

На правах рукописи

Хаджиева Нюржанна Хусейновна

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Кузнецова Ирина Всеволодовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Уварова Елена Витальевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-ое гинекологическое отделение (детей и подростков), заведующая

Доктор медицинских наук, профессор

Балан Вера Ефимовна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», поликлиническое отделение, руководитель

Ведущая организация

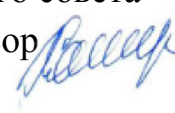
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Защита диссертации состоится «___»_____2021 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зульчифовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Современное общество характеризуется быстрым течением жизни, требованием высокой продуктивности, постоянной конкуренцией, снижением доли тяжелого физического труда при повышении психологической нагрузки и недостатком времени для отдыха. Частым атрибутом современной жизни людей в промышленно развитых странах является хронический дистресс. 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 (Кубасов Р.В и др., 2014; McEwen B.S. et al., 2015; Sharma R. et al., 2013). Известно, что стресс влияет на секрецию лютеинизирующего гормона (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 (Toufexis D. et al., 2014; Valsamakis G. et al., 2019).

Степень разработанности научной темы

В многочисленных источниках литературы документировано значение стресса в генезе аменореи, ановуляции, предменструального синдрома (ПМС) (Berga S.L. et al., 2009; Уварова Е.В., 2014; Балан В.Е., 2018). 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.

Методология и методы исследования

В двухэтапное комплексное исследование были включены 82 пациентки в возрасте от 18 до 39 лет с НМЦ, возникшими после перенесенного стрессового события. На I этапе проведено одномоментное исследование особенностей клинического, гормонального и психовегетативного статусов у женщин с НМЦ, появившимися в результате действия стрессового фактора. На II этапе проведено наблюдательное исследование эффектов различных методов терапии у женщин со стресс-зависимыми НМЦ. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины.

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 Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия 5-8 марта 2014); XVII Всемирном конгрессе по репродукции человека (Рим, Италия 15-18 марта 2017); XVIII Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия 7-10 марта 2018); 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 2020 г., 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 Э.Г.), 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 (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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось с ноября 2010 года по декабрь 2018 года на базах кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Ищенко А.И.) и «ЦКБ «РЖД-Медицина» (директор – д.м.н. Карапетян Э.Г.). В двухэтапное исследование были включены 82 пациентки в возрасте от 18 до 39 лет с НМЦ, возникшими после перенесенного стрессового события. На I этапе проведено одномоментное исследование особенностей клинического, гормонального и психовегетативного статусов у женщин с НМЦ,

появившимися в результате действия стрессового фактора. На II этапе проведено наблюдательное исследование эффектов различных методов терапии у женщин со стресс-зависимыми НМЦ. *Критерии включения*: возраст 18-39 лет; период времени от менархе не менее 2 лет; жалобы на расстройства менструального цикла при условии указания на стрессовое событие, как причину этих расстройств; отсутствие гормональной терапии, по меньшей мере, в течение 3 месяцев до момента обращения; отсутствие приема психотропных средств; нормальный индекс массы тела. *Критерии исключения*: отказ от лечения; органические заболевания репродуктивной системы, как причина НМЦ; эндокринопатии; врожденные хромосомные, генетические заболевания или пороки развития половых органов, связанные с НМЦ. В группу контроля вошли 20 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом (возраст 18-39 лет). Проведенное обследование включало: изучение общего и гинекологического анамнеза, физикальный и гинекологический осмотр, определение уровня гипофизарных (ЛГ, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин), надпочечниковых (кортизол, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), андростендион), яичниковых (эстрадиол, тестостерон) гормонов, ультразвуковое сканирование органов малого таза, исследование психовегетативного статуса (шкала жизненных событий Холмса-Рея, шкала депрессии Бэка, оценка качества жизни, шкала оценки вегетативных расстройств, оценка качества ночного сна), анализ опросника о влиянии стрессовых факторов на менструальный цикл.

Статистическая обработка данных проводилась 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 (σ). Для проведения статистического анализа данных использовались следующие статистические методы: критерии Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения наблюдаемых признаков; парный t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ и критерий Ньюмана-Кейлса вычислялись для нормально распределенных переменных; непараметрические статистические методы (критерий Манна–Уитни, критерий Крускала–Уоллиса, χ^2) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального; 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%.

Результаты исследования и их обсуждение

В структуре стресс-зависимых НМЦ превалировала олигоменорея у 65 (79,3%) женщин, аменорея зафиксирована у 12 (14,6%) женщин. ПМС и аномальные маточные кровотечения (АМК) выявлены у 2 (2,4%) и 3 (4,1%) пациенток, соответственно. Таким образом, в структуре стресс-зависимых НМЦ доминировала олигоменорея. Полученные нами и другими авторами данные подтверждают существующее мнение, что именно олигоменорея и аменорея являются преимущественным вариантом НМЦ в ответ на стресс в репродуктивном периоде жизни (Kollipaka R, 2013; Rafique N., 2018).

В литературе имеются данные об изменениях секреции гормонов в ответ на стрессовое воздействие, но они описывают, преимущественно, альтерации стероидного биосинтеза (Подзолкова Н.М., 2006; Kamin H.S., 2017), и только единичные исследования соотносят эти нарушения с НМЦ (Berga S.L. et al., 2009). Мы провели комплексное исследование показателей концентрации гормонов гипофиза, яичниковых и надпочечниковых стероидов у женщин со стресс-зависимыми НМЦ (табл.1). Как видно из таблицы 1, средний уровень кортизола у женщин со стресс-зависимыми НМЦ был достоверно выше ($p=0,01$), уровень андростендиона и значения индексов ДГЭА-С/кортизол, эстрадиол/кортизол – достоверно ниже ($p=0,03$, $p=0,01$, $p<0,001$, соответственно) по сравнению с группой контроля. Продукция ДГЭА-С, а возможно и 17-оксипрогестерона (17-ОНР), возрастает при стрессе (Kamin H.S., 2017).

Таблица 1 – Показатели гормонального статуса у женщин со стресс-зависимыми НМЦ ($M \pm \sigma$)

<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

Выработка кортизола также усиливается, но увеличение продукции различных гормонов идет не синхронно: соотношение концентраций ДГЭА-С и кортизола уменьшается пропорционально силе стрессового воздействия (Подзолкова Н.М., 2006; Kamin H.S., 2017). Считается, что повышенный биосинтез кортизола сопровождается угнетением секреции эстрадиола, приводя к снижению индекса эстрадиол/кортизол (Berga S.L. et al., 2009). Полученные нами данные о достоверном снижении концентрации андростендиона у женщин со стресс-зависимыми НМЦ ставят под сомнение причинно-следственную взаимосвязь секреции кортизола и эстрадиола. Комплексная оценка стероидогенеза позволяет предположить, что редукция эстрогенного биосинтеза в ответ на стресс возникает в результате недостатка субстрата (андрогенов), который формируется с помощью супрессии CYP17A1. Молекулярно-биологические механизмы этого феномена не изучались.

Общепринятым является мнение, что стресс-зависимые НМЦ представлены гипогонадотропным расстройством функциональной гипоталамической аменореей (ФГА). В нашем исследовании развитие ФГА, которая диагностируется по уровню ФСГ менее 5 МЕ/л и отношением ЛГ/ФСГ менее 1, присутствовало у 8 из 12 пациенток с 3-х месячным отсутствием менструации, что составило 9,8% от общего числа больных со стресс-зависимыми НМЦ. Анализ параметров гормонального профиля пациенток с ФГА выявил следующие особенности (табл. 2).

Таблица 2 – Показатели гормонального статуса у женщин с гипоталамической аменореей ($M \pm \sigma$)

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

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

У пациенток с ФГА отмечалось достоверное снижение, по сравнению с контрольной группой, пролактина ($p=0,02$), а также статистически значимое повышение уровней ДГЭА-С ($p=0,01$). Достоверное повышение концентраций кортизола ($p=0,001$) и 17-ОНР ($p=0,02$) при сниженных, относительно группы контроля, уровнях андростендиона ($p=0,04$), а также индексах ДГЭА-С/кортизол ($p=0,01$) и эстрадиол/кортизол ($p<0,001$) свидетельствовали об избыточной активации коры надпочечников со смещением акцента на синтез глюкокортикоидов в пучковой зоне. Средний уровень эстрадиола был ниже у женщин с ФГА, по сравнению с контролем.

У 4 женщин с аменореей уровни ЛГ превышали уровни ФСГ, что ввиду соответствия такой картины нормогонадотропному статусу, не позволяло ставить диагноз ФГА. Этим пациенткам был вынесен диагноз дисфункции гипоталамуса, включающий в себя, как один из компонентов, дисфункцию яичников. Также диагноз гипоталамической дисфункции выставлялся пациенткам с нормогонадотропным НМЦ по типу олигоменореи. Гипоталамическая дисфункция, таким образом, была диагностирована у 69 (84,1%) больных и оказалась преобладающим типом стресс-зависимых НМЦ. Гормональный профиль пациенток с гипоталамической дисфункцией характеризовался достоверным повышением ФСГ и ТТГ, а также статистически значимым снижением уровней пролактина, по сравнению с контрольной группой. 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.

После исключения из анализа пациенток с гипоталамической дисфункцией, проявляющейся в виде аменореи, достоверные отличия с группой контроля сохранились только по показателям концентраций кортизола и индексов ДГЭА-С/кортизол и эстрадиол/кортизол, характеризующих наличие текущей стрессовой реакции (табл. 3). 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.

Таблица 3 – 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 $\pm$ 2,1	5,05 $\pm$ 0,53	0,6
ФСГ, мМЕ/мл	5,3 $\pm$ 2,8	4,28 $\pm$ 0,48	0,2
ЛГ/ФСГ	0,9 $\pm$ 0,7	1,17 $\pm$ 0,09	0,2
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3 $\pm$ 0,9	1,79 $\pm$ 0,65	0,07
Пролактин, мкМЕ/мл	320,7 $\pm$ 158,9	379,7 $\pm$ 103,4	0,2
Эстрадиол, пмоль/л	208 $\pm$ 114	238,1 $\pm$ 114,2	0,4
Тестостерон, нмоль/л	1,6 $\pm$ 0,7	1,85 $\pm$ 0,25	0,3
Андростендион, нмоль/л	5,3 $\pm$ 3	7,31 $\pm$ 1,87	0,05
Кортизол, нмоль/л	450,2 $\pm$ 134,7	344,7 $\pm$ 62,10	0,01*
ДГЭА-С мкмоль/л	5,6 $\pm$ 2,4	6,74 $\pm$ 2,04	0,1
17 ОН-прогестерон, нг/мл	1,4 $\pm$ 1,2	0,75 $\pm$ 0,25	0,07
Эстрадиол/кортизол	0,4 $\pm$ 0,2	1,03 $\pm$ 0,2	<0,001*
ДГЭА-С/кортизол	0,01 $\pm$ 0,008	0,02 $\pm$ 0,006	0,02*

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

Гормональные характеристики у пациенток с ФГА и гипоталамической дисфункцией закономерно отличались по значениям ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ. 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 ФГА, по сравнению с женщинами с гипоталамической дисфункцией.

Характеристика психовегетативного статуса у женщин с НМЦ

Результаты психологического исследования представлены в таблице 4. По сравнению с контрольной группой, женщины с НМЦ демонстрировали достоверно более высокие средние уровни депрессивности, тревожности и вегетативной дисфункции. Анализируя данные психоэмоционального статуса у женщин с различными формами НМЦ, мы выявили низкий уровень реактивной тревоги (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. Повышенные уровни тревоги были в большей степени

характерны для пациенток с аменореей и ПМС. Вместе с тем, средний и высокий уровень тревожности был выявлен у большинства женщин с олигоменореей.

Таблица 4 – Оценка психовегетативного статуса у женщин со стресс-зависимыми НМЦ и у женщин с 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

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

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

Таким образом, ведущими психопатологическими синдромами у женщин со стресс-зависимыми НМЦ были тревожные и в меньшей степени депрессивные расстройства. Наши результаты согласуются с данными относительно небольшого числа исследований, рассматривающих проблему стресс-зависимых НМЦ, в которых также преимущественно выявлялись тревожные расстройства (Kayhan F. et al. 2016; Sahin N. et al. 2018).

При анкетировании пациенток мы обнаружили достоверно больше стрессовых событий по шкале Холмса-Рея у женщин с повышенным содержанием пролактина ($p=0,006$). За точку отсчета высокой стрессогенности мы выбрали значение 150 баллов по шкале жизненных событий Холмса-Рея, поскольку число баллов, превышающее этот порог, оказывает очевидно негативное влияние на здоровье (Holmes T.H., Rahe R.H., 1967). В нашем исследовании данному порогу отсчета соответствовала концентрация пролактина более 350 мкМЕ/мл. Таким образом, уровень содержания пролактина в плазме крови выше 350 мкМЕ/мл ассоциируется с высоким уровнем стрессогенности и может расцениваться как проявление гипоталамической дисфункции в ответ на хронический стресс. При индивидуальном анализе результат тестирования, превышающий 150 баллов по шкале Холмса-Рея, был обнаружен только у половины участниц нашего исследования с НМЦ. Известно, что шкала Холмса-Рея подсчитывает число стрессовых событий за 6-месячный период времени, тогда как причиной менструальной дисфункции может стать не только хронический, но и острый дистресс. Для оценки действия острых стрессоров мы использовали оригинальный опросник, в котором были перечислены факторы, упомянутые в литературе (Sharma R et al., 2013) как возможные стрессоры, или названные женщинами в качестве причины последовавших НМЦ. Анализ полученных данных позволил выявить факторы, влияющие на менструальный цикл, с определением значимости каждого из них (табл. 5). Анализ опросника показал, что наиболее значимыми факторами стресс-зависимых НМЦ являются: эмоциональный стресс, длительные и (или) интенсивные физические нагрузки, смена часовых поясов, умственное переутомление, нарушение режима сна и

бодрствования. Более чем половина пациентов (59,7%) отметили сочетанное влияние нескольких факторов на НМЦ.

Таблица 5 – 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

Лечение пациенток со стресс-зависимыми НМЦ

Всем пациентам после обследования были рекомендованы коррекция образа жизни и применение средств, направленных на восстановление адаптационных резервов организма. Назначение лекарственных средств и пищевых добавок базировалось на описанных в литературе способах коррекции НМЦ (Балан Е.В. 2017; Caumo W. et al. 2019; Czyzyk A. et al., 2016; McCabe D., 2017). Подбор вмешательства проводился индивидуально на основе уточнения характера причинных стрессовых факторов, выраженности тревожно-депрессивных расстройств, наличия других жалоб, отражающих психовегетативную дисфункцию, включая расстройства сна, результатов данных клинического осмотра и лабораторно-инструментального обследования. С учетом вышеперечисленных данных назначались: ноотропные средства (пирацетам), лекарственные растительные препараты и

микронутриенты (витаминно-минеральные комплексы, экстракт витекса священного, органические соли магния, 5-гидрокситриптофан, мелатонин). Психотропная терапия назначалась неврологом и включала селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Через 3 месяца после начала терапии мы оценивали клинические характеристики менструального цикла. Эффект терапии считали полным при восстановлении ритма менструаций и сохранении регулярного цикла вплоть до завершения исследования. Эффект считали частичным, если регулярные менструации сменялись периодами олигоменореи, или если эффект терапии выражался только в сокращении задержек менструаций. При наличии положительной динамики наблюдение продолжали, оценивая характеристики менструального цикла каждые 3 месяца вплоть до завершения исследования и назначая гормональную терапию в случаях отсутствия динамики или ухудшения характеристик менструального цикла.

В качестве гормональной терапии применяли: прогестагены, дроспиренон-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК-ДРСП), циклическую эстроген-гестагенную терапию (ЦЭГТ). Гормональные препараты назначали в соответствии с существующими клиническими рекомендациями по ведению больных с НМЦ. Общий период наблюдения и ведения каждой пациентки составил 12 месяцев. Негормональная терапия оказалась эффективной у 17 (20,7%) женщин, из них 16 имели нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, 1 – АМК. У 5 (6,1%) женщин с олигоменореей эффект от негормональной терапии был временным: укорочение межменструальных интервалов с $45,34 \pm 6,32$ до $40,43 \pm 5,21$ дней наблюдалось только в течение первых трех месяцев терапии.

Таким образом, полный эффект от терапии в виде восстановления ритма менструаций наблюдался у 12 (14,6%) пациенток. Анализ клинических характеристик группы женщин, ответивших на негормональную терапию, дал следующие результаты. В анамнезе у этих пациенток отмечался регулярный менструальный цикл, и наблюдаемый эпизод менструальной дисфункции был первым. Оценка уровня психосоциального стресса показала низкую стресс-доступность (менее 150 баллов по шкале Холмса-Рея), уровень тревоги был низким, депрессия и признаки вегетативной дистонии отсутствовали. Нарушение функции яичников у таких женщин может рассматриваться как физиологическая реакция организма на стрессовую ситуацию, включающая овуляцию и, реже, менструации, при необходимости перераспределить ресурсы на обеспечение жизнедеятельности и исключить возможность наступления беременности в неблагоприятных условиях.

Мы инициировали гормональную терапию при отсутствии положительной динамики параметров менструального цикла за 3-х месячный период проведения негормонального лечения у 70 пациенток. ЦЭГТ была назначена 12 женщинам с аменореей. Длительность курса составила 12 недель. 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-х месячный 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. Анализ эффективности терапии пациенток с ФГА показал, что краткосрочный курс гормональной терапии (3 мес) достаточен для повышения функциональных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы у женщин с непродолжительным эпизодом НМЦ (менее 5 мес). Длительный курс гормональной терапии (6 мес) показан женщинам с повторными, или длительно (более 5 месяцев) персистирующими НМЦ. Согласно нашим данным, пациенткам с длительной аменореей свойственна особая чувствительность к стрессу: высокая стрессодоступность (свыше 150 баллов по шкале Холмса-Рея), склонность к тревожно-депрессивным реакциям, поведенческая, эмоциональная лабильность и вегетативная дисфункция. У таких женщин стресс – это повреждающий фактор, который вызывает прогрессивное угнетение функции яичников, и, как демонстрируют данные литературы (Genazzani A.D. et al., 2017; Gordon C.M. et al., 2017) и результаты нашего исследования, без применения гормональной терапии возможность нормализации ритма менструации у таких женщин маловероятна.

Пациенткам с нормогонадотропными нарушениями менструального ритма мы назначали 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. Прогестагены в циклическом режиме принимали 9 женщин с олигоменореей, не нуждавшиеся в предохранении от беременности. Длительность курса составила 6 лечебных циклов. 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. Подобные данные согласуются с

результатами проспективных исследований, в которых нормализация ритма менструаций при терапии прогестагенами наблюдалась в 97% (Подзолкова Н.М., 2018; Trivedi N., 2016).

Таким образом, полный эффект от негормональной 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 на период её назначения и после отмены.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективными направлениями в разработке темы стресс-зависимых НМЦ являются: определение причин, в том числе генетических детерминант, и предикторов высокой чувствительности репродуктивной нейроэндокринной оси к действию стрессовых факторов; изучение молекулярно-биологических основ стресс-зависимых изменений надпочечникового стероидогенеза и секреции гипофизарных гормонов, а также их роли в возникновении НМЦ; уточнение эндокринных паттернов при остром и хроническом стрессе, а также при реализации психологического, физического, метаболического стресса; оптимизация алгоритмов ведения женщин со стресс-зависимыми НМЦ.

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.
6. 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.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Хаджиева, Н.Х. Возможности негормонального лечения стресс-зависимых нарушений менструального цикла / Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва. – 2-5 октября 2007. – С. 550-551
2. Хаджиева, Н.Х. Функциональные нарушения менструального цикла: происхождение, клинические варианты, возможности терапии / Хаджиева Н.Х.,

Кузнецова И.В. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2010. – №9 (1). – С. 35-44

3. Khadzhieva, N. The structure and features of the hormonal status in women with stress-related menstrual disorders / Khadzhieva Nyurzhanna, Kuznetsova Irina // XV World Congress of Gynecological Endocrinology. Firenze, Italy 7 – 10 March 2012 <https://www.isgesociety.com/event/15th-world-congress-of-gynecological-endocrinology/>

Хаджиева Н.Х. Структура и особенности гормонального статуса у женщин со стресс-зависимыми нарушениями / Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. // Материалы XV Всемирного конгресса по эндокринной гинекологии. – Италия. Флоренция. 7-10 марта 2012. – С. 60-61

4. Хаджиева, Н.Х. Структура, особенности гормонального статуса, возможности негормональной терапии у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла // Сборник трудов III съезда врачей железнодорожного транспорта России. Ростов-на-Дону. – 2012. – С. 390-392

5. Khadzhieva, N. The hormonal therapy in women with stress-related menstrual disorders / Khadzhieva Nyurzhanna, Kuznetsova Irina. // XVI World Congress of Gynecological Endocrinology. Firenze, Italy 5-8 March 2014 <https://www.isgesociety.com/event/16th-world-congress-of-gynecological-endocrinology/>

Хаджиева Н.Х. Гормональная терапия у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструальной функции / Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. // Материалы XVI Всемирного конгресса по гинекологической эндокринологии. – Италия. Флоренция. 5-8 марта 2014. – С. 100-101

6. Хаджиева, Н.Х. Психогенные стрессзависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции / Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И., Хаджиева Н.Х. // **Медицинский алфавит.** – 2017. – №2 (10). – С. 54-61

7. Khadzhieva, N. The structure, features of the hormonal and psychological status in women with stress – related menstrual disorders. / Khadzhieva Nyurzhanna, Kuznetsova Irina // XVII World Congress of the Academy of Human Reproduction (Rome, Italy 15-18 March 2017) Хаджиева Н.Х. Структура, особенности гормонального, психовегетативного статусов у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. / Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. // Материалы XVII международного конгресса по репродукции человека. – Италия, Рим 15-18 марта 2017. – С. 88-89

8. Khadzhieva, N. Features of the hormonal status, possibility of hormonal and non-hormonal therapy in women with stress-related menstrual disorders / Khadzhieva Nyurzhanna, Kuznetsova Irina // XVIII World Congress of Gynecological Endocrinology. Firenze, Italy 7-10 March 2018 <https://isge2018.isgesociety.com/user/profile/> Хаджиева Н.Х. Особенности

гормонального статуса, возможности гормональной и негормональной терапии у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла / Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. // Материалы XVIII Всемирного конгресса по эндокринной гинекологии. – Италия. Флоренция. 7-10 марта 2018. – С. 59-60

9. Хаджиева, Н.Х. Внешние стрессовые факторы влияющие на менструальный цикл у женщин с функциональными нарушениями менструального цикла // Сборник научно-практических работ посвященный 95-летию Центральной поликлиники ОАО РЖД . Москва. – 2018. – С. 140-143

10. Хаджиева, Н.Х. Психогенные стрессзависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции / Кузнецова И.В., Бурчакова М.Н., Бурчаков Д.И., Хаджиева Н.Х., Филиппова Г.Г. // Здоровье женщины. – 2018. – 10 (36). – С. 68-72

11. Хаджиева, Н.Х. Клинические, психовегетативные и гормональные особенности стрессозависимых нарушений менструального цикла / Хаджиева Н.Х., Вознесенская Т.Г., Бурчакова М.Н. // **Медицинский алфавит**. – 2019. – № 1 (1). – С. 27-31

12. Хаджиева, Н.Х., Кузнецова И.В., Бурчакова М. Н. Негормональная терапия стресс-зависимых нарушений менструального цикла у молодых женщин. Тезисы III Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи», Москва, 16-18 апреля 2019; С. 77-79

13. Хаджиева, Н.Х. Лечение нарушений менструального ритма у женщин со стресс-зависимой гипоталамической дисфункцией / Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2020. – 2 (19). – С. 35-44

14. Хаджиева, Н.Х. Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла / Кузнецова И.В., Хаджиева Н.Х. // **Медицинский совет**. – 2020. – 3. – С. 32-36