

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научная статья

УДК 618.17-055.2-021.2: 612.433'62

DOI: 10.17816/pmj39638-53

НОРМОГОНАДОТРОПНЫЕ РАССТРОЙСТВА МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Е.А. Сандакова¹, И.Г. Жуковская^{2}*

¹*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,*

²*Ижевская государственная медицинская академия, Россия*

NORMOGONADOTROPIC MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN REPRODUCTIVE PERIOD. CLINICAL LECTURE

E.A. Sandakova¹, I. G. Zhukovskaya^{2}*

¹*E.A. Vagner Perm State Medical University,*

²*Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation*

Цель. Проанализировать и обобщить имеющиеся литературные данные о нормогонадотропных нарушениях менструальной функции в репродуктивном периоде для определения патогенетических подходов к лечению нарушений менструальной функции, бесплодия, невынашивания беременности и связанных с ними патологических процессов. Большинство нарушений менструальной функции (76 %) обусловлено функциональными нарушениями гипоталамуса, изменениями ритма и амплитуды секреции гонадотропных гормонов, которые не сопровождаются изменением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) – нормогонадотропного нарушения менструальной функции (НМФД).

Материалы и методы. Систематический обзор отечественной и зарубежной литературы.

Результаты. В клинической лекции представлены современные данные о физиологии регуляции репродуктивной системы, особенностях менструальной функции в норме и патологии; определены

© Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., 2022

тел. +7 922 505 61 41

e-mail: zhoukovskaya@mail.ru

[Сандакова Е.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2; Жуковская И.Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии].

© Sandakova E.A., Zhukovskaya I. G., 2022

tel. +7 922 505 61 41

e-mail: zhoukovskaya@mail.ru

[Sandakova E.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2; Zhukovskaya I.G. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology].

нормогонадотропные расстройства, продемонстрированы их клинические формы, механизмы формирования гипоталамической дисфункции, а также предопределяющие, триггерные, способствующие факторы, формирующие нормогонадотропные расстройства; описаны клинические особенности больных с указанной патологией, а также алгоритмы лечебных подходов в виде тактики «ступенчатого типа»: устранение сопутствующих факторов, профилактика триггерных механизмов, базисная адаптогенная и ситуационная терапия, приводящая к восстановлению овуляции, реализация репродуктивных планов и улучшение качества жизни таких больных более чем в 90 % случаев.

Выводы. Констатировано, учитывая многообразие механизмов формирования нормогонадотропных нарушений менструальной функции, что лечение таких пациенток является комплексной задачей, требующей детального изучения состояния женского здоровья, формирования правильного клинического диагноза, разработки персонафицированных лечебных программ на длительный срок.

Ключевые слова. Уровни регуляции репродуктивной системы, нормогонадотропные нарушения менструальной функции, репродуктивный период.

Objective. To analyze and summarize the available literature data regarding the normogonadotropic menstrual function disorders in the reproductive period for identification of pathogenetic approaches to treatment of menstrual function disorders, sterility, miscarriage and pathological processes associated with them. Most of menstrual function disorders (76 %) are caused by functional hypothalamic disorders, changes in the rhythm and gonadotropic hormone secretion amplitude, which are not accompanied by an altered level of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) – normogonadotropic menstrual function disorders (NMFD).

Materials and methods. Systematic review of native and foreign literature.

Results. The clinical lecture presents the current data on physiology of reproductive system regulation, characteristics of menstrual function in norm and pathology; it defines normogonadotropic disorders, demonstrates their clinical forms, hypothalamic dysfunction-forming mechanisms as well as predetermining, trigger, contributory factors, which form the normogonadotropic disorders; describes clinical features of patients with the above pathology as well as algorithms for therapeutic approaches in the form of “step-type” tactics: elimination of contributory factors, prevention of trigger mechanisms, basic adaptogenic and situational therapy that leads to restoration of ovulation, realization of reproductive plans and improvement of the quality of life among such patients in more than 90 % of cases.

Conclusions. It was stated, taking into account the variety of mechanisms forming normogonadotropic menstrual function disorders, that treatment of such patients is a complex goal, which requires a detailed studying of female health status, forming a proper clinical diagnosis, developing personified medical programs for a long period of time.

Keywords. Reproductive system regulation levels, normogonadotropic menstrual function disorders, reproductive period.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения менструальной функции (НМФ) являются одной из самых частых причин обращения женщин к акушеру-гинекологу [1]. НМФ могут быть следствием самых разнообразных заболеваний как органического, так и функционального характера, в равной степени заслуживающих внимания ввиду серьезных последствий: от репродуктивных неудач до снижения продолжительности жизни [2, 3].

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, нарушениям менструальной функции присваивают следующие коды: N91.0. Первичная аменорея; N91.1. Вторичная аменорея; N91.2. Аменорея неуточнённая; N91.3. Первичная олигоменорея; N91.4. Вторичная олигоменорея; N91.5. Олигоменорея неуточнённая; E28.9. Дисфункция яичников неуточнённая.

Понимание того, как устроена репродуктивная система позволяет определять патогенетические подходы к лечению нарушений

различных нейромедиаторов. Секреция гонадотропин-рилизинг-гормона генетически запрограммирована и носит пульсирующий (цирхоральный) характер: пики усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут сменяются 1–3-часовыми интервалами относительно низкой секреторной активности. В зависимости от частоты и амплитуды импульсов ГнРГ, в аденогипофизе происходит преимущественная секреция ЛГ или ФСГ. В регуляции секреции ГнРГ участвуют нейроны, вырабатывающие кисспептины, являющиеся своеобразным «реле» системы репродукции, задающие ей более гибкое управление. Кисспептин и его рецепторы широко экспрессируются в областях, регулирующих секрецию ГнРГ [5]. Нейроны, вырабатывающие кисспептины, напрямую стимулируют секрецию ГнРГ, представляя в гипоталамусе «разрешительные» силы воспроизводства [6]. KiSS1-нейроны протягиваются к ГнРГ-синтезирующей сети незадолго до начала пубертата [7]. В дальнейшем именно через них эстрогены оказывают обратное влияние на ГнРГ-сеть [8]. Популяция KiSS1-ергических нейронов воспринимает сигналы всех типов: в частности эстрогенов и других гормонов, в результате чего происходит настройка секреции ГнРГ [9, 10].

Третьим уровнем регуляции РС является передняя доля гипофиза (аденогипофиз), где секретируются ФСГ, ЛГ, пролактин, а также АКТГ, СТГ, ТТГ. Нормальное функционирование репродуктивной системы возможно лишь при сбалансированном выделении каждого из них. ФСГ стимулирует в яичнике рост фолликулов и созревание яйцеклетки, пролиферацию гранулезных клеток, образование рецепторов ФСГ и ЛГ на поверхности гранулезных клеток, активность ароматаз в зреющем фолликуле, продукцию ингибина, активина и инсулиноподобных факторов роста. ЛГ способствует образованию андрогенов в тека-клетках, обеспечивает овуляцию

(совместно с ФСГ), стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы (желтом теле) после овуляции. Пролактин обладает многообразными биологическими эффектами – от участия в регуляции жирового, водно-электролитного баланса, иммуногенеза до формирования поведенческих реакций [11–13]. Его влияние на систему репродукции заключается в контроле секреции прогестерона, участия в поддержании гестации, формировании секреторного аппарата молочной железы и, что особенно важно, обеспечении лактации.

К четвертой ступени регуляции РС относят яичники. Внутри фолликула устанавливается межклеточная коммуникация, предполагающая обмен информацией между ооцитом и его «компаньонами» – гранулезными и тека-клетками посредством ауто- и паракринных взаимодействий. Пул примордиальных фолликулов лоцируется в толще коркового слоя яичника, в то время как антральные фолликулы чаще встречаются в менее жесткой мозговой области. Фолликулогенез – это последовательный процесс клеточной пролиферации и дифференцировки для формирования овуляторного фолликула с параллельно развивающейся физиологической атрезией других фолликулов. В большинстве исследований доказано, что преантральная стадия роста фолликулов гонадотропин-независима, ИФР-1 индуцирует экспрессию рецептора фолликулостимулирующего гормона в гранулезных клетках, повышая гонадотропинчувствительность, а обработка преантральных фолликулов гонадотропинами (ФСГ и ЛГ) способствует их росту до антральной стадии. В отличие от примордиальных, преантральные фолликулы на начальной стадии обладают рецепторами к ФСГ и по мере роста становятся все более гонадотропин-чувствительными [14]. Стадии роста фолликулов представлены на рис. 2.



Рис. 2. Стадии развития фолликулогенеза

В фолликулогенезе выделяют три стадии роста. 1. *Первая стадия роста* – от примордиальных до преантральных фолликулов (диаметром 1–4 мм) является гормоннезависимой; продолжается 3–4 месяца. В первичных преантральных фолликулах имеется один слой гранулезных клеток, ооцит начинает увеличиваться, появляются тека-клетки. Вторичные преантральные фолликулы характеризуются 2–8 слоями клеток гранулезы и полностью сформированным слоем клеток тека. На этой стадии важную роль в фолликулогенезе играет ИПФР-I (инсулиноподобный фактор роста), ТФР-β (трансформирующий фактор роста). 2. *Вторая стадия* характеризуется ростом преантральных фолликулов до стадии антральных фолликулов, занимает около 70 суток и происходит в присутствии минимальных концентраций ФСГ. На этой стадии важную роль также играют ИПФР-I, ТФР-β и АМГ. Антральные фолликулы имеют в центре полость, заполненную жидкостью, их диаметр к началу менструального цикла составляет 3–4 мм (определяются при УЗИ в любой день менструального цикла), они обладают тенденцией к быстрому росту в ранней фолликулярной фазе. 3. *Третья стадия* – селекция (отбор) доминантного фолликула и его

созревание, длится около 20 дней, является ФСГ-зависимой. Когорта антральных фолликулов на 25–26-й дни предыдущего цикла под действием увеличивающейся концентрации ФСГ вступает в дальнейший рост, достигая 5–6 мм на 2–5-й дни менструального цикла, из них формируется один доминантный фолликул диаметром 18–20 мм, овулирующий под воздействием пика ЛГ [15]. Овариальные гормоны, представленные эстрогенами, прогестероном и андрогенами, находятся в крови на 90 % в связанном состоянии. Эстрогены подразделяются на три фракции различной активности: эстрадиол, эстриол, эстрон, биологически активен из которых эстрадиол, наименее – эстрон. Количество половых гормонов меняется на протяжении менструального цикла, что определяется активностью гранулезных клеток. По мере роста фолликула увеличивается синтез всех половых гормонов, преимущественно эстрогенов. В период от овуляции до начала менструации к эстрогенам присоединяется прогестерон, выделяемый клетками желтого тела. Андрогены выделяются в яичнике межфолликулярными клетками и тека-клетками, их уровень на протяжении менструального цикла не меняется. Помимо стероидных гормонов, яичники выделяют и другие

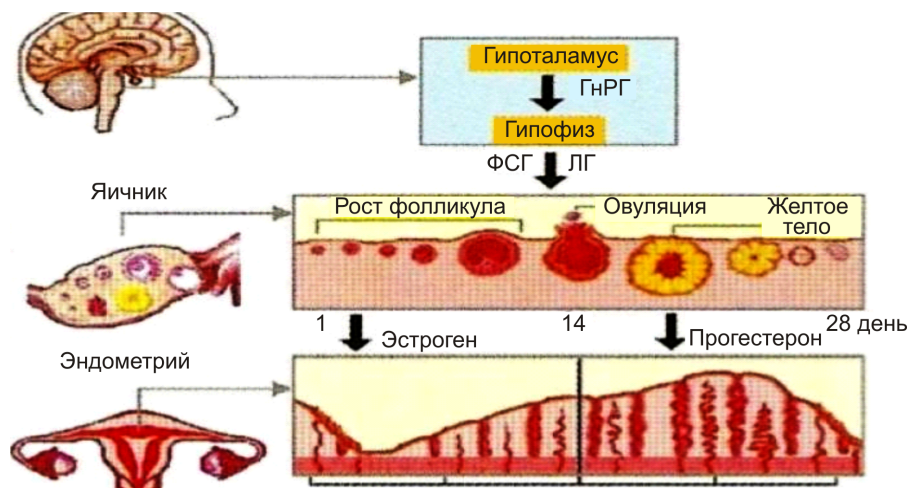


Рис. 3. Иерархический характер изменений в репродуктивной системе

биологически активные соединения: простагландины, окситоцин, вазопрессин, релаксин, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста-1 и -2, простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 , коллагеназа, окситоцин, релаксин, участвующие в фолликулогенезе и овуляции.

Пятый уровень РС представлен органами-мишенями для половых гормонов – маткой, маточными трубами, слизистой оболочкой влагалища, в которых происходят циклические процессы – в первую очередь, эндометрий, функциональный слой которого претерпевает структурные и морфофункциональные изменения, среди которых выделяют три фазы: десквамацию, пролиферацию и секрецию (рис. 3). Половые стероиды также оказывают существенное влияние на состояние других органов, где представлены рецепторы к ним, – молочных желез, волосяных фолликулов, костей, жировой ткани, ЦНС, сердечно-сосудистой системы и других [16].

Циклическое функционирование репродуктивной системы обеспечивается также работой других периферических эндокринных желез (надпочечников, щитовидной железой), которые находятся в тесной взаимосвязи с ней.

Нормальное функционирование репродуктивной системы обеспечивает адекватное половое развитие, характерные для женщины фенотипические черты, способность к зачатию, вынашиванию беременности и деторождению на протяжении всего репродуктивного периода, а также ощущение психологического комфорта и самореализации. Расстройства регуляции репродуктивной системы в различных ее звеньях проявляются множеством патологий: нарушение менструальной функции – от аменореи до аномальных маточных кровотечений, бесплодие, невынашивание, расстройства метаболических процессов, косметологические и психологические проблемы. Известно, что параметры менструальной функции являются важными показателями здоровья женщины, в первую очередь репродуктивного.

МЕНСТРУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Характеристика менструальной функции в норме и при патологии представлена в таблице [17].

Регулярные (циклические) нарушения менструальной функции чаще бывают свя-

заны с органической патологией матки (миома, эндометриоз, полип эндометрия). Нарушения менструального ритма, то есть расстройства регулярности, частоты менструаций отражают, как правило, гипоталамическую дисфункцию. Индивидуальная вариабельность менструального цикла у женщины зрелого репродуктивного возраста не должна превышать 7 дней: увеличение ее может наблюдаться при становлении менструальной функции – в течение первых 2 лет после менархе и во время угасания функции яичников – в периоде менопаузального перехода [2, 18].

Характеристики менструальной функции (FIGO, 2018)

Параметр	Норма	Аномалия
Частота	Отсутствие (нет кровотечения) = аменорея	
	Редкие (> 38 дней)	
	Нормальные (≥ 24, но ≤ 38 дней)	
Длительность	Частые (< 24 дней)	
	Нормальные (≤ 8 дней)	
Регулярность	Длительные (> 8 дней)	
	Регулярное изменение (от самого короткого до самого длинного ≤ 7-9 дней)	
Объем кровопотери (определяется пациенткой)	Нерегулярные (от самого короткого до самого длинного ≥ 8-10 дней)	
	Скудные	
	Нормальные	
	Обильные	

В зависимости от уровня гонадотропных гормонов нарушения менструальной функции (чаще всего это относится к аменорее) подразделяют на три группы: гипергонадотропные, гипогонадотропные и нормогонадотропные. **Гипергонадотропные состояния** в репродуктивном возрасте характеризуются дефицитом овариальных гормонов вследствие генетических, хромосомных аутоиммунных, ферментных нарушений. **Гипогонадотропные состояния** (снижение ЛГ или ФСГ менее 3,0 МЕ/л) чаще связаны с ге-

нетически обусловленными или приобретенными поражениями гипоталамуса и/или гипофиза [19]. Большая часть нарушений менструальной функции (76 %) [20] обусловлена функциональными гипоталамическими расстройствами, изменениями ритма, амплитуды секреции гонадотропных гормонов, не сопровождающимися изменением уровня ФСГ, ЛГ – нормогонадотропными нарушениями менструальной функции.

НОРМОГОНАДОТРОПНЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Основным патогенетическим звеном формирования нормогонадотропных нарушений менструальной функции (ННМФ) являются центральные нейромедиаторные изменения, приводящие к расстройству секреторного кода ГнРГ гипоталамусом, что ведет к снижению частоты и амплитуды импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также соотношения ФСГ и ЛГ. Содержание остальных тропных гормонов гипофиза у пациентов с ННМФ соответствует нормальным показателям, и это позволяет исключить патологию гипофиза и гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ).

ННМФ могут проявлять себя аритмией, олигоменореей, аменореей, ациклическим аномальным маточным кровотечением и, как правило, сопровождаются нарушением овуляции. Важно подчеркнуть, что часто нарушения менструального ритма – аритмия, олигоменорея, аменорея рассматривают отдельно, в то время как они могут быть проявлением единого патологического процесса, могут переходить из одной формы в другую, наблюдаясь последовательно на разных этапах жизни у одной и той же женщины (рис. 4).

Олигоменорея (раньше широко использовался термин «опсоменорея») – является доминирующим типом нарушений менструального ритма, составляя 71 % от всех



Рис. 4. Клинические формы нормогонадотропных нарушений менструальной функции

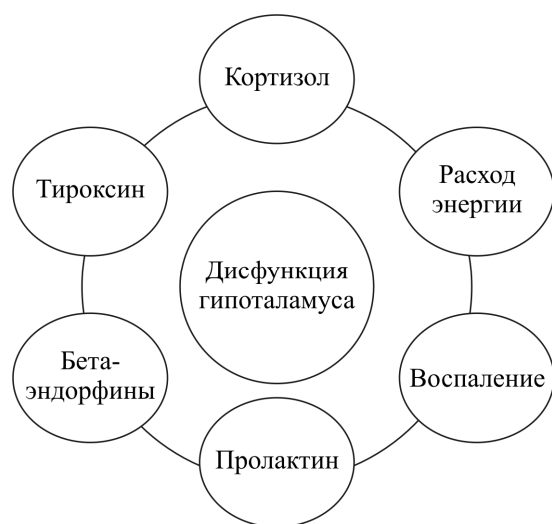


Рис. 5. Механизмы, формирующие дисфункцию гипоталамуса [10, 23]

ННМФ [21]. Реже регистрируется вторичная аменорея (22 % в структуре ННМФ), а также ациклические аномальные маточные кровотечения (7 %). Частота олигоменореи в последние годы существенно возросла [22].

Нарушение нейромедиаторного баланса, вследствие которого возникает ННМФ, могут возникать в силу различных причин – стресса, воспалительного процесса различной локализации, дефицита энергии, связанного с несбалансированным питанием, голоданием или ожирением, дисфункцией щитовидной железы. Ожирение, по меткому

выражению А.С. Горелышева, это «голод среди изобилия»; поскольку сопровождается лептинорезистентностью, инсулинорезистентностью на уровне гипоталамуса, делая его рефрактерным к ощущению насыщения (рис. 5).

Выключение овуляции и олигоменорея или аменорея в значительной части рассматривается как компенсаторная реакция, поскольку в условиях стресса, в широком понимании этого слова представляющего угрозу гомеостазу, для сохранения жизнеобеспечения других функциональных систем подавляется репродуктивная функция [10, 24]. Механизмы, формирующие дисфункцию гипоталамуса, проявляющие себя нарушениями менструального ритма, многообразны (рис 5.): гиперкортизолемиа как результат стрессовой реакции, повышение провоспалительных цитокинов в связи с острой и хронической инфекцией, гипотироксинемия, гиперпролактинемия, энергодифицит, возникающий вследствие нерационального питания или перегрузок. На работе аркуатного ациллятора также сказывается дефицит энергии, связанный с неправильным питанием – голоданием (образуется большое количество нейропептида Y, вызывающего чувство голода, который снижает ГнРГ) или при ожирении – в условиях избытка питания, когда гипоталамус не реагирует на посылы к насыщению.

Велика роль и тиреоидной системы в регуляции секреции ГнРГ: у каждой третьей пациентки с ННМФ регистрируется манифестный или субклинический гипотиреоз [21]. Отдельно следует отметить повышение уровня пролактина, которое возникает как результат вовлечения в стрессовую реакцию дофаминергических нейронов, что, в свою очередь, является фактором, подавляющим продукцию кисспептина [23]. Уровень пролактина, даже находящийся в пределах референсного интервала, более 350 мМЕ/л

может свидетельствовать о наличии стрессовых влияний [24].

Клинических факторов, формирующих ННМФ, достаточно много, их можно разделить на три группы: преопределяющие, триггерные, способствующие.

Преопределяющие – процессы, оказывающие неблагоприятное влияние на этапах формирования РС, программирующие регуляторную слабость церебральных эндокриновегетативных структур: ранний токсикоз у матери, большой вес плода при рождении, нейроинфекции в период становления менструальной функции, детские психогении, операции, влияющие на иммунную систему, – тонзиллэктомия, аденоидэктомия, аппендэктомия, спленэктомия.

Триггерные – события, «запускающие» ННМФ на фоне уже имеющейся дисрегуляторной предрасположенности, – роды, аборты, гормональная контрацепция, смена климата, нервно-психические нагрузки, голодание, острая психогения.

Способствующие – факторы, «облегчающие запуск» ННМФ на фоне имеющейся регуляторной дефицитарности церебральных вегетативных структур, – гипотиреоз, хронические очаги инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические актуальные психогении.

С позиции сегодняшних представлений о генезе ННМФ можно говорить о наличии *генетических* и *эпигенетических* факторов. В настоящее время получены данные о генетической предрасположенности к ННМФ, выделены гены, ответственные за регуляцию репродуктивной системы: гены дофамина D2 и гена рецептора дофамина D4, ген серотонинового рецептора 5-HT_{2A} [25]; ген FMR1 контроля над формированием овариального резерва и другие [26]. А в качестве эпигенетических факторов можно рассматривать вышеперечисленные триггерные и способствующие воздействия [10, 27].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ННМФ

Нарушения менструального ритма у двух третей женщин начинаются с менархе, то есть первичны, у одной трети – манифестируют после периода нормальных менструаций. Для пациенток с ННМФ характерна высокая частота экстрагенитальной патологии: вегетативной дистонии, ожирения, артериальной гипертензии, патологии тиреоидной системы, ЛОР-заболеваний, желудочно-кишечных расстройств. Сопутствующая гинекологическая патология, как правило, представлена хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и влагалища, нередко протекающими стерто и трудно поддающимися лечению.

«Клинические портреты» пациенток с ННМФ отличаются большой вариабельностью. Для успеха лечения чрезвычайно важно отобразить этот портрет в полном клиническом диагнозе, который позволит определить объем и последовательность лечебных мероприятий. Примером диагноза у пациентки с ННМФ может служить следующее заключение: *(нормогонадотропная) гипоталамическая аменорея II. Ановуляция. Бесплодие II смешанного генеза. Хронический сальпингит в стадии ремиссии. Бактериальный вагиноз. Метаболический синдром. Ожирение I степени (ИМТ 34,6). Артериальная гипертензия I ст., 1-й ст., риск 3. Диффузный зоб I ст. Гипотиреоз. Хронический декомпенсированный тонзиллит.* В качестве преопределяющего фактора в данном случае может выступать генетически детерминированная несостоятельность гипоталамической регуляции; в качестве способствующих факторов – гипотиреоз, ожирение, хронические очаги инфекции – декомпенсированный тонзиллит, хронический сальпингит, бактериальный вагиноз. Исходя из комплексного клинического диагноза, возможно создать персонифициро-

ванную лечебно-профилактическую программу по восстановлению менструальной функции и овуляции, опираясь на принципы лечебной тактики при ННМФ.

Принцип лечения женщин с ННМФ базируется на необходимости способствовать «запуску» собственных механизмов, регулирующих менструальный цикл. При этом не должен подавляться синтез собственных гонадотропных гормонов и овариальных гормонов. Учитывая генетическую предрасположенность к ННМФ, врожденную несостоятельность гипоталамической регуляции, эти пациентки требуют «пожизненного наблюдения», индивидуальных программ лечения, последовательного проведения оздоравливающих мероприятий, а также системности их применения.

Алгоритм лечебных подходов к таким пациенткам может быть представлен в виде «ступенчатой» тактики (рис. 6).

Устранение способствующих факторов предполагает модификацию образа жизни – увеличение физической активности, рациональное питание; отказ от курения, компенсацию функции щитовидной железы (как правило, лечение гипотиреоза),

санацию экстрагенитальных очагов инфекции (в частности это может быть санация ЛОР-органов), устранение метаболических нарушений (снижение массы тела), лечение хронических воспалительных заболеваний женской половой сферы, восстановление вагинальной и/или кишечной микробиоты при их нарушении, ликвидация микронутриентных дефицитов.

Предупреждение возможных пусковых механизмов: модификация образа жизни, рациональная контрацепция, реабилитация после родов, исключение голодания, частой смены климата, гиперинсоляции, работы в ночную смену (исключение джетлага), командировок на дальние расстояния со сменой часовых поясов.

Базовая адаптогенная терапия – это периодическое проведение курсов лечения, направленных на устранение гипоталамической дисфункции: включающих препараты нейрометаболического действия, физиотерапию, витамины группы В. В случае наличия функциональной гиперпролактинемии, которая может сопровождать ННМФ, целесообразна фитотерапия с применением *Vitex agnus-castus*. Важную роль

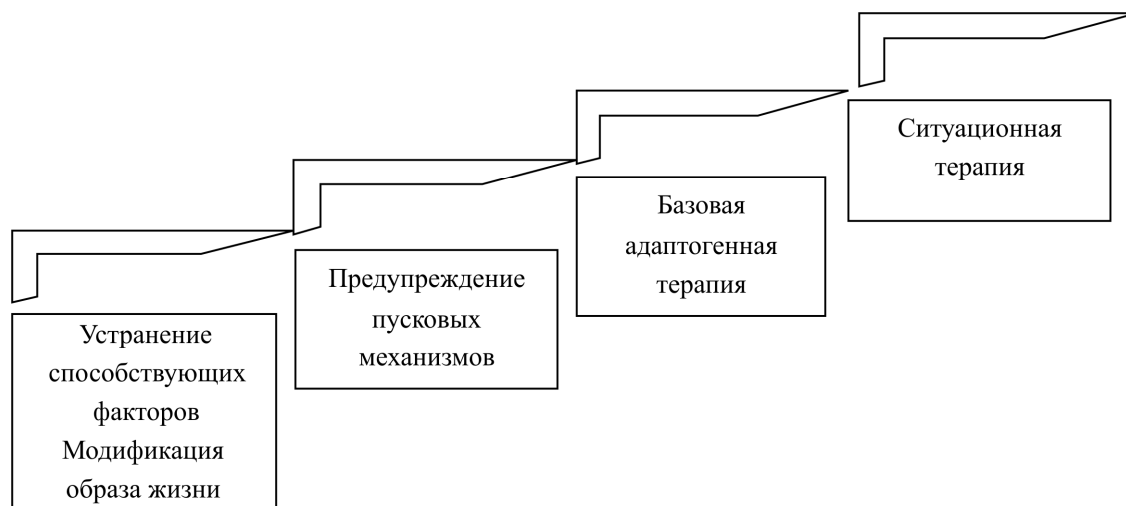


Рис. 6. «Ступенчатая» тактика терапии при ННМФ

играет ликвидация обменно-эндокринных расстройств. При этом, несмотря на наличие коморбидности, требующей использования различных препаратов, необходимо избегать полипрагмазии. Важно подчеркнуть, что при ННМФ, нецелесообразно применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), поскольку они подавляют секрецию ФСГ и ЛГ, могут вызывать синдром гиперторможения яичников, способствовать гиперпролактинемии, проявлению скрытой инсулинорезистентности, увеличению риска тромбозов, усугублению депрессии [28–32].

В ряде случаев возникает необходимость в *ситуационной терапии* – оказание помощи при аномальных маточных кровотечениях; стимуляция овуляции при бесплодии.

Назначение гестагенов в циклическом режиме можно рассматривать как «прогестероновый костыль» в условиях нарушенной овуляции. Основная задача такой терапии – профилактика гиперпластических процессов эндометрия, обусловленных прогестерондефицитным состоянием. В первом случае гестагены могут назначаться с 11-го по 25-й день цикла, во втором – с 5-го по 25-й. Длительность назначения – период, необходимый для восстановления цикличности функционирования репродуктивной системы, как правило, составляет 6 месяцев. Используются гестагены, не подавляющие овуляцию (дидрогестерон в дозе не более 30 мг, микронизированный прогестерон не более 200 мг). Гестагены в соответствии с инструкцией можно использовать для лечения аномальных маточных кровотечений, поскольку они прекращают индуцированный эстрогенами рост эндометрия [33, 34]; стабилизируют сосудистую сеть эндометрия и блокируют неограниченный рост сосудов; оказывают гемостатическое и антифибринолитическое

действие (через PAI-1); тормозят активность матриксных металлопротеиназ. Важным свойством препаратов прогестерона (в частности дидрогестерона) является его противовоспалительный эффект [35].

Системная последовательная терапия приводит к восстановлению овуляции, реализации репродуктивных планов и улучшению качества жизни таких пациенток. При использовании «ступенчатой» терапии удается более чем в 90 % случаев уменьшить или устранить экстрагенитальные жалобы, снизить массу тела более чем у половины женщин, страдающих ожирением или избытком массы тела, оптимизировать менструальную функцию, а у одной трети пациенток полностью нормализовать ее. Важно отметить, что результаты лечения при данной стратегии зависят от двух слагаемых: с одной стороны, от квалификации врача, а с другой – от стремления, усилий и терпения самой пациентки.

Выводы

Таким образом, лечение пациенток с ННМФ – это сложная, многогранная задача, требующая детального изучения состояния здоровья женщины, постановки единого клинического диагноза, разработки персонализированных лечебных программ на достаточно длительный период времени.

Четверть века назад профессор А.П. Зильбер, сравнивая две модели медицины – западную и восточную, писал: «... к сожалению, медленного, но надежного восстановления ауторегуляции функций западной медицине некогда было ждать: ликвидация главных симптомов, воздействие на одну функцию, нарушение которой бросается в глаза, стало на определенном этапе развития медицины ведущим принципом...», «... главной целью восточной медицины было неторопливое

восстановление ауторегуляции функций средствами, близкими к природе, чтобы не повредить организм каким-нибудь ускоренным или агрессивным методом лечения... Естественное восстановление гармонии и ауторегуляции функций требует времени и терпения, а не кавалерийского налета медицинских джигитов» [36]. Данное утверждение как никогда актуально сейчас при экстраполяции этих двух подходов к ведению женщин с ННМФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Колода Ю.А., Раевская О.А., Яцьшина Д.В. Найти иголку в стоге сена. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников: информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens 2021; 20.
2. Кузнецова И.В. Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла. Медицинский совет 2019 (13): 16–27.
3. Wang Y.X., Arvizu M., Rich-Edwards J.W., Stuart J.J., Manson J.E., Missmer S.A., Pan A., Chavarro J.E. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 30 (371): m3464. DOI: 10.1136/bmj.m3464.
4. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019; 704.
5. Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Айламазян Э.К. Значение кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы. Журнал акушерства и женских болезней 2016; LXV (6): 4–17.
6. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Шмаков Р.Г. Кисспептин и репродуктивная система. Доктор. Ру 2017; 3 (132): 73–78.
7. Clarkson J., Herbison A.E. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2006; 147 (12): 5817–5825.
8. Smith J.T. Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression in sheep and rodents: comparative aspects. *Peptides* 2009; 30 (1): 94–102.
9. Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L., Rance N.E. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (7): 2744–50. DOI: 10.1210/jc.2007-0553.
10. Горельщиков А.С., Кузнецова И.В. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. Акушерство и гинекология. Спецвып.: Актуальные вопросы эндокринной гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2015 (5): 7–12.
11. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции. М.: Практическая медицина 2010; 96.
12. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия. Российский медицинский журнал 2016; 22 (5): 250–259. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259.
13. Иванова Г.П., Горобец Л.Н. Психологические особенности и спектр психологических расстройств у больных аутоиммунным тиреодитом. Российский психиатрический журнал 2010; 1: 25–35.
14. Марченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности функции яичников. Гинекология 2020; 22 (5): 57–60.
15. Подзолкова Н.М. Нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде. Медицинский совет 2014; 9: 44–49.

16. Баисова Б.И. Гинекология: учебник. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 432.

17. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018; 143 (3): 393–408.

18. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Гусев Д.В., Марченко Л.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Чернуха Г.Е. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации 2021; 57.

19. Catherine M. Gordon, Kathryn E. Ackerman, Sarah L. Berga, Jay R. Kaplan, George Mastorakos, Madhusmita Misra, M. Hassan Murad, Nanette F. Santoro, Michelle P. Warren Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 102 (5): 1413–1439.

20. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд., исправ. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014; 736.

21. Сандакова Е.А. Дизрегуляторные нарушения менструальной функции: патогенетическая связь между тиреодным и иммунным статусом, пути коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2000; 35.

22. Андреева В.О., Боташиева Т.Л., Рымашевский А.Н., Латынин А.Н., Петров Ю.А., Заводнов О.П. Роль мелатонина и ингибина в патогенезе олигоменореи у девочек-подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2020; 16 (3): 56–63.

23. Kaiser U.B. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest.* 2012; 122 (10): 3467–8.

24. Хаджиева Н.К., Кузнецова И.В. Лечение нарушений менструального ритма у женщин со стресс-зависимой гипоталамической дисфункцией. *Вопросы гинеколо-*

гии, акушерства и перинатологии 2020; 19 (2): 11–16.

25. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Патологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией. *Гинекология* 2018; 20 (1): 16–21.

26. Андреева В.О., Аперян А.В., Петров Ю.А. Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков. *Репродукт. здоровье детей и подростков* 2019; 15 (4): 25–32.

27. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., Батырова З.К. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2014; 3: 23–26.

28. Плавинский С.Л., Барина А.Н., Озолина Л.А. Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2019; 18 (6): 92–99.

29. Smith N.K., Jozkowski K.N., Sanders S.A. Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. *J Sex Med.* 2014; 11: 462–470.

30. Стеняева Н.Н. Репродуктивный возраст: проблемы сексуальности и контрацепция. *Гинекология. Эндокринология.* 2014; 12 (100): 25–28.

31. Черепко М.В., Иванов И.И., Попова-Петросян Е.В., Прочан Е.Н. Клинические аспекты приема оральных контрацептивов. *ТМБВ* 2017; 3–1.

32. Аксенова А.В., Соснова Е.А. Прединдикторы развития синдрома гиперторможения гонадотропной функции гипофиза после длительного приёма комбинированных оральных контрацептивов. *Архив акушерст-*

ва и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва 2018; 5 (4): 197–201.

33. *Lockwood C.J.* Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. Menopause. New York 2011; 18 (4): 408.

34. *Kuhl H.* Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005; 8 (1): 3–63.

35. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Галицкая С.А., Юргель И.С.* Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. Гинекология 2009; 11 (5): 9–15.

36. *Зильбер А.П.* Этика и закон МКС. Петрозаводск: Петрозаводский гос. ун-т 1998; 560.

REFERENCES

1. Finding a needle in a haystack. Differential diagnosis of ovarian dysfunction: news bulletin. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens 2021; 20 (in Russian).

2. *Kuznetsova I.V.* Possibilities of nonhormonal correction of disorders of menstrual cycle. *Meditsinskiy sovet* 2019 (13): 16–27 (in Russian).

3. *Wang Y.X., Arvizu M., Rich-Edwards J.W., Stuart J.J., Manson J.E., Missmer S.A., Pan A., Chavarro J.E.* Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 30: 371: m3464. DOI: 10.1136/bmj.m3464.

4. Gynecology. National manual: brief edition. Moscow: GEOTAR-Media 2019; 704 (in Russian).

5. *Yarmolinskaya M.I., Ganbarli N.F., Aylamazyan E.K.* The significance of kisspeptin in regulating the function of the reproductive system. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2016; LXV (6): 4–17 (in Russian).

6. *Chernukba G.E., Tabeeva G.I., Gusev D.V., Sbmakov R.G.* Kisspeptin and the reproductive system. *Doktor.Ru* 2017; 3 (132): 73–78 (in Russian).

7. *Clarkson J., Herbison A.E.* Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2006; 147 (12): 5817–5825.

8. *Smith J.T.* Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression in sheep and rodents: comparative aspects. *Peptides* 2009; 30 (1): 94–102.

9. *Romero A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L., Rance N.E.* Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (7): 2744–50. DOI: 10.1210/jc.2007-0553

10. *Gorelyshev A.S., Kuznetsova I.V.* Menstrual cycle and energy “policy” of hypothalamus. *Akusherstvo i ginekologiya. Spetsvyyp.: Aktual'nye voprosy endokrinnoy ginekologii. Effektivnaya farmakoterapiya* 2015; 5: 7–12 (in Russian).

11. *Kalinchenko S.Yu.* A step forward in the treatment of hyperprolactinemia: selected lectures. Moscow: Prakticheskaya meditsina 2010; 96 (in Russian).

12. *Sebko T.V., Kheydar L.A., Koneeva S.S.* Hyperprolactinemia. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 22 (5): 250–259. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259 (in Russian).

13. *Ivanova G.P., Gorobets L.N.* Psychological features and the range of mental disorders in patients with autoimmune thyroiditis. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal* 2010; 1: 25–35 (in Russian).

14. *Marchenko L.A., Masbaeva R.I., Chernukba G.E.* Contemporary views on the early stages of folliculogenesis and mechanisms of the development of premature ovarian failure. *Ginekologiya* 2020; 22 (5): 57–60 (in Russian).

15. *Podzolkova N.M.* Disorders of menstrual cycle in the reproductive period. *Meditsinskiy sovet* 2014; 9: 44–49 (in Russian).

16. *Baisova B.I.* Gynecology: textbook. Ed. by Savel'eva G.M., Breusenko V.G. Moscow: GEOTAR-Media 2018; 432 (in Russian).

17. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018; 143(3): 393–408.

18. *Adamyana L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Gusev D.V., Marchenko L.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Chernukha G.E.* Amenorrhea and oligomenorrhea. *Clinical guidance* 2021; 57 (in Russian).

19. *Catherine M. Gordon, Kathryn E. Ackerman, Sarah L. Berga, Jay R. Kaplan, George Mastorakos, Madhusmita Mi-sra, M. Hassan Murad, Nanette F. Santo-ro, Michelle P. Warren,* Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 102 (5): 1413–1439.

20. *Podzolkova N.M., Glazkova O.L.* Symptom, syndrome, diagnosis. Differential diagnosis in gynecology. 3rd ed., rev. and supp. Moscow: GEOTAR-Media 2014; 736 (in Russian).

21. *Sandakova E.A.* Dysregulatory disorders of menstrual function: pathogenetic association between thyroid and immune status, ways of correction: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 2000; 35 (in Russian).

22. *Andreeva V.O., Botasheva T.L., Rymashevskiy A.N., Latynin A.N., Petrov Yu.A., Zavodnov O.P.* The role of melatonin and inhibin in the pathogenesis of oligomenorrhea in teenage females. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2020; 16 (3): 56–63 (in Russian).

23. *Kaiser U.B.* Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest*. 2012; 122 (10): 3467–8.

24. *Khadzbieva N.K., Kuznetsova I.V.* Treating disorders of menstrual rhythm in women with stress dependent hypothalamus dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2020; 19 (2): 11–16 (in Russian).

25. *Chernukha G.E., Gusev D.V., Tabeeva G.I., Prilutskaya V.Yu.* Pathophysiological

peculiarities of the development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa. *Ginekologiya* 2018; 20 (1): 16–21 (in Russian).

26. *Andreeva V.O., Aperyana A.V., Petrov Yu.A.* Clinical and diagnostic value of molecular-genetic markers in oligomenorrhea genesis in teenagers. *Reprodukt. zdorov'e detey i podrostkov* 2019; 15 (4): 25–32 (in Russian).

27. *Borisenko M.Yu., Uvarova E.V., Batyrova Z.K.* Clinical and pathogenic peculiarities of secondary amenorrhea in normogonadotropic teenage females. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2014; 3: 23–26 (in Russian).

28. *Plavinskiy S.L., Barinova A.N., Ozolinya L.A.* Unwanted sequela of using hormonal drugs. Analysis of pharmacoepidemiological studies and databases of spontaneous reports. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2019; 18 (6): 92–99 (in Russian).

29. *Smith N.K., Jozkowski K.N., Sanders S.A.* Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. *J Sex Med*. 2014; 11: 462–470.

30. *Stenyaeva N.N.* Reproductive age: sexuality problems and contraception. *Ginekologiya. Endokrinologiya* 2014; 12 (100): 25–28 (in Russian).

31. *Cheripko M.V., Ivanov I.I., Popova-Petrosyan E.V., Prochan E.N.* Clinical aspects of taking oral contraceptives. *TMBV* 2017; 3–1 (in Russian).

32. *Aksenova A.V., Sosnova E.A.* Predictors of the development of the syndrome of hyperinhibition of gonadotropic function of pituitary gland after prolonged intake of combined oral contraceptives. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* 2018; 5 (4): 197–201 (in Russian).

33. *Lockwood C.J.* Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. Menopause. New York 2011; 18 (4): 408.

34. *Kubl H.* Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8 (1): 3–63.

35. *Torsbin I. Yu., Gromova O.A., Sukbikh G.T., Galitskaya S.A., Yurgel' I.S.* Molecular mechanisms of dydrogesterone (Duphaston). Genome-wide study of transcription effects of progesterone, androgen and estrogen receptors. *Ginekologiya* 2009; 11 (5): 9–15 (in Russian).

36. *Zil'ber A.P.* Ethics and the law of MKS. Petrozavodsk: Petrozavodskiy gos. un-t 1998; 560 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 27.11.2022

Одобрена: 02.12.2022

Принята к публикации: 05.12.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сандакова, Е.А. Нормогонадотропные расстройства менструальной функции в репродуктивном периоде: клиническая лекция / Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 38–53. DOI: 10.17816/pmj39638-53

Please cite this article in English as: Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. Normogonadotropic menstrual function disorders in reproductive period. Clinical lecture. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 38-53. DOI: 10.17816/pmj39638-53