервов адаптации, в отношении характеристик менструального цикла был достигнут только у 12 (14,6%) пациенток с первым эпизодом менструальной дисфункции по типу олигоменореи. Несмотря на положительные изменения общего самочувствия и устранение или существенное смягчение тревожности, депрессии, нарушений сна и вегетативной дистонии, параметры менструального цикла не менялись или демонстрировали недостаточное, нестойкое улучшение. Подключение дифференцированной гормональной терапии позволяло добиться положительной динамики не только на период её назначения, но и при отслеживании характеристик менструального цикла по завершении курсового лечения. Следовательно, планирование комплексной, индивидуально подобранной терапии у больных со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла должно выполняться с учетом особенностей клинического портрета и потребностей женщин и включать раннее назначение гормональной терапии у большинства пациенток.

Глава IV. Обсуждение результатов исследования

Стресс определяется как неспецифическая реакция организма на предъявляемые ему требования, и рассматривается в рамках общего адаптационного синдрома [69]. Проявления стресса, в том числе, нарушения менструального цикла, не означают и не должны восприниматься как болезнь. Эти донозологические состояния отличаются от физиологической нормы лишь тем, что, вследствие снижения функциональных резервов, сохранение гомеостаза обеспечивается более высоким напряжением систем регуляции. Однако, если функциональные резервы продолжают снижаться, возникают различные преморбидные состояния, которые характеризуются перенапряжением регуляторных систем. Дальнейшее снижение функциональных резервов ведет к истощению регуляторных механизмов и формированию патологического состояния [49]. Таким образом, развитие болезни происходит в результате прорыва строго индивидуального для каждого человека функционально-динамического образования – адаптационного барьера [9, 49].

Разработка вопросов, связанных с оценкой функционального состояния здорового организма, ведется очень давно. Одной из наиболее демонстративных моделей для изучения этой проблемы стало состояние жизнедеятельности космонавтов [9]. Для оценки биологических параметров, прежде всего, начала использоваться функциональная система сердца и сосудов. Действительно, сердечно-сосудистая система является чувствительным индикатором адаптационных реакций целостного организма и первой реагирует на колебания условий внешней среды, регулируя внутреннюю среду, поддерживая гомеостаз органных систем путем их адекватного кровоснабжения. Формула, определяющая адаптационный потенциал системы кровообращения [9], рассматривается, как математическая модель функционального состояния организма. Модель характеризует связь между миокардиально-гемодинамическим (частота пульса, систолическое и диастолическое артериальное давление) и структурно-метаболическим (рост и масса тела) гомеостатами.

Менструальный ритм также считается одним из важнейших маркеров благополучия организма [106], наряду с ритмом сердечных сокращений, дыхательных движений и др. По аналогии с вариабельностью сердечного ритма, у практически здоровых лиц, переживающих стрессовые нагрузки, расстройства менструального цикла у женщин без патологии репродуктивной системы отражают адаптационные риски, обусловленные приспособлением организма человека к условиям среды [9,49]. Отличие этого витального признака женского организма от других биологических ритмов состоит в том, что он отражает готовность к беременности, следовательно, является индикатором не сиюминутных приспособительных реакций, а глобальных адаптационных резервов организма. Предположение о том, что изменение функционирования центральной нервной системы (ЦНС) играет роль в генезе расстройств менструального цикла, было высказано задолго до того, как появилась возможность объяснить эту взаимосвязь. Более того, изначально существовала версия, что временные отклонения в функциях репродуктивной системы могут иметь эволюционно важный биологический смысл, предохраняя человеческий вид от рождения в неблагоприятных условиях потенциально больного, слабого потомства. Дефицит резерва для преодоления стрессовой нагрузки становится причиной запуска нейрональных процессов в гипоталамусе, направленных на торможение фертильности. Смысл этих процессов очевиден: во-первых, выключение циклического функционирования репродуктивной системы позволяет извлечь дополнительный ресурс для сохранения гомеостаза, во-вторых, не допускает наступления беременности в условиях, неблагоприятных для рождения здорового потомства.

Патогенез стресс-зависимых нарушений изучен недостаточно, но очевидно, что основным его звеном является изменение цирхорального ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса [107, 195]. Известен факт тормозящего влияния стресса на менструальный цикл посредством ингибирования секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯ-оси) [100, 175, 239]. Это определяет преимущественную распространенность таких стресс-

зависимых расстройств менструального цикла, как олигоменорея и аменорея [162, 224]. Наше исследование подтвердило данную гипотезу: подавляющее большинство случаев нарушений менструального цикла было представлено олигоменореей 79,3%, на долю аменореи пришлось 14,6%, частота аномальных маточных кровотечений (АМК) и предменструального синдрома (ПМС) была невелика и составила 3,7 и 2,4% соответственно.

Большое число различных стрессоров способны привести к изменениям характеристик менструального цикла. Одной из наиболее сильных и хорошо изученных является группа психологических факторов [7, 26, 60, 79, 122, 227, 259]. Издавна известно, что психическая деятельность и менструальный цикл тесно взаимосвязаны между собой. Описаны такие психологические феномены, как синхронизация менструальных циклов у девушек, проживающих вместе, аменорея военного времени, мнимая беременность [20, 261]. Психические заболевания уже с момента манифестации, и особенно при наличии депрессии, часто сопровождаются различными нарушениями менструального цикла вплоть до аменореи [50].

Крафт-Эбинг еще в XIX веке описал менструальную неврастению, выражающуюся в неуравновешенности, ранимости, раздражительности. По данным современных исследований, от 35 до 80% всех женских суицидов совершается в течение недели, предшествующей менструации [209]. ПМС и предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) относятся к дезадаптивным состояниям, ассоциированным с регулярным ритмом менструации, но также классифицируются как расстройства менструального цикла.

Сбои менструального ритма, вызванные эмотивными факторами, значительно чаще встречаются у подростков и молодых женщин до 25 лет [223]. Именно к этой когорте относятся сведения о высокой распространенности нарушений ритма менструаций: в исследованиях, проведенных среди студенток вузов, олигоменорея встречалась с частотой до 10,9%, аменорея – 2,6%, при этом частота овуляторных циклов сокращалась примерно на 40% во время стресса, связанного с нагрузкой при сдаче экзаменов. В нашем исследовании эмоциональный стресс инициировал нарушения менструального цикла у 97,6%. А

такие психологические стрессоры, как умственное переутомление и начало половой жизни стали причиной нарушений менструального цикла у 53,7% и 31,7% женщин соответственно.

Кроме психологических стрессоров, на менструальную функцию оказывают влияние физические и метаболические стрессоры. В последние годы представлены данные об ассоциации социального джетлага и менструальной дисфункции (АМК, дисменорея, олигоменорея) у молодых женщин [157, 238]. Социальный джетлаг интерпретируют, как расхождение между биологическими внутренними часами (хронотипом) и социальным регулированием жизни (учеба, работа, социальные обязательства). Социальный джетлаг может нарушать работу супрахиазматического ядра гипоталамуса, которое регулирует циркадные ритмы, управляет секрецией мелатонина в эпифизе и синхронизирует работу «биологических часов» организма [64, 104, 233]. В 2019 г. Ok et al. [205] продемонстрировали, что женщины, работающие более 60 часов в неделю, в 2 раза чаще (25,64%) имеют нарушения менструального цикла, чем женщины, работающие от 20 до 60 часов в неделю (11,09%). В исследованиях также было показано, что пациентки, которые работают посменно, чаще отмечают расстройства ритма менструаций, по сравнению с женщинами, имеющими фиксированный график работы [205, 248]. Нарушение режима жизнедеятельности стало причиной расстройств менструального цикла у 42,8% обследованных нами пациентов.

В литературе широко представлены данные о влиянии повышенных физических нагрузок на менструальный цикл [13, 68, 119, 161, 190, 215]. Было выявлено, что наибольший процент менструальных дисфункций наблюдался у легкоатлеток – 44,4%. У девушек, занимающихся футболом, волейболом, баскетболом, синхронным плаванием, плаванием дисфункции наблюдались в 11,1 % [13]. В тоже время, несмотря на многочисленные исследования, дать однозначную оценку тому, какая степень физической нагрузки в обычной жизни является критической для возникновения менструальной дисфункции сложно. Вопрос выбора наиболее оптимальных методов физической культуры,

способствующих развитию и не приносящих вред женскому организму, остается открытым. За пределами медицины профессионального спорта остается также открытым вопрос об индивидуальных реакциях организма на физические нагрузки и определении индивидуальных пороговых значений физической нагрузки, обладающих тренировочным, но не патогенным потенциалом для организма.

Высокие физические нагрузки, являясь стрессовым фактором [68, 215], способствуют возникновению нарушений функций органов и обмена веществ, которые представляют собой следствие адаптивных физиологических изменений, направленных на восстановление гомеостаза. Репродуктивная система, как и другие системы организма, непосредственно не участвующие в мышечной работе, на фоне вырастающей потребности мышечной ткани лишаются значительной части энергетических ресурсов, теряя при этом свой функциональный потенциал [13]. «Цена» адаптации к физическим нагрузкам представляет собой возможное, но вовсе не обязательное явление. Рациональный путь к их предупреждению – дозирование физических нагрузок, и применение так называемой комбинированной адаптации, когда организм приспосабливается одновременно к нескольким факторам. Такова, например, адаптация, осуществляющаяся в процессе лыжных тренировок, когда организм «привыкает» к физическим нагрузкам и холоду [49, 74].

В процессе адаптации к физическим нагрузкам определяются два этапа – срочной и долговременной устойчивой адаптации [49]. «Срочная» адаптация, т.е. начальная «аварийная» стадия процесса приспособления к физической нагрузке характеризуется мобилизацией функциональной системы, ответственной за адаптацию, до предельно достижимого уровня, выраженной стресс-реакцией, сопровождающейся повреждениями. В зависимости от вида требуемой мышечной работы двигательный ответ нетренированного организма может быть либо недостаточно мощным по силе, либо менее продолжительным по времени, чем требуется, либо не совсем точным по координации движений и ритму исполнения и т. д. В период срочной адаптации возникает: отрицательный азотистый баланс и уменьшение массы тела, нарушение функции и повреждение митохондриальных

мембран, лабилизация лизосом, появление очаговых микронекрозов в органах систем, ответственных за адаптацию и т.д. Очевидно, что такая совокупность сдвигов не ограничивается простым расходом энергии, а сопровождается разрушением и последующий реструктуризацией структур, что и составляет суть самого понятия «цена адаптации» и главную предпосылку превращения адаптации в болезнь.

Именно срочная стадия адаптации к физическим нагрузкам связана с менструальной дисфункцией. В нашем исследовании высокие физические нагрузки инициировали нарушение менструального цикла у 65,8% женщин. Процесс адаптации включает в себя множество самостоятельных, качественно отличающихся периодов развития приспособительных реакций организма к различным условиям. В рамках ответной реакции репродуктивной эндокринной оси доминирующим фактором является изменение пульсовых выбросов ГнРГ, которое косвенно оценивается по отклонениям пульсовой секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). У женщин с нерегулярными менструациями на фоне повышенной физической нагрузки наблюдаются изменения частоты и амплитуды импульсов ЛГ [13, 64]. По результатам нашего исследования, уровень ЛГ положительно коррелирует с показателем интенсивности физических нагрузок.

Вторая, переходная, стадия долговременной адаптации к физическим нагрузкам определяется тем, что возникающая в процессе тренировки активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, вызванная гормональными и другими факторами, приводит к избирательному росту определенных структур в клетках органов функциональной системы и таким образом «расширяет» звенья, лимитирующие интенсивность и длительность двигательной реакции на этапе «срочной» адаптации [48, 49]. В результате повышения мощности системы митохондрий, гликолиза и синтеза гликогена, механизмов метаболизма аммиака в скелетных мышцах, сердечной мышце и печени, лакцидемия, дефицит гликогена, креатинфосфата и другие изменения, приводящие к утомлению и нарушению гомеостаза, уменьшаются. Вследствие этих изменений, а также в связи с повышением активности стресс-лимитирующих систем, снижается стресс-реакция

и, соответственно, выброс в кровоток катехоламинов, кортикостероидов и других гормонов. Это приводит к постепенному уменьшению ферментемии, распаду белков, азотистого дисбаланса и других явлений повреждения, характерных для «срочного» этапа адаптации. Звенья, лимитирующие двигательную реакцию, постепенно начинают «расширяться», а ее интенсивность и длительность возрастают.

Третья стадия процесса – стадия сформировавшейся долговременной адаптации характеризуется отсутствием стресс-реакции, и, как результат, совершённым приспособлением к определенному фактору или ситуации [49]. Четвертая стадия – истощения не является обязательной, и развивается лишь при чрезмерной адаптации. Избыточная для организма нагрузка приводит к чрезмерной гипертрофии, угнетению синтеза РНК с развитием органного и системного склероза.

В литературе также представлены данные о влиянии метаболических стрессоров (повышение, снижение массы тела, прием алкоголя, психотропных средств) на менструальную дисфункцию [20, 41, 231].

Одним из известных факторов, оказывающих значимое влияние на менструальный цикл, признаны прибавка и потеря массы тела [95, 97, 115, 128, 166, 221]. Многие авторы полагают, что главную роль в расстройстве менструального цикла при нарушениях массы тела играет абсолютное уменьшение или увеличение веса, выводящее ИМТ за пределы принятых референсных значений. Это положение спорно. В нашем исследовании у всех женщин ИМТ находился в референсных пределах, тем не менее, колебания веса или соблюдение ограничительной диеты оказались причинными стрессовыми факторами нарушений менструального цикла у 59,8% и 23,2% женщин, соответственно.

В последние десятилетия появились данные о том, что при оценке пациенток с нарушениями менструального цикла следует обращать внимание не только на ИМТ, но и оценивать композиционный состав тела. В литературе имеются данные, указывающие на снижение содержания жировой ткани у пациенток с аменореей [134, 137, 186], однако, общепринятой классификации, позволяющей говорить о

нормальном или сниженном/повышенном содержании жировой ткани, пока не существует. Предполагается, что минимальное содержание жировой ткани в организме, необходимое для инициации менархе, составляет 17%, в то время как содержание по меньшей мере 22% жировой ткани необходимо для поддержания менструальной функции [128].

К сожалению, эти теоретические позиции не согласуются с результатами клинических исследований. В работе Winkler et al. [166] была проведена оценка количественных значений состава тела и ИМТ, достижение которых необходимо для восстановления ритма менструаций у пациенток с аменореей. В исследовании с использованием метода регрессионного анализа было показано, что общая жировая масса и мышечная масса являются слабыми предикторами восстановления менструаций, а процентное содержание жировой ткани и медианное значение ИМТ демонстрируют различную и непостоянную значимость в качестве предикторов восстановления менструального цикла. Интерес представляет тот факт, восстановление менструаций наблюдалось у 25% пациенток при таких низких показателях, как ИМТ – 14 кг/м² и содержание жировой ткани – 11% в составе тела [166]. В исследовании Takakura et al. [232] не было выявлено статистической разницы в процентном содержании жировой ткани у пациенток с аменореей и теми пациентками, у которых наблюдалось восстановление менструального цикла.

На отсутствие, в ряде случаев, восстановления регулярных менструаций при стабилизации веса указано в клинических рекомендациях по функциональной гипоталамической аменорее [140]. Этот феномен предполагает, с одной стороны, вероятное включение в этиологию аменореи иных факторов, помимо нарушений массы тела, но, с другой стороны, может свидетельствовать о соматизации стресса и наступлении вторичных необратимых изменений в ЦНС [140]. Таким образом, вопрос о значимости изолированного восстановления веса до уровней нормального ИМТ и состава тела остается открытым.

Факторы внешней среды, постоянно влияющие на организм человека, «стремятся» изменить его состояние, но в ответ на внешнее воздействие включаются специфические и неспецифические механизмы, предотвращающие

или компенсирующие отклонения, представляющие угрозу гомеостазу [16, 231, 256]. При чрезмерном, продолжительном воздействии повреждающих средовых факторов возникают нарушения регуляции, приводящее к истощению резервных возможностей организма и развитию болезни. Но уровень значимости тех или иных стрессовых факторов в развитии нарушений менструального цикла остается неизвестным. Это побудило нас к проведению более детального анализа вероятных стрессоров с учетом субъективных представлений пациенток о стрессогенности тех или иных жизненных событий.

Мы разработали опросник, в который включили потенциальные внешние факторы, влияющие на менструальный цикл (приложение 7). Самые распространенными причинами, приводящими к стресс-зависимым расстройствам менструального цикла, по результатам анализа опросника, оказались: эмоциональный стресс, длительные и избыточные физические нагрузки, умственное переутомление и сезонный переход (смена времен года). Более чем половина пациентов отметили влияние сразу нескольких факторов на нарушение менструального цикла.

У женщин группы контроля в анамнезе также отмечались реактивные изменения непродолжительные изменения в ответ на действие сочетанных стрессовых факторов, среди которых упоминались эмоциональный стресс, физические нагрузки, смена часовых поясов. Однако, влияние факторов среды на менструальный цикл у здоровых женщин достоверно ниже в группе контроля ($p \leq 0,05$). Вопрос о том, почему часть женщин реагирует на стрессовые воздействия нарушением ритма менструаций, остается открытым. Считается, что таких пациенток отличает повышенная чувствительность репродуктивной системы к стрессу, что лабораторно документируется сниженной, относительно здоровых женщин, частотой базальной пульсовой секреции ЛГ, зависимой от ГнРГ [107]. Повышенная стресс-чувствительность может быть врожденным феноменом, и поэтому представляет интерес поиск её клинических маркеров.

Первым кандидатом на предикторы повышенной стресс-чувствительности является раннее или позднее менархе. В литературных источниках указывается на

увеличение частоты аномальных маточных кровотечений при раннем (9-11 лет) менархе, или нарушений менструального цикла по типу олигоменореи/аменореи при позднем (после 14 лет) менархе [80, 247]. С другой стороны, в многоцентровом исследовании 2019 г., включившем 3780 девушек, не было обнаружено зависимости характера менструальных нарушений от возраста менархе [121].

В нашем исследовании у пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла отмечался более поздний возраст менархе, по сравнению с женщинами группы контроля, хотя отличия были недостоверны. Тем не менее, опираясь на литературные данные, можно считать, что позднее менархе, в основе которого лежит длительное становление пульсовой секреции гонадотропинов, является потенциальным маркером повышенной чувствительности репродуктивной системы к стрессу.

Эпидемиологические наблюдения демонстрируют, что большинство первых менструальных циклов проходят без овуляции. Однако, при высокой распространенности ановуляторных циклов более 80% девушек имеют регулярный менструальный ритм с менархе [110]. Это, с одной стороны, показывает, что овуляция не является обязательным компонентом нормального менструального цикла, и, с другой стороны, предполагает возможность нерегулярных менструаций в первые годы после менархе.

Длительность становления регулярного менструального цикла в пубертате признается одним из важных критериев оценки репродуктивного здоровья. На основании отслеживания распространенности овуляторных циклов у девушек от 12 до 18 лет, в 1970–1990 гг. был сделан вывод о допустимости двухлетнего периода нерегулярных менструаций. Но, поскольку корреляция между наличием овуляций и регулярностью цикла отсутствовала, эта позиция была пересмотрена. Отслеживание характеристик репродуктивного здоровья взрослых женщин показало, что длительность становления стабильного менструального ритма напрямую влияет на функции репродуктивной системы в будущем. В итоге, сформировалось мнение, что в рамках физиологического созревания репродуктивной системы продолжительность менструального цикла может

оставаться нестабильной в течение 6 месяцев после менархе [110, 151]. В нашем исследовании у 45,1% женщин наблюдался затяжной, выходящий за пределы 6-ти месяцев, период становления менструального цикла, что может отражать их предрасположенность к нарушениям гипоталамо-гипофизарной регуляции в ответ на действие внешних факторов.

Повышенная стресс-чувствительность может закладываться генетически, но также может формироваться в результате действия различных факторов внешней среды. В анамнезе пациенток с нарушениями менструального цикла были отмечены частые инфекционно-воспалительные заболевания, начиная с детских инфекций и заканчивая хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей и ЛОР-органов. Аналогичные данные представлены в других исследованиях, изучающих распространенность экстрагенитальных заболеваний у молодых женщин с нарушениями менструального цикла [55]. Создается впечатление, что воспалительные заболевания и очаги хронической инфекции истощают адаптационный резерв у женщин и, тем самым, создают неблагоприятный фон, который обеспечивает условия для развития нарушений менструального цикла.

Гормональное исследование крови у наших пациенток подтвердило наличие изменений, свидетельствующих о переживаемом стрессе. Одним из свидетельств стресса является соотношение ДГЭА-С и кортизола [57, 126, 156]. Продукция ДГЭА-С, а возможно и 17-оксипрогестерона, возрастает при стрессе [57, 156]. Выработка кортизола также усиливается, причем, увеличение продукции различных гормонов идет не синхронно, в итоге соотношение концентраций ДГЭА-С и кортизола уменьшается пропорционально силе стресса [156]. В нашем исследовании достоверное повышение концентрации кортизола, снижение соотношения ДГЭА-С/кортизол у женщин с нарушениями менструального цикла, по сравнению с женщинами группы контроля, являются подтверждением повышенной активности пучковой зоны коры надпочечников, означающей наличие текущей стрессовой реакции.

Известно, что повышение концентрации кортизола сопровождается угнетением секреции эстрадиола, что приводит к снижению соотношения эстрадиол/кортизол [100]. В нашем исследовании также было получено снижение соотношения эстрадиол/кортизол у пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла, по сравнению со здоровыми женщинами.

Анализируя полученные нами результаты, можно говорить о понятии гипердаптоза, применявшемся В.М. Дильманом [36]. Хотя в реализации антистрессовой защиты принимает участие практически весь организм, ведущим звеном в адаптации является ГГН-ось. Избыточное действие глюкокортикоидов на организм приводит к специфическим метаболическим сдвигам, это состояние по сути своей аналогично тому, что возникает в ответ на стресс, но в отличие от последнего, оно не кратковременно, а присутствует постоянно. Гипердаптоз создает состояние хронического стресса вне действия реальных стрессовых агентов, истощает резервы, вследствие чего организм становится беззащитным, когда реальный стресс предъявляет требование к адаптации. Гипердаптоз может возникать при действии на организм условий техногенной среды и при десинхронизации [36]. Полученные нами данные об особенностях изменения физиологических констант у пациенток с функциональными нарушениями менструального цикла, позволяют с полным основанием говорить, что у них имеют место признаки гипердаптоза.

В то же время, отличие от группы контроля, у пациенток со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла не наблюдалась характерная для здоровой взрослой популяции обратная связь уровней ДГЭА-С с возрастом. Отсутствие возрастного снижения концентрации ДГЭА-С [125] может косвенно свидетельствовать о затяжной активации сетчатой зоны коры надпочечников в рамках ответа ГГН-оси, отражающей хронический стресс [52]. Считается, что при хроническом стрессе лимитирующий эффект надпочечниковых андрогенов [52, 53] необходим, как защитный, в тех случаях, когда продолжительно поддерживаемый высокий уровень глюкокортикоидов может быть опасным из-за их катаболических воздействий на ткани. С другой стороны, сохранение повышенного биосинтеза

андрогенов можно объяснить неспецифической активацией коры надпочечников в процессе хронического стресса, направленной на увеличение стероидогенеза во всех её зонах. Это подтверждается сходным соотношением ДГЭА-С/кортизол у наших пациентов вне зависимости от возрастной принадлежности.

Таким образом, анализ показателей уровней стероидных гормонов в плазме крови и их соотношений показал повышенную активность стероидогенеза в надпочечниках со смещением акцента на пучковую зону, что указывает на наличие, или острого стрессового ответа или хронического дезадаптивного состояния.

К адаптогенным гормонам относится также пептид, продуцируемой передней долей гипофиза – пролактин. Данные о секреции пролактина при стрессе ограничены и противоречивы. Принято считать, что стрессовый ответ связан с повышением уровней пролактина в крови [32, 73, 89, 144], однако, конкретные характеристики секреции гормона не уточнены [32, 73]. Очевидно, что пролактин не включен в неспецифический острый стрессовый ответ, в противоположность АКТГ и ГГН-оси. Тем не менее, концентрация пролактина повышается, когда острое стрессовое воздействие приводит к системным нарушениям гомеостаза, выражающимся такими признаками, как резкое падение артериального давления или обморочное состояние [89, 144]. Подъем уровней пролактина в подобных ситуациях можно объяснить редукцией дофамина в ЦНС. Также известно, что секреция пролактина стимулируется физическими нагрузками (бег или езда на велосипеде) при достижении анаэробного порога [144]. Описан эффект выработки условного рефлекса, который увеличивает секрецию пролактина в ответ на максимальную физическую нагрузку [32,89]. Предполагается, что в этот механизм вовлечены эндогенные опиоидные пептиды [144].

Гипотеза об антистрессовом действии пролактина основана на изучении физиологической модели грудного вскармливания [74]. Психика здоровой женщины в этот период отличается высокой устойчивостью к стрессовым воздействиям, а свойственная лактации гиперпролактинемия может быть одним из факторов стрессоустойчивости. Биологическое значение данного феномена понятно. В этот период выживание потомства в значительной степени зависит от

способности материнского организма обеспечить лактацию. С другой стороны, известно, что острый стресс может привести к прекращению лактации [74], что, вероятно, реализуется через резкое повышение секреции дофамина в ЦНС.

В нашем исследовании гиперпролактинемия, определяемая по увеличению уровней пролактина выше референсных значений, была обнаружена только у 7,3% женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. Следует, однако, заметить, что референсные значения пролактина определялись с целью диагностики первичной (гипофизарной) гиперпролактинемии, то есть опухолей гипофиза или идиопатической гиперпролактинемии [73, 74, 144]. Истинные параметры нормальной секреции пролактина остаются неизвестными, как и пороговый уровень содержания гормона, повышение которого отражает снижение дофаминергического контроля в рамках стресс-зависимого нейронального ответа. Вопросы интерпретации уровней пролактина в плазме крови у пациенток без гипофизарной гиперпролактинемии с целью уточнения тактики ведения больных требуют дальнейшего изучения.

В исследованиях показана прямая корреляционная связь между числом стрессогенных событий и вероятностью потери физического или психического здоровья [74]. Проводя тестирование пациенток с использованием шкалы жизненных событий Холмса-Рея [150] и сопоставляя эти данные с характеристиками гормонального профиля крови, мы получили прямую корреляцию между значениями содержания пролактина и уровнями стрессогенности. Обнаружив эту взаимосвязь, мы выбрали порог отсечки 150 баллов по шкале Холмса-Рея, за пределами которого накопленные стрессовые события оказывают очевидный негативный эффект на здоровье [150]. Оказалось, что числу выше 150 баллов соответствует концентрация пролактина более 350 мМЕ/л. На этом основании мы предполагаем, что уровень содержания пролактина в плазме крови выше 350 мМЕ/л ассоциируется с высоким уровнем стрессогенности и может расцениваться как проявление гипоталамической дисфункции со снижением активности дофаминергических структур и формированием вторичного повышения секреции пролактина.

Уровень стрессогенности по шкале жизненных событий Холмса-Рея у пациенток с нарушениями менструального цикла в нашем исследовании, в среднем, составил 165 баллов, что выше допустимого для нормальной жизнедеятельности значения 150 баллов. Однако, при индивидуальном анализе результат тестирования, превышающий 150 баллов, был обнаружен только у половины участниц нашего исследования с нарушенным менструальным циклом. Возникает вопрос, правомочно ли говорить о стресс-зависимых нарушениях менструального цикла у женщин с низким уровнем стрессогенности?

Отвечая на этот вопрос, следует провести разграничение между острым и хроническим стрессом. Шкала Холмса-Рея подсчитывает число и мощность стрессовых событий за определенный период времени – 6 месяцев. Но стать причиной менструальной дисфункции может и хронический, и острый дистресс. Для оценки действия острых стрессоров мы использовали оригинальный опросник (см. приложение 7). В опроснике были перечислены факторы, упомянутые в литературе в качестве возможных стрессоров или хотя бы однократно указанные женщинами, как возможная причина последовавших нарушений. Наше исследование показало, что даже при низком уровне стрессогенности по шкале Холмса-Рея воздействие мощных стрессоров приводит к нарушению менструального цикла.

Клиническая характеристика и методы коррекции психических расстройств у больных с нарушениями менструального цикла в литературе изложены в немногочисленных работах [50, 60]. Для возникновения менструальной дисфункции большое значение имеют психические переживания, а также дистимии. Показано, что женщины с сильным и уравновешенным типом нервной системы, как правило, не страдают нарушениями менструального цикла. Основной контингент больных с нарушениями менструального цикла составляют пациенты с крайними типами нервной системы – так называемым слабым тормозным типом и сильным, но неуравновешенным типом. В настоящее время существует сравнительно мало работ, посвященных взаимосвязи психологических характеристик личности и функционального состояния здоровья, между тем, на

современном этапе развития медицины признан безусловным факт зависимости функционального статуса здоровья от таких параметров, как настроение, стресс-толерантность, социальная поддержка [37].

Тревога – центральный элемент эмоционального стресса. Как сигнал неблагополучия и опасности, она активирует механизмы так называемой психической адаптации, которая может существовать в виде либо пассивного приспособления, либо активного процесса, в зависимости от личностных особенностей [21, 74]. Психическая адаптация направлена на преодоление стрессовой ситуации. Это преодоление включает сложные взаимосвязанные когнитивные и эмоциональные механизмы, которые обеспечивают планирование целенаправленных действий, ориентированных на управление стрессовой ситуацией [74].

В нашем исследовании, высокий и средний уровни реактивной тревожности (РТ) зарегистрированы у 61 (74,4%) женщины, высокий и средний уровни личностной тревожности (ЛТ) – у 56 (68,3%) пациенток. При исследовании степени депрессивных расстройств число баллов, соответствующее умеренной и тяжелой депрессии, было у 21 (25,6%) женщин, то есть, депрессия выявлялась значительно реже, чем тревожность.

Эти наблюдения соответствуют результатам относительно небольшого числа исследований, рассматривающих проблему стресс-зависимых нарушений менструального цикла в контексте тревожных и депрессивных расстройств [3, 7, 60, 79], и подтверждают, что у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла ведущим психопатологическим синдромом являются тревожные расстройства. С другой стороны, нарушения в репродуктивной системе, в том числе, менструальная дисфункция, могут вызвать тревожные расстройства, депрессию, эмоциональное напряжение [26], поэтому интерпретировать причинно-следственную связь психических симптомов и нарушений менструального цикла следует с осторожностью.

Тонус вегетативной нервной системы и вегетативное обеспечение жизнедеятельности реагируют на изменения уровней гормонов в процессе

стрессовой реакции, а дезадаптация сопровождается вегетативной дисфункцией [13, 25]. Анализ индивидуальных результатов анкетирования с целью выявления признаков вегетативных изменений по методике А.М. Вейна в нашем исследовании обнаружил, что у 85,3% женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла сумма баллов превышала 15. Это указывает на изменения, которые могут рассматриваться, как синдром вегетативной дистонии, или, в соответствии с международной классификацией болезней, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F 45.3).

Наиболее часто среди симптомов данного заболевания встречались онемение пальцев кистей и стоп, повышенная потливость при волнении, учащенное дыхание при волнении. Участие вегетативной нервной системы в развитии данных симптомов не подвергается сомнению, но причиной нарушений вегетативного обеспечения могут быть как гормональные, так и негормональные, связанные со стресс-зависимыми расстройствами адаптации факторы. Вегетологическое обследование у женщин с нарушениями менструального цикла в доступной литературе также демонстрирует дизрегуляцию вегетативной нервной системы [13, 61].

Одним из серьезных последствий острого и хронического дистресса, а также самостоятельным кластером в рамках синдрома дезадаптации являются расстройства сна. У пациентов с хроническим эмоциональным стрессом обнаружены выраженные изменения в структуре сна, проявляющиеся сокращением представленности дельта-сна и активационными сдвигами (увеличение времени засыпания, большее число движений, сокращение длительности сна) [74, 91, 123]. Результаты исследований с помощью функционального сканирования и ЭЭГ-картирования головного мозга показали, что потеря сна нарушает функциональные связи между различными участками головного мозга, которые необходимы для решения конкретных когнитивных задач [16, 256]. Весьма вероятно, что расстройства сна в результате дистресса усугубляют дезадаптацию и могут сами становятся стрессором, нарушающим ритм менструации.

Изучение влияния инсомнии, как самостоятельного фактора, на параметры менструального цикла было проведено среди недавно нанятых на работу со сменным режимом медицинских сестер [193]. Наблюдение за 287 медицинскими работниками проводилось в течение одного года. Индекс выраженности инсомнии формировался из субъективной оценки ее уровня после 6 месяцев сменной работы. Информация о характеристиках менструального цикла на момент начала исследования и через 12 месяцев была получена путем клинического интервью. По результатам исследования, расстройства сна были связаны с 3-кратным увеличением распространенности нарушений менструального цикла: отношение шансов (ОШ) 3,05; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,81 до 5,13. При регрессионном анализе, проведенного с учетом возраста, индекса массы тела и степени физической активности, установлено, что при наличии бессонницы нарушения менструального цикла возникали в 2,05 раза чаще, чем в ее отсутствие: ОШ 2,05; 95% ДИ 1,12– 3,77 [193]. Таким образом, при сменной работе, нарушающей суточные биоритмы, инсомния становится фактором возникновения менструальной дисфункции или, возможно, их маркером, возникая у лиц с повышенной чувствительностью к стрессу.

В небольшом числе исследований, посвященных оценке сна у женщин с менструальной дисфункцией [169, 254] было показано, что дисменорея связана с краткосрочными нарушениями сна [254]. Олигоменорея и раннее менархе также были связаны с краткосрочными изменениями сна у девочек-подростков [169]. В нашем исследовании качество сна страдало у большинства женщин: в 25,6% наблюдений были отмечены легкие нарушения, в 50% – выраженные расстройства сна. Оценить причинно-следственную связь между нарушениями сна и менструального цикла на основании данных исследований, проведенных к настоящему времени, невозможно. Вероятно, менструальная дисфункция и инсомния являются независимыми следствиями дезадаптации.

Таким образом, нарушение функции яичников в условиях стрессовой нагрузки можно рассматривать как физиологическую реакцию организма, направленную на выключение овуляции и, реже, менструации, при необходимости

перераспределить ресурсы для обеспечения жизнедеятельности и исключения возможность наступления беременности в неблагоприятных условиях. Очевидная зависимость нарушений менструального цикла от стресса определяет целесообразность восполнения функционального резерва организма. Гипотетически, такая адаптационная поддержка может восстановить регулярный менструальный цикл. Поэтому большинство исследователей склоняются к тому, что лечение стресс-зависимых НМЦ надо начинать с применения негормональных методов [1, 2, 51, 60, 76].

В 2015 году под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было издано руководство по оценке и лечению состояний, связанных со стрессом [15]. Одним из важнейших методов преодоления дезадаптивных реакций, согласно этому руководству, является психообразование, направленное на повышение стресс-устойчивости организма, например, дыхательные упражнения, последовательное расслабление мышц [15]. В продолжение развития этой концепции эксперты ВОЗ представили в 2019 г. доклад «О влиянии арт-программ на состояние здоровья», в котором было подчеркнuto положительное влияния искусства на функциональное состояние организма [18].

Казалось бы, любое переживание, носящее положительные или отрицательный заряд, является стрессовым по сути. Но качественная характеристика эмоции имеет значение для реакции нервной системы. Под влиянием часто повторяющихся отрицательных эмоций [74] формируется так называемое «застойное» возбуждение эмоциогенных структур, которое сначала распространяется на другие отделы мозга и только после этого, как интегрированное возбуждение, охватывает эффекторные вегетативные центры. В основе застойного эмоционального возбуждения лежат по крайней мере два механизма: пролонгированная циркуляция возбуждений по замкнутым лимбическим кругам и изменение химической чувствительности нейронов мозга к нейромедиаторам и нейропептидам [74]. При изучении эффектов положительных эмоций было показано, что они препятствуют возникновению застойного

возбуждения в ЦНС [74]. Следовательно, элиминация застойного возбуждения в ЦНС положительными эмоциями важна с позиции антистрессовой защиты.

С позиций физического восполнения недостающих ресурсов ЦНС нуждается в сбалансированном поступлении макронутриентов и дотации микронутриентов. При острой реакции на стресс (F43.0), согласно Приказу Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», назначается высокобелковая диета. Одновременно ограничивается употребление поваренной соли до 6–8 г/сут, химических и механических раздражителей желудка, желчевыводящих путей [35].

Однако, как демонстрирует одно из базовых исследований в области нутрициологии, проведенное в США в 1984 г. – даже идеально сбалансированный рацион взрослых, рассчитанный на 2500 ккал в день, дефицитен по большинству витаминов примерно на 20% [200]. В период стресса необходимость в микронутриентах возрастает, и недостаточная обеспеченность организма микронутриентами признается одной из основных причин нарушения адаптации. Клинические исследования и их систематизированные обзоры подтверждают правомочность микронутриентной дотации при различных стресс-зависимых нарушениях: использование энергоёмких или влияющих на нейрональные функции биологически активных веществ уменьшает уровень тревоги, увеличивает стрессоустойчивость у женщин с нарушениями ритма менструаций и расстройствами, ассоциированными с регулярным менструальным циклом [42, 76, 180, 228].

Систематизированный анализ 14 исследований [180], проведенный в Австралии в 2017 г. и посвященный влиянию потребления витаминов (моно и поливитаминов) на уровень стресса и тревожности у женщин от 18 до 60 лет, дал следующие результаты. Прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот был связан с уменьшением концентрации кортизола в слюне, снижением уровня стресса и тревоги у женщин с ПМС, при условии исходного отсутствия депрессивных расстройств. В этом же обзоре, равно как и в других публикациях,

отмечено, что применение фармацевтических композиций, содержащих магний и витамин В₆, уменьшало тревогу у женщин с ПМС, а прием витамина С также снижал уровень тревоги [40, 46, 72, 108, 228]. Таким образом, дотацию микронутриентов можно рассматривать, как необходимый компонент терапии стресс-зависимых расстройств.

Витаминотерапия в гинекологической практике часто представлена громоздкими схемами приема, которые снижают приверженность к лечению. Поэтому, с целью повышения удобства применения и комплаенса, более оправданным видится прием витаминно-минеральных комплексов. Более того, согласно концепции «метаболической витаминной сети» [40], превращение поступившего с пищей витамина в свою физиологически или метаболически активную форму происходит при участии ферментов, активность которых зависит от обеспеченности другими витаминами. Например, недостаточность витамина В₂ приводит к снижению активности ферментов, участвующих в превращении витамина В₆ в его активные коферментные формы; в свою очередь недостаток витамина В₆ приводит к нарушению синтеза никотинамидных коферментов – биологически активных форм ниацина (витамина РР). Это означает, что при недостатке одного из витаминов группы В может возникнуть вторичный эндогенный, или сопутствующий, дефицит других витаминов этой группы.

Необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных скелетных и внескелетных функций является достаточная обеспеченность организма витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D. Дефицит витаминов С, В₆, В₂, Е, нарушая метаболизм витамина D, вызывает его функциональную недостаточность [40]. Аналогичные данные можно привести в отношении практически всех витаминов и минералов. Это аргументирует целесообразность приема не отдельных витаминов и (или) минералов, а сочетаний микронутриентов в составе витаминно-минеральных комплексов.

В ряде исследований указано на высокую эффективность негормональной терапии у пациенток с нарушениями менструального цикла [8, 30, 42, 44, 51, 76,

152]. Восстановление ритма менструаций у пациенток с аменореей происходило в 79,2% случаях при сочетанном использовании физиотерапии, витаминных комплексов, растительных препаратов и спиронолактона в циклическом режиме [51]. Результат комплексной терапии с включением растительных комплексов и витаминов превосходил эффективность применения только физиотерапии (восстановление ритма менструаций в 40% наблюдений) или сочетания физиотерапии и спиронолактона (восстановление ритма менструаций в 53,8% наблюдений) [51]. В другом исследовании зафиксирована эффективность препарата пантогематоген F у 57,1% пациенток с аменореей [60].

С другой стороны, результаты применения L-ацетил-карнитина (250 мг/сут) вместе с L-карнитином (500 мг/сут) в течение 12 недель, показали, что, при позитивном влиянии на гормональный статус женщин с аменореей, восстановления ритма менструаций не происходило [141]. Возможными причинами противоречивых результатов исследований могут служить как неоднородность включенных в клинические испытания пациенток, так и разнообразие применяемых схем и режимов негормональных интервенций.

Согласно рекомендациям эндокринологического общества 2017 г. [140], ведение пациенток с гипоталамической аменореей должно предусматривать мультидисциплинарный подход с привлечением гинеколога, психиатра и диетолога. Необходимо помнить о возможности скрытого течения нервно-психических заболеваний у данной категории пациентов [140]. В то же время, затяжная депрессия без терапии вызывает органические изменения мозга, что подтверждается методами нейровизуализации (данные КТ, ПЭТ, МРТ) [23], поэтому требует обязательного лечения.

В терапии депрессии используют психотропные препараты (антидепрессанты), нормализующие нейромедиаторную систему мозга [22, 23]. В первой линии лекарственных средств расположены селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или серотонина и норадреналина (СИОЗСН). СИОЗС особенно интересны в контексте стресс-зависимых психических расстройств, поскольку их применение связано со снижением стресс-

индуцированной гиперактивности ГГН-оси, нормализацией уровня BDNF, улучшением нейропластичности мозга [22, 23], и это своего рода фармакологическое повышение стресс-устойчивости организма весьма уместно у женщин с реактивными нарушениями психики в ответ на стресс.

Психотропная терапия рассматривается и в качестве одного из методов лечения стресс-зависимых нарушений менструального цикла. В литературе представлены данные о высокой эффективности (85%) СИОЗС и СИОЗСН в лечении гипоталамической аменореи [8]. Лекарственные средства данных групп также обладают доказанной эффективностью в отношении терапии ПМС и ПМДР [145, 198].

Антидепрессанты первого ряда из группы СИОЗС (флуокситин, флуоксамин) мы применяли у 9 женщин с сильной и умеренной степенью депрессии. Все 9 пациенток имели нарушение менструального цикла по типу аменореи, и исследование уровней гормонов у них подтвердило наличие функциональной гипоталамической аменореи. Однако, мы не наблюдали улучшение параметров менструального цикла, а именно появления хотя бы одной менструации или её подобия в течение трех месяцев СИОЗС, при том что психический статус пациенток существенно улучшился. Наши данные согласуются с результатами наблюдательного исследования Nillni et al. [202], продолжавшемся в период с 2010 по 2018 гг. и включившем 6867 участниц. По заключению авторов, прием психотропных средств женщинами с депрессивными расстройствами и менструальной дисфункцией не приводил к восстановлению ритма менструаций [202].

Согласно нашим результатам, негормональная терапия была неэффективна у пациенток с аменореей с позиции восстановления ритма менструаций. Однако, все пациентки (n=12) отмечали улучшение общего состояния, снижали по субъективным ощущениям и объективной оценке врача-невролога уровень тревоги и депрессии, улучшали вегетативное обеспечение, качество сна и качества жизни, в целом, но не играли самостоятельной роли в нормализации менструального цикла.

Анализируя литературные данные, мы пришли к выводу, что положительный ответ на негормональную терапию в большей степени свойственен для женщин с олигоменореей, дисменореей и АМК [30, 42, 44, 76]. В нашем исследовании индивидуально подобранные методы повышения адаптационного ресурса организма были эффективны у 17 (20,7%) женщин, из которых у 16 исходно наблюдалась олигоменорея, у одной – АМК. Важно отметить, что в анамнезе у этих пациенток отмечался регулярный менструальный цикл, и наблюдаемый эпизод менструальной дисфункции был первым. Кроме того, оценка уровня психосоциального стресса показала низкое число стрессовых событий за последние 6 месяцев (менее 150 баллов по шкале Холмса-Рея), на основании чего можно сделать вывод о наличии ответа репродуктивной системы на острое стрессовое событие. Сохранение компенсированного психовегетативного статуса у женщин, хорошо ответивших на негормональную терапию, подтверждали низкие уровни РТ и ЛТ, отсутствие депрессии и признаков вегетативной дистонии.

Таким образом, негормональные методы коррекции эффективны в отношении нормализации менструального цикла у женщин, ответивших его нарушением на острый стресс и имеющих достаточный резерв адаптации, позволяющий сохранять вегетативное обеспечение и психический статус в пределах физиологической нормы.

В продолжение исследования 70 пациенткам, у которых эффект от негормональной терапии отсутствовал или был временным/неполным, была назначена персонифицированная гормональная терапия.

Циклическая эстроген-гестагенная гормональная терапия (ЦЭГТ) [140, 142] у женщин с вторичной аменореей направлена на осуществление следующих задач:

- восполнение дефицита женских половых гормонов;
- активизация процессов остеосинтеза;
- предупреждение возможных острых и хронических психологических, персональных и социальных проблем;
- подготовка к деторождению.

В контексте терапии стресс-зависимой гипоталамической аменореи актуальным является предупреждение негативных реакций на длительный эстрогенный дефицит, как ЦНС [38], так и периферических тканей [186, 187]. В отношении действия на периферические ткани длительный дефицит эстрогенов при гипоталамической аменорее определяет независимый риск низкой минеральной плотности кости (МПК). Известно, что у женщин с аменореей отмечаются увеличенные темпы снижения МПК (от 3 до 14% в год), повышающие риск остеопоротических переломов [187]. В ЦНС дефицит эстрогенов приводит к ухудшению регенераторных и пластических процессов, вызывая преждевременное старение мозга и увеличивая риск возникновения нейродегенеративных заболеваний.

Эстрогены улучшают кровообращение в головном мозгу: эстрадиол активизирует продукцию вазодилатирующих факторов, включая NO, и простаглицлин. Помимо прямого эффекта, воздействие эстрогенов на ЦНС опосредуется с помощью активации серотониновой, ацетилхолиновой, норадреналиновой, дофаминовой, ГАМК-ергической и опиоидной нейротрансмиттерных систем [38, 65, 85, 148]. В частности, эстрогены, действуя на холинергическую систему, повышают активность ацетилхолинтрансферазы и, соответственно, усиливают синтез ацетилхолина, который играет большую роль в процессах памяти [85, 148]. Эстрогены также повышают жизнеспособность нейронов, улучшают их трофику, способствуют процессу миелинизации [38, 85]. Трофическое действие эстрогенов обусловлено тем, что они увеличивают эффективность функционирования митохондрий, уменьшают перекисное окисление липидов, т.е. снижают накопление свободных радикалов и стимулируют ангиогенез. Полагают, что способность эстрогенов восстанавливать жизнеспособность и функциональную активность холинергических нейронов основания переднего мозга реализуется за счет активации эстрогеновых рецепторов альфа ($ER\alpha$).

Использование эстрогенов важно не только в связи с предотвращением соматизации функциональных нарушений. Само наличие менструально-подобных

кровотечений снижает уровень стрессовой нагрузки. Более того, ER α экспрессированы на KISS-1-нейронах, и сигнал эстрогенов, передаваемый этим типом рецепторов, приводит к продукции кинесина и, как следствие, секреции ГнРГ [87].

Клинические рекомендации общества эндокринологов содержат указания на целесообразность назначения ЦЭГТ в случаях сохранения аменореи после восстановления положительного энергетического баланса и нормализации массы тела [140], и если разумные попытки изменить пищевое, психологическое поведение и физическую активность не приводят к восстановлению менструации.

Поскольку среди участниц нашего исследования не было пациенток с дефицитом массы тела, назначение ЦЭГТ после неудачи 3-х месячной негормональной терапии и попыток коррекции образа жизни было выполнено в соответствии с данными рекомендациями.

Вариации эстрогенных препаратов, пути и режимы их введения по-разному влияют на систему гемостаза, метаболические процессы и липидный обмен. Для ЦЭГТ используются препараты эстрадиола, однако при пероральном введении эстрадиол в желудочно-кишечном тракте частично превращается в эстрон, в связи с чем необходимо применять более высокие дозы препарата для достижения его терапевтической концентрации [90]. Напротив, трансдермальное введение эстрадиола позволяет снизить его дозу и обеспечить депонирование в подкожно-жировой клетчатке, откуда он постепенно высвобождается в системный кровоток, позволяя создавать более равновесную концентрацию в течение суток, по сравнению с быстро метаболизирующимся перорально принятым эстрадиолом. Исключение эффекта первичного прохождения через печень при трансдермальном приеме также важно с позиций отсутствия активации синтеза протеинов, участвующих в свертывании крови и деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что сводит к минимуму вероятность осложнения терапии [90, 154]. Трансдермальные формы эстрогенов мы использовали для лечения у всех пациенток с аменореей.

Данные о влиянии ЦЭГТ на восстановление ритма менструаций у пациенток с аменореей немногочисленны. В исследовании Falcetti et al. [130] пациентки с функциональной гипоталамической аменореей получали шестимесячную терапию ЦЭГТ, либо КОК с последующим периодом наблюдения в течение 12 месяцев [130]. Восстановление менструального цикла наблюдалось у 74,3% пациенток после приема ЦЭГТ и у 41,7% пациенток после КОК. Однако, менструальный цикл восстановился у 80% пациенток, не получавших гормональную терапию.

В нашем исследовании, эффект гормональной терапии наблюдался у 7 женщин с длительностью аменореи от 3-х до 5-ти месяцев. У 5 пациенток с длительностью аменореи более 5 месяцев возобновления спонтанных менструаций после 12-недельной гормональной терапии за 3 месяца наблюдения не произошло. Этим пациенткам отличала высокая стрессодоступность (свыше 150 баллов по шкале Холмса-Рея), склонность к тревожно-депрессивным реакциям, поведенческая, эмоциональная лабильность и вегетативная дисфункция. Всем пациенткам был назначен повторный 12-недельный курс ЦЭГТ, но дальнейшего наблюдения за ними, ввиду завершения исследования, мы не осуществляли.

Нередкое отсутствие ожидаемого регулирующего эффекта ЦЭГТ на гипоталамическую регуляцию менструального цикла можно объяснить полиморфностью нарушений в ЦНС, глубину и характер которых трудно объективизировать. Но сегодня представляется разумным рекомендовать ЦЭГТ на протяжении 6 месяцев женщинам с длительной, более 5-ти месяцев, аменореей на первом же этапе лечения одновременно с терапией, направленной на восстановление резерва адаптации. Пациенткам с задержками менструаций меньшей продолжительности ЦЭГТ имеет смысл рекомендовать более короткими 3-хмесячными курсами после неудачи 3-хмесячного негормонального лечения.

Очевидно, у таких женщин стресс становится повреждающим фактором, который вызывает прогрессивное угнетение функции яичников, и, как демонстрируют данные литературы [140, 142, 161] и результаты нашего исследования, без применения антистрессорной гормональной терапии возможность нормализации ритма менструации у таких женщин сомнительна.

Женщинам с гипоталамической дисфункцией, АМК или ПМС, нуждающимся в предохранении от беременности, в соответствии с существующими рекомендациями [11, 17, 45, 62] назначалась гормональная контрацепция – комбинированный оральный контрацептив с дроспиреноном (КОК-ДРСП). Преимуществом дроспиренона в составе КОК является его антистрессовый эффект, который связан с конкурентным ингибированием рецептора альдостерона и, соответственно, снижением органоповреждающего действия избыточно активированной РААС [75, 84, 133, 188].

Длительное сохранение активности РААС является одним из компонентов незавершённой стрессовой реакции и несет ответственность за развитие сердечно-сосудистых нарушений [133]. Конечные продукты этой системы проявляют высокую биологическую активность, обуславливая многочисленные патофизиологические последствия их избыточной секреции. Ангиотензин II повышает уровень артериального давления и стимулирует выработку альдостерона, избышек которого считается одним из наиболее «вредоносных» факторов, действующих на сердечно-сосудистую систему [235]. Альдостерон активизирует минералокортикоидные рецепторы в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке натрия и потере калия. Но поскольку рецепторы минералокортикоидов присутствуют не только в дистальных отделах почечных канальцев, а и в сердце, головном мозгу, слюнных железах и кишечнике, избыток альдостерона оказывает множество неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему в дополнение к его действию на водно-солевой обмен [235]. Более того, под влиянием альдостерона плазмы увеличивается концентрация тканевого ангиотензинпревращающего фермента, эндотелина и норадреналина (норэпинефрина), что приводит к запуску повторных порочных циклов с дальнейшим ростом уровня альдостерона.

Конкурентный ингибитор рецепторов минералокортикоидов, прогестин дроспиренон крайне близок по свойствам как к прогестерону – природному антагонисту альдостерона, так и спиронолактону – широко известному калий-

сберегающему диуретическому средству, и потому априори обладает свойствами адаптогена.

Избыточная активность РААС в гинекологической практике хорошо иллюстрируется примером ПМС/ПМДР и возможностями терапии этих состояний с помощью КОК. Достоверное снижение тяжести симптомов ПМДР было отмечено у женщин, принимавших КОК-ДРСП в течение 3 месяцев, по сравнению с группой плацебо-контроля [81].

Комбинированные оральные контрацептивы, как группа препаратов в целом, могут быть отнесены к адаптогенам. У пациенток, принимающих КОК, отмечается четкая тенденция к восстановлению корково-подкорковых соотношений, улучшаются функции холинергических и моноаминергических структур, обеспечивающих нейротрансдукцию [81, 82]. Этот эффект связывают с входящим в состав КОК этинилэстрадиолом, который обладает способностью повышать концентрацию и активность нейромедиатора серотонина в головном мозгу.

Анализ данных, полученных при наблюдении 1105 женщин, показал, что прием КОК улучшает состояние психического здоровья – это выразилось в снижении частоты тревожных расстройств, депрессии, панических расстройств и др. [173]. Мета-анализ четырех проспективных наблюдательных неинтервенционных исследований, в которых участвовали 50 000 женщин, показал, что КОК с хлормадинона ацетатом оказывают анксиолитическое и седативное действие. Предполагают, что эти эффекты связаны со способностью прогестина активировать ГАМК-рецепторы [149].

С другой стороны, существует свидетельства неблагоприятного влияния КОК на ЦНС, которое выражается в нарушениях настроения и признаках вегетативной дисфункции [177]. Lundin et al. [177] обнаружили связь приема КОК с невысоким, но статистически значимым повышением частоты гнева, раздражительности и перепадов настроения между менструациями. Авторы отметили, что нарушения настроения встречались у женщин, которые страдали и от других побочных эффектов КОК. Это стало поводом для проведения дополнительного анализа, и в 2020 г. Lundin et al. опубликовали обновленные

результаты своего двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования [178]. Полученные данные продемонстрировали, что главными предикторами депрессии у пользовательниц КОК служили исходные дистимии. Выводы повторного анализа исследования Lundin et al. [178] пролили свет на вопрос о причинно-следственных связях между приемом КОК и депрессией. Было установлено, что КОК напрямую не приводят к депрессии, однако, опосредованно все же причастны к возникновению психоэмоциональных симптомов: в большинстве случаев тревожность, депрессия на фоне приема КОК усугублялись, а не возникали *de novo*. Более того, дисфорические расстройства могут формироваться по причине особенностей психологического восприятия женщины самого факта приема КОК, а не вследствие фармакологических эффектов эстрогенов или прогестинов в составе препаратов.

В нашем исследовании мы не наблюдали неблагоприятных эффектов использования КОК-ДРСП со стороны ЦНС; не было зафиксировано ни одного случая дистимии или вегетативных расстройств. Мы связываем это со свойствами дроспиренона, который будучи близок как натуральному прогестерону, так и спиронолактону, обладает адаптогенными способностями. Вторым объяснением отсутствия нежелательных реакций на прием КОК может служить позитивное восприятие женщинами их использования, особенно в контексте регулирующих влияний на нарушенный менструальный цикл.

У 9 пациенток с олигоменореей мы применяли прогестагены в режиме условной второй фазы менструального цикла на протяжении 6 месяцев. Нормализация ритма менструаций после отмены прогестагенов наблюдалась у всех пациенток. Наши данные согласуются с результатами проспективных наблюдательных исследований, в которых нормализация ритма менструаций при терапии прогестагенами наблюдалась в 97% случаев [59, 243].

Таким образом, индивидуально подобранная гормональная терапия позволяет добиться устойчивого положительного эффекта в отношении характеристик менструального цикла у большинства женщин со стресс-зависимой менструальной дисфункцией.

Исходя из полученных на этапе наблюдательного исследования данных, можно заключить, что гормональная терапия, направленная на воссоздание регулярного ритма менструаций, и негормональная терапия, имеющая целью восполнение недостающего резерва адаптации, являются двумя необходимыми компонентами лечения женщин, у которых нарушения менструального цикла приобретают характер стойкой или повторяющейся патологии. Наиболее эффективным подходом следует признать комбинированную терапию, включающую гормональные препараты и средства, нормализующие состояние ЦНС. Даже такое тяжелое расстройство, как продолжительная аменорея, потенциально связанная с необратимым повреждением структур головного мозга, имеет шансы спонтанно разрешиться при использовании сочетания психотропных и гормональных препаратов, что в нашем исследовании было отмечено в 58% наблюдений.

Для достижения максимальной эффективности при лечении стресс-индуцированных менструальных расстройств подбор терапии должен быть строго персонифицированным. Обязательной опцией для всех пациентов является модификация образа жизни, исключение или снижение интенсивности экспозиции стрессовых факторов, повышение стресс-устойчивости организма.

Негормональная коррекция, направленная на поддержание адаптационного резерва, эффективна у женщин с нарушением менструального цикла в процессе реализации острой стрессовой реакции – это пациентки с первичным (спорадическим) эпизодом нарушения менструального цикла, длительностью нарушения не более 3 месяцев, не имеющие тревожно-депрессивных расстройств.

Психотропные препараты, эффективные в отношении клинически значимых тревожно-депрессивных расстройств, имеют ограниченный потенциал по нормализации ритма менструации. Мы считаем, что это отражает отсутствие причинно-следственной связи между психическими и репродуктивными стресс-зависимыми нарушениями, возникающими независимо в процессе разворачивания картины дезадаптационного синдрома. Следовательно, оба компонента – тревожно-депрессивные симптомы и нарушения менструального цикла требуют

целенаправленной коррекции, и сочетание психотропной и гормональной терапии в этих ситуациях становится обоснованным выбором.

Аналогично, женщины без клинически значимых психовегетативных расстройств, но имеющие в клинической картине длительные (более 3 месяцев) или повторные эпизоды менструальной дисфункции, должны получать негормональные индивидуально подобранные средства в сочетании с гормональной терапией. Выбор гормональных препаратов определяется, во-первых, характером гипоталамического расстройства (аменорея или дисфункция), во-вторых, репродуктивными планами женщины.

Комплексная диагностика и персонифицированная терапия у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла – это залог успешной коррекции текущего патологического состояния и, вместе с тем, сохранения соматического и репродуктивного здоровья в перспективе.

ВЫВОДЫ

1. В структуре стресс-зависимых НМЦ доминируют олигоменорея (79,3%) и аменорея (14,6%). Нарушения менструального цикла по типу АМК и ПМС встречаются значительно реже, в 3,7% и 2,4% соответственно. Основой большинства нарушений ритма менструаций (84,1%) является гипоталамическая дисфункция. Гипоталамическая стресс-зависимая аменорея наблюдается у 9,8% больных.
2. Пациентки со стресс-зависимыми НМЦ имеют высокую распространенность тревожных расстройств. Сочетание тревожных нарушений с вегетативной дистонией и нарушениями сна (генерализованное тревожное расстройство), было выявлено у 75,6% женщин. Депрессивные расстройства были менее характерны и представлены только у 25,6% женщин с НМЦ, преимущественно в легкой форме. Наибольшая частота и выраженность психовегетативных нарушений наблюдается у больных с нарушениями менструального цикла по типу аменореи.
3. Гормональный профиль больных со стресс-зависимыми НМЦ характеризуется достоверным повышением концентрации кортизола плазмы крови по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$), при снижении соотношений ДГА-С/кортизол ($p=0,01$) и эстрадиол/кортизол ($p<0,001$), что свидетельствует о стойком повышении активности пучковой зоны коры надпочечников. Хронический стресс (высокое число стрессовых событий по шкале Холмса-Рея) у женщин с гипоталамической дисфункцией сопровождается высокой-нормальной (более 350 мМЕ/л) или умеренно повышенной секрецией пролактина ($p=0,006$).
4. Наиболее распространенным стрессором, влияющим на менструальный цикл, были эмоциональные переживания (97,6%), в большинстве случаев (59,7%) сочетающиеся с другими стрессорами (интенсивные физические нагрузки, смена часовых поясов). Характер эндокринного стрессового ответа и клинический тип НМЦ не зависел от особенностей действующего стрессора.
5. Негормональная терапия, направленная на повышение резерва адаптации, имеет положительный эффект в отношении психовегетативного статуса, но приводит к нормализации менструального цикла только в 20,7% случаях.

Предикторами успеха негормональной коррекции являются: первый эпизод нарушения менструального цикла, длительность нарушений, не превышающая 3-х месяцев, отсутствие тяжелых тревожных или депрессивных расстройств.

б. Гормональная терапия на первом этапе лечения, в сочетании со средствами, повышающими резерв адаптации, должна рекомендоваться женщинам с повторными или длительно (более 5 месяцев) персистирующими НМЦ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обращении к гинекологу пациенток с жалобами на НМЦ целесообразно:

1. При опросе выявлять стрессовые факторы, послужившие причиной менструальной дисфункции, и оценивать их характеристики с целью устранения действия стрессоров или, при невозможности устранения, подбора наиболее подходящей для противодействия конкретной стрессовой нагрузке средства повышения адаптационного резерва.
2. Исследование гормональных параметров у пациенток с нарушениями ритма менструаций должно включать анализ на концентрацию в плазме крови ЛГ и ФСГ с определением соотношения между ними, а также пролактина. Оценка уровней других гормонов выполняется по показаниям.
3. Проводить оценку психовегетативного статуса с использованием шкал Бека, Спилбергера-Ханина и опросника вегетативной дисфункции; оценивать нарушения сна и снижения качества жизни с применением анкетирования, облегчающего выполнение данной задачи. При выявлении выраженных тревожных и (или) депрессивных нарушений пациентку следует направлять к неврологу или психиатру для подбора психотропной терапии. Женщинам, не имеющим выраженных отклонений по данным категориям оценки психического статуса, следует рекомендовать обращение к психологу с целью повышения устойчивости к действию стрессовых факторов. Все пациентки с НМЦ стрессового происхождения должны получить рекомендации о модификации образа жизни с устранением, при возможности, стрессовых факторов, соблюдением рационального питания, режима труда и отдыха, сна и бодрствования. В качестве средств, направленных на повышение ресурсов адаптации, пациенткам следует рекомендовать ноотропные лекарственные препараты, нейротропные аминокислоты и витаминно-минеральные (витаминно-растительные) комплексы с добавлением, в индивидуальном порядке, следующих компонентов:
 - пищевые добавки, содержащие 5-гидрокситриптофан – при наличии легких и умеренно выраженных тревожных или депрессивных расстройств;

- мелатонин – при наличии расстройств сна или действии стрессового фактора в виде частой смены часовых поясов;
- экстракт плодов витекса священного – при уровнях пролактина в плазме крови выше 350 мМЕ/л;

Данный комплекс мероприятий можно использовать как самостоятельный метод лечения у больных с первым эпизодом нарушений менструального цикла и длительностью эпизода не более трех месяцев.

4. Гормональные препараты следует применять у пациенток с повторными, или длительно (более 5 месяцев) персистирующими нарушениями менструального цикла. У женщин с гипоталамической аменореей целесообразно использование ЦЭГТ. Выбор препарата при нормогонадотропных расстройствах осуществляется с учетом целей, которые преследует женщина. При необходимости контрацепции предпочтение следует отдавать КОК-ДРСП, если такой цели нет, препаратами выбора являются прогестагены, назначаемые в режиме второй фазы менструального цикла.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аполихина И.А. Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков / Аполихина И.А., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. // *Consilium Medicum*. – 2018. – №20 (6). – С. 60-65
2. Андреева В.О. Опыт применения ВМК Цикловита у молодых женщин с олигоменореей / Андреева В.О. // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – 43. – С. 8-11
3. Агарков В.А. Психологические аспекты патогенеза функциональной аменореи / Агарков В.А., Бронфман С.А., Уварова Е.В // *Психическое здоровье*. – 2012. – №7 (74). – С. 70–8.
4. Абубакиров А.Н. Гинекология /Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Азиев О.В. // Национальное руководство (2-е издание) , 2017. – 51, 94 с.
5. Ахмадеева А.В. Серотонин и половые стероиды в системе нейроэндокринной регуляции функций миндалевидного комплекса мозга / Ахмадеева А.В, Калимуллина Л.Б. // *Успехи физиологических наук*. – 2013. – № 4 (44). – С. 24-34
6. Бабичев В.Н. Нейрогормональная регуляция овариального цикла / Бабичев В.Н. // *Медицина*. – 1984. – С. 20-23
7. Балабан И.В. Особенности патогенеза первичной дисменореи у женщин, перенесших витальный стресс / Балабан И.В. // *Автореф. дисс...канд. мед. наук*. – 2013. – С. 5-7
8. Бронфман С. А. Опыт применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в лечении вторичной нормогонадотропной аменореи / Бронфман С. А., Уварова Е. В., Агарков В. А., Самохвалова К. В. // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии*. – 2010. – № 2. – С.15-17
9. Бабаевский Р.М. Некоторые особенности адаптации сердечно-сосудистой системы к длительному и безопасному пребыванию в невесомости / Бабаевский Р.М., Фунтова И.И., Лучицкая Е.С. // *Проблема физиологической нормы: математическая модель функциональных состояний на основе анализа variability сердечного ритма. Пилотируемые полеты в космос*. – 2019. – №3 (32). – С. 68-77

- 10.Балан В.Е. Предменструальный синдром. Устаревшая проблема? / Балан В.Е., Тихомирова Е.В. // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №23. – С. 24-30
- 11.Балан В.Е. Контроль менструального цикла, эффективность и безопасность микродозированного монофазного комбинированного оральное контрацептива / Балан В.Е., Тихомирова Е.В. // Акушерство и гинекология. – 2017. – №3. – С. 124-129
- 12.Балан В.Е. Опыт применения витаминно-минерального комплекса Цикловита® при лечении нарушений менструального цикла / Балан В.Е., Белая Ю. М. // Гинекология. – 2017. – № 6. – С. 16-18
- 13.Белик С.Н. Влияние спортивной деятельности на репродуктивное здоровье девушек / Белик С.Н., Подгорный И.В. // Сборники конференций НИЦ Социосфера (Прага). – 2014. – №33. – С.103-111
- 14.Вуттке В.Роль Витекса священного в гинекологической эндокринологии / Вуттке В., Зайдлова-Вуттке Д., Ярри Г. // Гинекология. – 2012. – №1. – С. 8–11.
- 15.Всемирная организация здравоохранения. Оценка и лечение состояний, связанных исключительно со стрессом раздел «Руководства mhGAP по принятию мер в отношении психических и неврологических Расстройств». – Женева. – 2015
- 16.Всемирная организация здравоохранения. Европейское руководство по контролю ночного шума. – Женева. – 2014
- 17.Всемирная организация здравоохранения. «Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ», адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции». – 2015
- 18.Всемирная организация здравоохранения Фактические данные о положительном влиянии искусства на здоровье и благополучие. Обзорный анализ. – Хельсинки. – 2019
- 19.Всемирная организация здравоохранения. Руководство: интермиттирующий режим приема менструирующими женщинами препаратов железа и фолиевой кислоты. – Женева. – 2012
- 20.Волель Б.А. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла / Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И. // Consilium Medicum. – 2016. – №18 (6). – С. 8-13

21. Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение / Вознесенская Т.Г. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 2. – С.18-22
22. Вознесенская Т.Г. Особенности депрессивных расстройств и их лечение в неврологической практике / Вознесенская Т.Г. // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 15. – С. 24-29
23. Вейн А.М. Депрессия в неврологической практике / Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. // ООО «Медицинское информационное агентство». – Москва. – 2007. – С. 152-154
24. Вознесенская Т.Г. Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом / Вознесенская Т.Г., Фокина Н.М. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 5. – С. 17-26
25. Воробьева О. В. Вегетативная дистония – что скрывается за диагнозом? / Воробьева О. В. // Трудный пациент. – 2011. – №10 (9). – С. 16-20
26. Воронина Е.О. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин / Воронина Е.О., Тювина Н.А., Балабанова В.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – №10 (2). – С. 45-51
27. Воробьева О.В. Стресс и антистрессовая терапия / Воробьева О.В., Рябоконь И.В. // Лечащий врач. – 2011. – № 5. – С. 85-90
28. Гусакова Е.А. Значение глюкокортикоидов в организации стресс-реакции организма / Гусакова Е.А., Городецкая И.В. // Вестник ВГМУ. – 2020. – № 19 (1). – С. 24-35
29. Громова О.А. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России / Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. // Фарматека. – 2013. – №6 (259). – С. 116–129
30. Громова О. А. Циклическая микронутриентная терапия расстройств менструаций у подростков и молодых женщин / Громова О. А., Уварова Е. В., Лисицына Е. Ю. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – № 2. – С. 27-35

31. Громова О.А. Роль мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины / Громова О.А., Трошин И.Ю., Калачева А.Г. // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – №1 (1). – С. 88–95.
32. Дедов И.И. Эндокринология / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. // Издательство «Медицина» (3-е издание), 2015. – 82-86 с.
33. Дорощенко Е.В. Оптимальный выбор тактики лечения больных с нормо и гипогонадотропной эупролактинемической, эутиреоидной вторичной аменореи / Дорощенко Е.В. // Автореф. дисс...канд. мед. наук. – 2006. – С. 15-17
34. Дерюгина, А. В. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма / Дерюгина, А. В. // Изв. Уфим. науч. центра РАН. – 2015. – № 3. – С. 58-63
35. Дударева В.А. Стресс и питание: синдром хронической усталости и другие ассоциированные со стрессом состояния / Дударева В.А. // Вестник терапевта. – 2018. – № 9 (33). – С. 25-28
36. Дильман В.М. Большие биологические часы / Дильман В.М. // Издательство «Медицина», 1987. – 286 с.
37. Зуйкова Е. Г. Психоэмоциональная устойчивость студентов разных профилей подготовки и их реакция на стресс-факторы / Зуйкова Е. Г., Бушма Т. В., Волкова Л. М. // Бизнес. Образование. Право. – 2019. – № 3 (48). – С. 359–364
38. Иловайская И. А. Влияние эстрогенов на ЦНС / Иловайская И. А., Михайлова Д. С. // Вестник репродукции. – 2008. – №3. – С. 4-7
39. Куприянов Р.В. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь / Куприянов Р.В., Жданов Р.И. // Журнал Высшей нервной деятельности. – 2014. – 64 (1). – С. 21-31
40. Коденцова В.М. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании / Коденцова В.М., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б. // Consilium Medicum. – 2017. – 19(12). – С. 76–83
41. Кузнецова И.В. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств / Кузнецова И.В., Коновалов В.А. // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 12-16

42. Кузнецова И.В. Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла / Кузнецова И.В. // Медицинский совет. – 2019. – №13. – С. 16-27
43. Касимова Л. Н. Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств / Касимова Л. Н., Жилыева Т. В. // Практическая медицина. – 2012. – 2 (57). – С. 13-16
44. Кузнецова И.В. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом / Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Диль В.В // Акушерство и гинекология. – 2015. – №11. – С. 70-77
45. Кузнецова И.В. Персональный подбор гормональной контрацепции / Кузнецова И.В. // Гинекология. – 2017. – № 4. – С. 24-26
46. Копицына У.Е. Сверхнизкий уровень магния в эритроцитах как значимый фактор патогенеза пограничных расстройств / Копицына У.Е., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2015. – №11. – С. 85–96
47. Ледина А.В. Лечение экстрактом *Vitex agnus castus*. Масталгия. / Ледина А.В., Прилепская В.Н. // Доктор.ру. – 2012. – № 1 (69). – С. 13-18
48. Малах О.Н. Некоторые физиологические особенности стресс-реакции при адаптации к физической нагрузке / Малах О.Н. // Современные проблемы естественно-научных исследований. Сборник науч. статей. – 2011. – С. 120
49. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Меерсон Ф.З. // Издательство Медицина. – 1993
50. Микиртумов Б.Е., Нервно-психические нарушения при функциональных расстройствах менструального цикла в пубертатном периоде / Микиртумов Б.Е. // Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – 1997. – С. 27
51. Начетова Т.А. Эффективность негормональной терапии у девочек-подростков с вторичной аменореей / Начетова Т.А. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 3. – С. 44-47
52. Обут Т.А. Андрогензависимая адаптационная реакция организма / Обут Т.А. // Бюл. Сиб. Отд-ния Рос. АМН. – 1994. – № 2. – С. 62-72

53. Обут Т.А. ДГЭА-С, сетчатая зона коры надпочечников и устойчивость к стрессорным воздействиям и патологиям / Обут Т.А. // Бюл. Сиб. Отд-ния Рос. АМН.. – 1998. – С. 18 - 21
54. Петров В.И. Фармакологическая коррекция эмоционального стресса. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / Петров В.И., Судакова К.В., Петрова В. И. // Издательство Волгоград, 1997. – 127-134 с.
55. Паренкова И. А. Нарушения становления репродуктивной системы и качество жизни у девочек-подростков, часто болеющих респираторно-вирусными заболеваниями / Паренкова И. А., Коколина В.Ф. // Детские инфекции. – 2011. – №1. – С. 21-24
56. Пшенникова М.Г. Влияние адаптации к неповреждающим стрессорным воздействиям на устойчивость к острому стрессу у крыс линии Август и популяции Вистар / Пшенникова М.Г. // Патогенез. – 2014. – № 4 (12). – С. 31-34
57. Подзолкова Н.М. Репродуктивное здоровье бортпроводниц / Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. // Монография. – Москва. – 2004. – С. 57
58. Подзолкова Н.М. Влияние современных условий труда на репродуктивную систему врачей ультразвуковой диагностики / Подзолкова Н.М., Пыков М.И // Учебное пособие. – 2006. – С. 17
59. Подзолкова Н.М. Нормализация менструального цикла дидрогестероном / Подзолкова Н.М., Татарчук Т.Ф., Доцанова А.М. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 70-76
60. Погорелая С.П. Психоэмоциональное состояние у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей / Погорелая С.П. // Автореф. дисс...канд. мед. наук. – Томск. – 2005. – С. 16
61. Пугина Е.В. Состояние менструальной функции у девушек-подростков с нарушением вегетативных регуляций / Пугина Е.В., Храмова Е.Е. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 38-40
62. Прилепская В.Н. Контрацептивные и лечебные аспекты современных методов контрацепции (клинические лекции) / Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. // Издательство «Медпресс – информ». – 2006. – С. 16-19

63. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / Пшенникова М.Г. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – №3. – С. 20-26
64. Разыграев А.В. Пути циркадианного контроля продукции гонадотропин-рилизинг гормона / Разыграев А.В., Керкешко Г.О., Арутюнян А.В. // Журнал акуш. и жен. болезни. – 2011. – №2 (60). – 88-98
65. Стеняева Н.Н. Половые стероиды и функции головного мозга / Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Григорьев В.Ю., Куземин А.А // Гинекология. – 2017. – № 19 (2). – С. 9–14
66. Созонова Н.С. Негормональные методы лечения НМЦ в молодом возрасте / Созонова Н.С., Чернова А.Л. // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – № 3 (99). – С. 150-153
67. Смирнов А.В. Характеристика морфологических изменений гиппокампа крыс в результате стрессового воздействия / Смирнов А.В., Тюренков И.Н. // Вестник ВолГМУ. – 2013. – №2 (46). – С. 30-40
68. Сазыкина Е.И. Состояние репродуктивного здоровья женщин спортсменок / Сазыкина Е.И., Айламазян Э.К., Ниаури Д.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – № 2. – С. 33-37
69. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Селье Г. // Издательство МЕДГИЗ. – Москва . – 1980
70. Серов В.Н. Гинекология / Серов В.Н., Кира Е.Ф. // Издательство «Литтерра», 2008. – 506 с.
71. Соколова Е. Б. Эмоциональный стресс: психологические механизмы, клинические проявления, терапия / Соколова Е. Б., Березин Ф.Б. // *Materia Medica*. – 1996. – № 9. – С. 5-25
72. Серов В. Н. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды / Серов В. Н., Торшин И. Ю., Громова О.А. // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 21-27
73. Соснова Е.А. Гиперпролактинемический синдром / Соснова Е.А. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – 4(1). – С. 4-14

- 74.Судаков К.В. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / Судаков К.В. // Издательство «Волгоград». – 1997. – С. 24, 109, 124, 138
- 75.Твердикова М.А. Дроспиренон – надежная контрацепция и неконтрацептивные эффекты / Твердикова М.А., Гависова А.А. // РМЖ. – 2012. – № 1. – С. 1-5
- 76.Уварова Е.В. Роль циклической витаминотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла / Уварова Е.В., Громова О. А., Лисицина Е. Ю. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 5 (58). – С. 10-14
- 77.Уварова Е. В. Механизмы влияния прогестерона и его производных на центральную нервную систему / Уварова Е. В., Хащенко Е.П. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 5 (58). – С. 22-26
- 78.Уварова Е.В. Сочетание предменструального синдрома и дисменореи у молодых женщин: особенности ведения / Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Юсубова В.Р. // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 16 (7). – С. 24–28
- 79.Уварова Е. В. Характеристика гендерной идентичности и психоэмоционального статуса у девочек-подростков с расстройствами менструаций / Уварова Е. В., Хащенко Е.П., Баранова А.В. // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. – 2014. – № 46. – С. 9-13
- 80.Уварова Е. В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор) / Уварова Е. В., Борисенко М. Ю. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 4 (69). – С. 26-30
81. Унанян А.Л. Предменструальный синдром: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика и лечение / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кузенкова Н.Н. // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. - № 2 (1). – С. 34-38
- 82.Унанян А.Л. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: преимущества и риски применения / Унанян А.Л., Никонец А.Д., Аминова Л.Н. // Гинекология. – 2017. – № 19 (2). – С. 69–74
- 83.Хананашвили Я.Н. Психогенный стресс: теория, эксперимент, практика / Хананашвили Я.Н. // Вестник РАМН. – 1998. – № 8. – С. 13-15

84. Хачатурян А. Р. Эффективность и безопасность применения дроспиренонсодержащего микродозированного комбинированного орального контрацептива при стартовой контрацепции / Хачатурян А. Р., Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И. // Гинекология. – 2018. – № 2. – С. 15-19
85. Ходырев Г.Н. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга / Ходырев Г.Н., Циркин В.И. // Вестник ННГУ. – 2012. – С. 2-3
86. Чернуха Г.Е. Особенности метаболического и пищевого статуса пациенток с функциональной гипоталамической аменореей / Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Москвичева Ю.Б., Табеева Г.И. // Гинекология. – 2017. – № 19 (2). – С. 15–18
87. Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Гусев Д. В., Шмаков Р. Г. Кисспептин и репродуктивная система / Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Гусев Д. В., Шмаков Р. Г. // Доктор.Ру. – 2017. – 3 (132). – С. 73–78
88. Чернуха Г.Е. Современные принципы терапии функциональной гипоталамической аменореи / Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И. // Акушерство и гинекология. – 2018. – №6. – С. 11-17
89. Шепелькевич А.П. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению / Шепелькевич А.П., Мантачик М.В., Дыдышко Ю.В. // Лечебное дело. – 2018. – 4 (62). – С. 58-65
90. Ших Е. В. Сравнительные клинко-фармакологические аспекты применения пероральных и трансдермальных форм эстрогенов / Ших Е. В. // Акушерство и гинекология. – 2016. – 1 (11). – С. 43-46
91. Юматов Е.А. Взаимосвязь эмоционального стресса и сна / Юматов Е.А., Глазачев О.С., Быкова Е.В. // Вестник Международной академии наук. – 2016. – 1. – С. 5-14
92. Arends J.C., Restoration of menses with nonpharmacologic therapy in college athletes with menstrual disturbances: a 5-year retrospective study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012; 22: 98-108
93. Arslan S., Akdevelioplü Y. The relationship between female reproductive functions and vitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.* 2018; 13: 1–6.

94. Aten R.F., Kolodecik T.R., Behrman H.R. Ovarian vitamin E accumulation: evidence for a role of lipoproteins. *Endocrinology*. 1994; 135 (2): 533–539.
95. Allaway HC, Southmayd EA, De Souza MJ. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 25 (2): 91–119
96. Aiba Y, Sudo N, Chida Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-275. [https://doi.org/ 10.1113/ jphysiol.2004.063388](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388).
97. Bomba M, Corbetta F, Bonini L et al. Psychopathological traits of adolescents with functional hypothalamic amenorrhea: a comparison with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2013; 19: 41–8
98. Berz K, McCambridge T. Amenorrhea in the Female Athlete: What to do and When to worry. *Pediatr Ann* 2016; 45(3): 97–102
99. Berga SL, Louck TL Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y AcadSci* 2006;1092:114-29
100. Berga SL, Loucks TL. Stress and reproductive function. *Fem Patient* 2009; 34: 13–16.
101. Brundu B, Loucks TL, Adler LJ, Cameron JL, Berga SL. Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4):1561-1565.
102. Butera PC. Estradiol and the control of food intake. *Physiol Behav* 2010; 99: 175–80.
103. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2017; 95: 9–18
104. Caumo W, Hidalgo MP, Souza A, et al. Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *J Pain Res*. 2019; 12: 545–556
105. Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behav Brain Funct* 2012; 8: 61. DOI: 10.1186/1744-9081-8-61

106. Committee Opinion No. 651 Summary: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol.* 2015;126 (6):1328
107. Caronia L.M. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2011; 364 (3): 215-225
108. Crha I., Hrubá D., Ventruba P. et al. Ascorbic acid and infertility treatment. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2003; 11 (2): 63–67
109. Cheikn Ismail Li Energy and nutrient intakes during different phases of the menstrual cycle in females in the United Arab Emirates. *Ann. Nutr. Metab.* 2009; 54 (2): 124-128
110. Carlson LJ, Shaw ND. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019; 32(3):249-253.
111. Czyzyk A, Meczekalski B, Genazzani AD. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(9): 690–695.
112. Comai S. Serum levels of tryptophan, 5-hydroxytryptophan and serotonin in patients affected with different forms of amenorrhea. *Int J Tryptophan Res.* 2010; 3: 69-75
113. Colzato LS, Boonstra E, de Kleijn R Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior. *Front Psychol.* 2015;6:1520
114. Chou S.H. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 : 6585–6590
115. Caetano L, Anastasiadou N, Karasu T, Lashen H. Functional hypothalamic amenorrhoea: leptin treatment, dietary intervention and counselling as alternatives to traditional practice - systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:131–137
116. Cathi E. Dennehy, Pharm D. The Use of Herbs and Dietary Supplements in Gynecology: An Evidence-Based Review Posted: 02/05/2007 *J. Midwifery Womens Health.* 2006; 51 (6): 402–409.
117. Channa N. Jayasena, Ali Abbara, Johannes D. Veldhuis et al. Increasing LH Pulsatility in Women With Hypothalamic Amenorrhoea Using Intravenous Infusion of Kisspeptin-54 *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): E953–E961

118. Dome P, Tombor L, Lazary J et al. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of depressive disorder: a review. *Brain Res Bull.* 2019; 146: 51-78
119. De Souza M.J. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod.* 2009; 25: 491–503
120. De Souza MJ. Menstrual disturbances in athletes: a focus on luteal phase defects. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(9):1553-1563
121. De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, et al. Age at Menarche and Menstrual Abnormalities in Adolescence: Does it Matter? The Evidence from a Large Survey among Italian Secondary Schoolgirls. *Indian J Pediatr.* 2019;86 (1):34-41
122. Dundon, C. M., Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertility and Sterility.* 2010; 94 (6):2239- 2243.
123. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep.* 2014;37:1295–1304
124. De Bond J.A., Smith J.T., Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction.* 2014; 147 (3): 53-63
125. Di Blasio A, Izzicupo P, Di Baldassarre A et al. Walking training and cortisol to DHEA-S ratio in postmenopause: An intervention study *Women Health.* 2017; 22: 1-16
126. Deneff C. Paracrinicity: The story of 30 years of cellular pituitary. *Journal of Neuroendocrin*, 2008, Vol. 20, P. 1 – 70
127. Fazuma K, Zhou Q, Niwa M, Kubo KY. Association between Mastication, the Hippocampus, and the HPA Axis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1687.
128. Frisch R.E., McArthur J.W., Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science.* 1974; 185: 949–951
129. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): 812–24

130. Falsetti L., Gambera A., Barbetti L., Specchia C. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2): 500-5
131. Gunn BG, Brown AR, Lambert JJ, Belelli D. Neurosteroids and GABA receptors interactions: a focus on stress. *Front Neurosci.* 2011;131 (5)
132. Ghoch M., Calugi S., Chignola E., Bazzani P.V., Dalle Grave R. Body fat and menstrual resumption in adult females with anorexia nervosa: a 1-year longitudinal study. *J Hum Nutr.* 2016; 29 (5): 662-666
133. Giribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(11): 912–915
134. Gallinelli A, Matteo M.L., Volpe A., Facchinetti F. Autonomic and neuroendocrine responses to stress in patients with functional hypothalamic secondary amenorrhea. *Fertil. Steril.* 2000; 73 (4): 812
135. Goodman RL, Coolen LM, Lehman MN. A role for neurokinin B in pulsatile GnRH secretion in the ewe. *Neuroendocrinology* 2014; 9 (1): 18–32. DOI: 10.1159/000355285
136. Goel N, Workman JL, Lee TT et al. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol* 2014; 4 (3): 1121–55. DOI: 10.1002/cphy.c130054
137. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2010; 363 (4): 365–371
138. Guarnaccia M.M., Takami M., Jones E.E. et al. Luteinizing hormone depletes ascorbic acid in preovulatory follicles. *Fertil. Steril.* 2000; 74 (5): 959–963
139. Green L.J., O’Brien P.M.S., Panay N. Management of premenstrual syndrome on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.. *BJOG.* 2017; 124: 73–105
140. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(5): 1413–1439

141. Genazzani AD, Despini G, Czyzyk A, et al. Modulatory effects of l-carnitine plus l-acetyl-carnitine on neuroendocrine control of hypothalamic functions in functional hypothalamic amenorrhea (FHA). *Gynecol Endocrinol.* 2017; 33(12): 963–967
142. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S et al. Hypothalamic amenorrhea: From diagnosis to therapeutical approach. *Annales d'Endocrinologie* 2010; 71: 163–169
143. Genazzani AD. Short-term estriol administration modulates hypothalamo-pituitary function in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA). *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32 (3): 253-257
144. Grattan David R. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis *J Endocrinol.* 2015; 226(2): T101–T122
145. Halbreich U. Selective serotonin reuptake inhibitors and initial oral contraceptives for treatment of PMDD: effective but not enough. *CNS Spectr.* 2008; 13:293 – 300
146. Heck AL, Crestani CC, Fernández-Guasti A. Neuropeptide and steroid hormone mediators of neuroendocrine regulation. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(10):12599
147. Herde MK, Iremonger KJ, Constantin S, Herbison AE. GnRH neurons elaborate a long-range projection with shared axonal and dendritic functions. *J Neurosci* 2013; 33 (31): 12689–97. DOI: 10.1523/JNEU-ROSCI.0579-13.2013
148. Heberden C. Sex steroids and neurogenesis. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 141: 56-62
149. Huber J.C., Heskamp M.L., Schramm G.A. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin. Drug. Investig.* 2008; 28 (12): 783–791
150. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res.* 1967; 11(2): 213–218
151. Hermanussen M, Lehmann A, Scheffler C. Psychosocial pressure and menarche: a review of historic evidence for social amenorrhea. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(4):237-241
152. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline, 2018

153. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PM et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Women's Mental Health*. 2016; 19 (6): 953–958
154. Ichikawa A, Sumino H, Ogawa T, Ichikawa S, Nitta K. Effects of long-term transdermal hormone replacement therapy on the renin-angiotensin- aldosterone system, plasma bradykinin levels and blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int*. 2008;8(4):259-264
155. Kitamura M., Takeda T., Koga S. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. *Arch. Women's Ment. Health*. 2012; 15 (2): 131–133
156. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017; 89:69-85
157. Komada Y, Ikeda Y, Sato M, Kami A, Masuda C, Shibata S. Social jetlag and menstrual symptoms among female university students. *Chronobiol Int*. 2019;36(2):258-264.
158. Katagiri F., Kotani M., The relationship between circulating kisspeptin and sexual hormones levels in healthy females. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 13 (3): 663-666
159. Kayhan F, Alptekin H, Kayhan A. Eur Mood and anxiety disorders in patients with abnormal uterine bleeding *J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 ;199:192-7
160. Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Endert E, Buijs RM, Fliers E. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 349: 20–29
161. Kafeel Huda, Ramsha Rukh. Prevalence and factors of amenorrhea. *Int J Pharm*. 2014; 4 (1): 16-21
162. Kollipaka R, Arounassalame B, Lakshminarayanan S. Does psychosocial stress influence menstrual abnormalities in medical students? *J Obstet Gynaecol*. 2013;33:489–493

163. Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Research* 2009; 1293: 61–75
164. Karla Christo, Jennalee Cord, Nara Mendes et al. Acylated ghrelin and leptin in adolescent athletes with amenorrhea, eumenorrheic athletes and controls: a cross-sectional study *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008. 69(4): 628–633
165. Klump KL, Keel PK, Racine SE et al. The interactive effects of estrogen and progesterone on changes in emotional eating across the menstrual cycle. *J Abnorm Psychol* 2013; 122: 131–7
166. Laura Al-Dakheel Winkler, *Body Composition and Menstrual Status in Adults With a History of Anorexia Nervosa—At What Fat Percentage is the Menstrual Cycle Restored?* *Int J Eat Disord*. 2016
167. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
168. Labombarda F, Garcia-Ovejero D. Give progesterone a chance. *Neural Regen Res* 2014; 9 (15): 1422-4. DOI: 10.4103/1673-5374.139456
169. Liu X, Chen H, Liu ZZ et al. Early Menarche and Menstrual Problems Are Associated with Sleep Disturbance in a Large Sample of Chinese Adolescent Girls. *Sleep*. 2017 Sep 1; 40 (9)
170. Liu W, Ge T, Leng Y et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity* 2017. Art. ID 6871089, 11 <https://DOI.org/10.1155/2017/6871089>
171. Lavinia E. New protocol of clomiphene citrate treatment in women with hypothalamic amenorrhea. *Gynecological Endocrinology*. 2007; 23(6):343–346
172. Lagowska K., Kapczuk K., Friebe Z. Effects of dietary intervention in young female athletes with menstrual disorders. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014; 11: 21-25
173. Lopez L.M., Kaptein A.A. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009; CD 006586
174. Lesperance F., Frasure-Smith N., St-Andre E. et al. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010

175. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N et al. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*, 2014; 127:109–135
176. Laughlin G.A., Dominguez C.E., Yen S.S.C. Nutritional and Endocrine- Metabolic Aberrations in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 83 (1): 131-139
177. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 76: 135–43
178. Lundin C., Scheuringer A., Derntl B. et al. Use of an estradiol-based combined oral contraceptives has no influence on attentional bias or depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;113:104544
179. McEwen BS, Gray JD, Nasca C. Recognizing resilience: learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiology of Stress*, 2014, 1: 1-11
180. McCabe D. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 2017
181. McKean J, Naug H, Nikbakht E, et al. Probiotics and subclinical psychological symptoms in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. 2017;23(4):249-258
182. Minambres I, Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018;21: pii: S0261–5614(18) 31176–2. DOI:10.1016/j.clnu.2018.06.957
183. Mediskou P. The renin-angiotensin-aldosterone axis in patients with nontumoral [corrected] hyperprolactinemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2011; 74 (3): 306–311
184. Michael Lutter. Emerging Treatments in Eating Disorders. *Neurotherapeutics*. 2017 ;14 (3): 614–622
185. Mani SK, Anselmo-Franci J, Lara H, et al. Neuroendocrine regulation and homeostasis. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(9):555–556

186. Meczekalski B, Katulski K Functional Hypothalamic Amenorrhea and its influence on womens health. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:1049-56
187. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A.R., Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol. Endocr.* 2010; 26 (9): 652-657.
188. Machado R.B., Giribela A.G. et al. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits. *Womens Health (LondEngl)*. 2011; 7 (1): 19 – 30
189. Mumford S.L., Chavarro J.E., Zhang C. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *American journal of clinical nutrition*. 2016; 103 (3): 868–877
190. Mountjoy M. The IOC consensus statement: beyond the female athlete triad – Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med*. 2014; 48 (7): 491-497
191. Maimoun L, Paris F, Coste O, Sultan C. Intensive training and menstrual disorders in young female: Impact on bone mass. *Gynecol Obstet Fertil* 2016; 44 (11): 659–63
192. Michopoulos V, Mancini F, Berga SL et al. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2013 ; 99(7) : 2084-2091
193. Mang W, Jang KH, Lim HM, Ahn JS, Park WJ. The menstrual cycle associated with insomnia in newly employed nurses performing shift work: a 12-month follow-up study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2019;92(2):227-235. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1371-y>
194. Mukai T, Kishi T, Matsuda Y et al. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2014;1 :55-63
195. Marie Eve Sophie Gibson, Nathalie Fleming, Caroline Zuijdwijk Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 ;12 (1): 18–27
196. Manieri C., et al., Naltrexone must not be considered a real therapy in functional hypothalamic amenorrhea. The results of a double blind controlled study. *Panminerva Med*. 1993; 35 (4): 214-217

197. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF, Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(1):125–129.
198. Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. Issue 6
199. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1743-1750.
200. Mareschi JP, Cousin F, de la Villeon B, Brubacher GB Caloric value of food and coverage of the recommended nutritional intake of vitamins in the adult human. Principle foods containing vitamins. *Ann Nutr Metab.* 1984;28(1):11-23
201. Nestor C.C., Kelly M.J. Cross-talk between reproduction and energy homeostasis: central impact of estrogens, leptin and kisspeptin signaling. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 17 (3): 109-128
202. Nillni YI, Wesselink AK, Hatch EE, et al. Mental health, psychotropic medication use, and menstrual cycle characteristics. *Clin Epidemiol.* 2018;10:1073–1082
203. Nakamura K., Kodaka M., El-Mehasseb I.M. Further structural analysis of GnRH complexes with metal ions. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005; 26 (3):247–252.
204. Nirbaglou M, Katz J, de Souza RJ et al. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2016;36(9):889-898
205. Ok G., Ahn J., Lee W. Association between irregular menstrual cycles and occupational characteristics among female workers in Korea. *Maturitas.* 2019: 129; 62-67
206. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019 doi: 10.1089/jwh.2019.7770
207. Opendak M, Briones BA, Gould E. Social behavior, hormones and adult neurogenesis. *Front Neuroendocrinol* 2015; 38 (4): 645-665

208. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*.2017;20 (5):476–494
209. Owens SA, Eisenlohr-Moul T. Suicide Risk and the Menstrual Cycle: a Review of Candidate RDoC Mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2018; 20(11):106.
210. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 2012; 92 (3): 1235–316
211. Patricia J. Sollars, Gary E. Pickard. The neurobiology of circadian rhythms. *Psychiatr Clin North Am*. 2015; 38 (4): 645–665
212. Podfigurna – Stopa A, Pludowski P. Skeletal status and body composition in young women with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (4) : 299-304
213. Pasquier J. Molecular evolution of GPCRs: Kisspeptin/kisspeptin receptors. *J Mol Endocrinol*. 2014; 152 (3): 101-117
214. Pankov Y.A., Kisspeptin and Leptin in the Regulation of Fertility. *Molecular Biology*. 2015; 49 (5): 631–637
215. Pauli S.A., Berga S.L. Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2010; 1205: 33–38
216. Rossetti MF, Cambiasso MJ, Holschbach MA, Cabrera R. Oestrogens and Progestagens: Synthesis and Action in the Brain. *J Neuroendocrinol* 2016; 28 (7). DOI: 10.1111/jne.12402
217. Roa J., Herbison A.E. Direct regulation of GnRH neuron excitability by arcuate nucleus POMC and NPY neuron neuropeptides in female mice. *Endocrinology*. 2012; 153 (11): 5587–5599
218. Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 397 (1–2): 4–14. DOI: 10.1016/j.mce.2014.09.027
219. Reddy DS, Estes WA. Clinical Potential of Neurosteroids for CNS Disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37 (7): 543-61

220. Reddy DS. Neurosteroids: Endogenous Role in the Human Brain and Therapeutic Potentials. *Prog Brain Res* 2010; 186: 113–37. DOI: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7
221. Robert. J. Norman , Helena J. Teede, Marie L. Misso et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 ; 110(3): 364–379.
222. Raglan G.B., Schmidt L.A., Schulkin Jay. The role of glucocorticoids and corticotropin-releasing hormone regulation on anxiety symptoms and response to treatment. *Endocr Connect*. 2017; 6(2): 1–7
223. Palm-Fischbacher S, Ehlert J. Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2014; 2 (35): 42–50].
224. Rafique N., Al-Sheikh Mona H. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saud Med J*. 2018; 39(1): 67–73
225. Rasmusson AM, Marx CE, Pineles SL, et al. Neuroactive steroids and PTSD treatment. *Neurosci Lett*. 2017; 649:156–163
226. Remorgida V. Naltrexone in functional hypothalamic amenorrhea and in the normal luteal phase. *Obstet Gynecol*. 1990; 76 (6) : 1115
227. Sahin N, Kasap B, Kirli U et al. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reprod Health*. 2018 ;15(1):13
228. Stough Con, Simpson Tamara, Lomas Justine et al. Reducing occupational stress with a B-vitamin focussed intervention: a randomized clinical trial: study protocol. *Nutr J*. 2014; 13 : 122-127
229. Sieghart W. Allosteric modulation of GABA receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 2015; 72: 53-96
230. Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in functional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36(10): 812-815

231. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 66–81
232. San Takakura, Arimura C, Nozaki T. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2010. Vol. 15, P. 226–233.
233. Sylvie Tordjman, Sylvie Chokron, Richard Delorme. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits *Neuropharmacol.* 2017;15 (3): 434–443
234. Starka L, Duskova M. Functional hypothalamic amenorrhea. *Vnitr Lek* 2015; 61(10): 882–885
235. S. Murakami, E. Takimoto-Ohnishi. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci.* 2019 Jul;69(4):581-587. doi: 10.1007/s12576-019-00679-4. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028527.
236. Sominsky L, Hodgson DM, McLaughlin EA, Smith R, Wall HM, Spencer SJ. Linking Stress and Infertility: A Novel Role for Ghrelin. *Endocr Rev.* 2017;38(5):432-467.
237. Schumacher M, Mattern C, Ghomari A et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanalone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol* 2014; 113: 6-39
238. Takahashi M, Tahara Y, Tsubosaka M, et al. Chronotype and social jetlag influence human circadian clock gene expression. *Sci Rep.* 2018;8(1):10152
239. Toufexis D., Rivarola M., Hernan L. et al. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol.* 2014; 26(9): 573–586
240. Tschugguel W, Berga SL. Treatment of functional hypothalamic amenorrhea with hypnotherapy. *Fertil Steril.* 2003;80 (4):982–985.
241. Tranoulis A, Laios A, Pampanos A. et al. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;109(4):708-719
242. Tinahones F.J. Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2005; 10: 52–55.

243. Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(8): 667-71
244. Twigt J.M., Hammiche F., Sinclair K.D. et al. Preconception folic acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 ; 96 (2) : E322–E329.
245. Tamura H, Takasaki A, Taketani T et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J* 2013; 60 (1): 1–13.
246. Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013; 79(7): 562–575.
247. Wronka I, Teul I, Marchewka J. The influence of age at menarche on the prevalence of disorders of the menstrual cycle among healthy university students. *Ann Acad Med Stetin.* 2013;59(2):94-98
248. Wang Y., Gu F., Deng M., Guo L., Lu C., Zhou C., Chen S., Xu Y. Rotating shift work and menstrual characteristics in a cohort of Chinese nurses. *BMC Womens Health.* 2016
249. Wang L, Wang X, Wang W, et al. Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study. *Occup Environ Med.* 2004
250. Walsh S., O'Brien P., Backstrom T. et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder *Archives of Women's Mental Health* December 2016, 19 (6): 953–958
251. Wright DW, Yeatts SD. Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2014; 371 (26): 2457-66
252. Welt C.K., Chan J.L., Bullen J. et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *New Engl. J. Medic.* 2004; 351:987-997
253. Wang H, Wang Y. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J.* 2016;129(19):2373-2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>

254. Woosley JA, Lichstein KL. Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep. *Behav Med.* 2014;40(1):14-21
255. Walton JC, Weil ZM, Nelson RJ. Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. *Front Neuroendocrinol.* 2011; 32(3): 303–319
256. WHO. *Environmental Noise Guidelines for the European Region.* 2018: Copenhagen
257. Wright KD, Hickman R, Laudenslager ML. Hair Cortisol Analysis: A Promising Biomarker of HPA Activation in Older Adults. *Gerontologist.* 2015;55 (1) :S140–S145.
258. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y, Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol.* 2009; 28(3):129-36
259. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017;16:1057–1072
260. Jayasena C.N. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (11): 4315-4323
261. Yen S.C., B. Jaffe *Reproductive Endocrinology*, 7 Edition, 2014: 82, 134, 201

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Шкала жизненных событий Холмса-Рея

1. Смерть супруга (супруги)
2. Развод
3. Разъезд супругов (без оформления развода)
4. Тюремное заключение
5. Смерть близкого члена семьи
6. Травма или болезнь.
7. Женитьба.
8. Увольнение с работы
9. Примирение супругов.
10. Уход на пенсию.
11. Изменение состояние здоровья члена семьи.
12. Беременность.
13. Сексуальные проблемы.
14. Появление нового члена семьи.
15. Реорганизация на работе.
16. Изменение финансового положения.
17. Смерть близкого друга.
18. Изменение профессиональной ориентации.
19. Усиление конфликтности отношений с супругом.
20. Ссуда или заем на крупную сумму.
21. Окончание срока выплаты ссуды или займа
22. Изменения должности.
23. Сын или дочь покидают семью
24. Трудности в отношениях с родственниками супруга.
25. Выдающее личностное достижение.
26. Супруг поступает работать или бросает работать.
27. Начало или завершение учебы в учебном заведении.

28. Серьезные изменения в условиях жизни.
29. Отказ от каких – то индивидуальных привычек.
30. Проблемы с начальством.
31. Изменение условий или часов работы.
32. Изменения места жительства.
33. Смена места обучения.
34. Изменение привычек связанных с поведением досуга или отпуском.
35. Изменение привычек связанных с вероисповеданием.
36. Изменение социальных привычек.
37. Ссуда или заем для покупки менее крупных вещей (машины, телевизора)
38. Изменение привычек, связанных со сном.
39. Изменение числа живущих вместе членов семьи
40. Отпуск.
41. Новогодние праздники
42. Незначительное нарушение закона.
43. Изменение привычек связанных с питанием

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Шкала Бэка

1. 0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным
1 Я расстроен
2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться
3 Я настолько расстроен, что не могу от этого отключиться
2. 0 Я не тревожусь о своем будущем
1 Я чувствую, что озадачен будущим
2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем
3 Мое будущее безнадежно, и ничего не может измениться к лучшему
3. 0 Я не чувствую себя неудачником
1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди
2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь я вижу очень много неудач
3 Я чувствую, что как личность я полный неудачник
4. 0 Я получаю столько же удовольствия от жизни как и раньше
1 Я не получаю от жизни столько же удовольствия как и раньше
2 Я больше не получаю удовольствия ни от чего
3 Я полностью не удовлетворен жизнью и мне все надоело
5. 0 Я не чувствую себя в чем либо виноватым
1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым
2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым
3 Я полностью испытываю чувство вины
6. 0 Я не чувствую, что могу быть наказан за что либо
1 Я чувствую, что могу быть наказан
2 Я ожидаю, что могу быть наказанным
3 Я чувствую себя уже наказанным
7. 0 Я не разочаровался в себе
1 Я разочаровался в себе
2 Я себе противен
3 Я ненавижу себя
8. 0 Я знаю, что я не хуже других
1 Я критикую себя за ошибки и слабости
2 Я все время обвиняю себя за свои поступки
3 Я виню себя во всем плохом, что происходит

9. 0 Я никогда не думал покончить с собой
- 1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять
 - 2 Я хотел бы покончить с собой
 - 3 Я бы убил себя если бы представился случай
- 10.0 Я плачу не больше, чем обычно
- 1 Сейчас я плачу чаще, чем обычно
 - 2 Теперь я все время плачу
 - 3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется
- 11.0 Сейчас я раздражителен, не больше, чем раньше
- 1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше
 - 2 Теперь я постоянно чувствую себя раздраженным
 - 3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали
- 12.0 Я не утратил интереса к другим людям
- 1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше
 - 2 Я почти потерял интерес к другим людям
 - 3 Я полностью утратил интерес к другим людям
- 13.0 Я также легко принимаю решения, как и раньше
- 1 Я чаще, чем раньше откладываю принятие решений
 - 2 Мне труднее принимать решения, чем раньше
 - 3 Я больше не могу принимать решения
- 14.0 Я не чувствую, что выгляжу хуже чем обычно
- 1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным
 - 2 Я знаю, что в моей внешности произошли изменения делающие меня непривлекательным
 - 3 Я знаю, что выгляжу безобразным
- 15.0 Я могу работать также хорошо, как и раньше
- 1 Мне необходимо сделать усилие прежде чем начать что – либо делать
 - 2 Я с трудом заставляю сделать себя что – либо
 - 3 Я совсем не могу выполнить никакую работу
- 16.0 Я сплю также хорошо, как и раньше
- 1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше
 - 2 Я просыпаюсь на 1 – 2 часа раньше, чем обычно и мне трудно заснуть опять
 - 3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше, чем обычно и больше не могу уснуть
- 17.0 Я устаю не больше, чем обычно
- 1 Теперь я устаю быстрее, чем обычно

- 2 Я устаю, почти от всего, что делаю
- 3 Я не могу ничего делать из – за усталости

18.0 Мой аппетит не хуже, чем раньше

- 1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше
- 3 У меня вообще больше нет аппетита

19.0 В последнее время я не похудел и потеря в весе была незначительной

- 1 Я потерял более 3 килограммов (в последнее время)
- 2 Я потерял более пяти килограммов
- 3 Я потерял более семи килограммов

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше : да или нет (отметить крестиком)

20.0 В последнее время я не заметил изменения своего интереса к сексу

- 1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше
- 2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше
- 3 Я полностью утратил сексуальный интерес

21.0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем раньше

- 1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья такие как, боли, расстройства желудка, запоры и др.
- 2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием и мне трудно думать о чем –нибудь другом
- 3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Опросник «Качества жизни»

1. Опишите свою физическую активность:

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Нормально, как всегда	Незначит. ограничено	Довольно огранич.	В средней степени огранич.	Значительно огранич.	Полностью ограничено

2. Когда я оцениваю свою текущую жизненную ситуацию, я:

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Полностью удовлетворе н	Слегка неудовлетворе н	Отчасти неудовлетво рен	Скорее неудовл., чем удовл.	Очень неудовл.	Совсем неудовл.

3. Мое мнение о себе (оценка):

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Высокое	Слегка снижено	Отчасти снижено	Достаточно низко	В значит. степени упало	Совсем низкое

4. С тех пор, как начались мои проблемы со здоровьем, я:

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Не стал более нервным	Стал несколько раздражител ьным	Стал достаточно нервн. или тревожным	Стал очень тревожным	Стал крайне тревожным и нервозным	Полность ю потерял контроль над собой

5. В целом я вижу свое будущее:

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Радужным и полным хороших событий	Хорошим	Нейтральным	Довольно сложным	Мрачным и унылым	Полностью безнадежным

6. С тех пор, как начались мои проблемы со здоровьем, мое настроение:

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Не изменилось	Я чувствую грусть несколько чаще	Более часто я ощущаю подавленность	Большую часть времени я подавлен и депрессивен	Я серьезно депрессивен	Я настолько подавлен, что это пугает меня

7. С тех пор, как начались мои проблемы со здоровьем, отношения между мной и моим супругом:

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Такие же хорошие, как и раньше	Мы общаемся несколько реже или более холодно	До некоторой степени мы отдалились друг от друга	Явно испортились	Очень редко нам удается находить взаимопонимание	Мы живем в совсем разных местах

8. С момента появления моих проблем со здоровьем, мои социальные контакты (общение с друзьями, родственниками):

0 10	20 30	40 50	60 70	80 90	100
Не изменились	Стали не так часты	Стали более редкими	Стали значительно более редкими	Я редко встречаюсь с кем-либо	Я полностью избегаю контактов

9. Мое самочувствие:

Обаллов	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 б.
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-------

Очень плохо

Отличное

ПРИЛОЖЕНИЕ 4
Шкала Спилбергера - Ханина

Номер	Суждение	Ответы			
		нет, это не так	пожалуй, так	верно	совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден, и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Номер	Суждение	162			
		Ответы			
		никогда	почти никогда	часто	почти всегда
21	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
22	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
23	Я легко могу расстроиться	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
25	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
26	Я чувствую прилив сил, желание работать	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я все принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Я чувствую себя беззащитным	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я бываю доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

ВОПРОСНИК ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ
ВЕГЕТАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к:
- | | | | |
|----------------------|----|---|-----|
| а) покраснению лица; | Да | 3 | Нет |
| б) побледнению лица | Да | 3 | Нет |
2. Бывают ли у Вас онемение или похолодание:
- | | | | |
|--------------------------|----|---|-----|
| а) пальцев кистей, стоп; | Да | 3 | Нет |
| б) целиком кистей, стоп | Да | 4 | Нет |
3. Бывают ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность):
- | | | | |
|--------------------------|----|---|-----|
| а) пальцев кистей, стоп; | Да | 5 | Нет |
| б) целиком кистей, стоп | Да | 5 | Нет |
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость, в случае ответа «Да»
подчеркните слово «постоянная» или «при волнении»
- | | | | |
|--|----|---|-----|
| | Да | 4 | Нет |
|--|----|---|-----|
5. Бывают ли у Вас ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»
- | | | | |
|--|----|---|-----|
| | Да | 7 | Нет |
|--|----|---|-----|
6. Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание?
В случае ответа «Да» уточните: при волнении, в душном помещении (подчеркните нужное слово)
- | | | | |
|--|----|---|-----|
| | Да | 7 | Нет |
|--|----|---|-----|
7. Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта:
склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли?
- | | | | |
|--|----|---|-----|
| | Да | 6 | Нет |
|--|----|---|-----|
8. Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять)?
Если «Да», то уточните условия: душное помещение, волнение, длительность пребывания в вертикальном положении (подчеркнуть нужное слово)
- | | | | |
|--|----|---|-----|
| | Да | 7 | Нет |
|--|----|---|-----|
9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли?
Если «Да», уточните: диффузные или только половина головы,
- | | | | |
|--|----|---|-----|
| | Да | 7 | Нет |
|--|----|---|-----|

«вся» голова, сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть)

10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость

Да 5 Нет

11. Отмечаете ли Вы нарушения сна, в случае ответа «Да» уточните:

а) трудность засыпания;

Да 5 Нет

б) поверхностный неглубокий сон с частыми пробуждениями;

в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

АНКЕТА ОЦЕНКИ СНА

- 1. Время засыпания:**
- а) мгновенно-----**(5)**
 - б) недолго-----**(4)**
 - в) средне-----**(3)**
 - г) долго-----**(2)**
 - д) очень долго-----**(1)**
- 2. Продолжительность сна:**
- а) очень долгий-----**(5)**
 - б) долгий-----**(4)**
 - в) средний-----**(3)**
 - г) короткий-----**(2)**
 - д) очень короткий-----**(1)**
- 3. Ночные пробуждения:**
- а) нет-----**(5)**
 - б) редко-----**(4)**
 - в) не часто-----**(3)**
 - г) часто-----**(2)**
 - д) очень часто-----**(1)**
- 4. Сновидения:**
- а) нет-----**(5)**
 - б) временами-----**(4)**
 - в) умеренно-----**(3)**
 - г) множественные-----**(2)**
 - д) множественные и тревожные-----**(1)**
- 5. Качество сна:**
- а) отлично-----**(5)**
 - б) хорошо-----**(4)**
 - в) средне-----**(3)**
 - г) плохо-----**(2)**
 - д) очень плохо-----**(1)**
- 6. Качество пробуждения:**
- а) отлично-----**(5)**
 - б) хорошо-----**(4)**
 - в) средне-----**(3)**
 - г) плохо-----**(2)**
 - д) очень плохо-----**(1)**

Общее количество баллов:

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Опросник.

Факторы, влияющие на менструальный цикл.

ФИО

Возраст

Дата

Выделите какие факторы, из перечисленных ниже, влияли или влияют на Ваш менструальный цикл или на продолжительность и обильность самой менструации. Подчеркните в графе выделенного фактора цифру, соответствующую следующим изменениям менструального цикла:

Менструальный цикл: 1. Удлиняется

2. Укорачивается

Время самой менструации становится: 3. Короче

4. Длиннее

Менструация становится 5. Более скудной

6. Более обильной

7. Болезненной

Возникает или усиливается плохое самочувствие перед менструацией – 8

1. Длительные или избыточные физические нагрузки 1 2 3 4 5 6 7 8

2. Изменение часовых поясов (перелеты или переезды на большие расстояния)

1 2 3 4 5 6 7 8

3. Сильные жара и холод

1 2 3 4 5 6 7 8

4. Умственное перенапряжение 1 2 3 4 5 6 7 8
5. Неприятные стрессовые события, волнения 1 2 3 4 5 6 7 8
6. Сезонный фактор (зима, лето, весна, осень) 1 2 3 4 5 6 7 8
7. Инфекционные заболевания с подъемом температуры 1 2 3 4 5 6 7 8
8. Обострение хронических заболеваний (каких?....) 1 2 3 4 5 6 7 8
9. Прием каких – либо медикаментозных средств или алкоголя (каких?.....)
1 2 3 4 5 6 7 8
- 10.Нарушение режима (сменная работа, бессонные ночи) 1 2 3 4 5 6 7 8
- 11.Соблюдение диеты (какой?....) 1 2 3 4 5 6 7 8
- 12.Повышение веса тела (до скольких кг) 1 2 3 4 5 6 7 8
- 13.Снижение веса тела (до скольких кг) 1 2 3 4 5 6 7 8
- 14.Начало половой жизни или ее интенсивность 1 2 3 4 5 6 7 8
- 15.Другие факторы, влияющие на менструальный цикл(вписать).....
- 16.Ваш менструальный цикл началсялет, установился через.....
- 17.На протяжении Вашей жизни менялся ли когда – нибудь Ваш менструальный цикл (после родов, после прерывания беременности....)