

# Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции

*И.В. Кузнецова, М.Н. Бурчакова, Д.И. Бурчаков, Н.Х. Хаджиева, Г.Г. Филиппова*

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва

АНО ВО «Московский гуманитарный университет», г. Москва

Медицинский алфавит № 10 / 2017, том № 2 «Современная гинекология»

Менструальные нарушения широко распространены в популяции, значительная их часть связана со стрессом. Однако стресс не тождественен просто нервному напряжению, это неспецифическая реакция на изменения условий, которые требуют адаптации. Стрессорные факторы следует разделять на физические, метаболические и психологические. Особое значение имеют нарушения биологических ритмов организма, а также психологические особенности отношений пациенток с матерью. В целом при выраженном стрессе репродуктивная функция угнетается. Этот эффект реализуется несколькими путями, в частности, через транзиторную гиперпролактинемию. Лечение функциональной стресс-зависимой гиперпролактинемии осуществляется растительными дофаминомиметиками. Применение препаратов витекса священного у таких пациенток нормализует секрецию пролактина и регулирует менструальный цикл.

**Ключевые слова:** стресс, адаптация, нарушения менструального цикла, олигоменорея, транзиторная гиперпролактинемия, витекс священный.

Существуют две полярные точки зрения относительно тактики ведения пациенток с жалобами на нарушение ритма менструаций. Одна из них признает нерегулярный менструальный цикл вариантом нормы, если при обследовании не обнаруживаются данных, свидетельствующих о каком-либо заболевании, и предпочитает выжидательную тактику. Другая расценивает любые отклонения от принятой нормы как признак болезни и повод для терапии. Истина, как всегда, находится посередине, вот только найти эту золотую середину бывает довольно сложно.

Статистика менструальных нарушений, не ассоциированных с естественным процессом становления или угасания овариальной функции, эндокринными расстройствами и гинекологическими заболеваниями, свидетельствует об их высокой распространенности, особенно среди подростков и молодых женщин [1]. Мы привычно связываем этот факт с высокой стрессовой нагрузкой в период гормональной перестройки, которая сама по себе является стрессовым фактором, но далеко не всегда понимаем механизм реализации стрессовых нарушений и не в состоянии разделить нормальные и аномальные реакции репродуктивной системы на стресс.

Понятие «стресс» давно вошло в обиход и едва не утратило своего медико-биологического значения. В широком смысле его можно определить как неспецифическую реакцию организма на ситуацию, которая требует большей или меньшей функциональной перестройки организма, соответствующей адаптации к данной ситуации. Не важно, как изменились условия, в лучшую или худшую сторону для человека. Уровень стресса определяется тем, сколько ресурсов потребуются, чтобы адаптироваться к новой ситуации. Также существует понятие дистресса, то есть такого стресса, который вызывает истощение сил, нарушение адаптации, препятствует развитию и актуализации личности.

Дистресс подрывает здоровье человека, провоцируя иммунные и обменные нарушения.

Важно понимать, что стресс – это не просто нервное напряжение человека, а именно психологическая и соматическая реакция на необходимость адаптироваться. В ответ на любой стресс срабатывает нейроэндокринная система. Основную нагрузку по выполнению нейроэндокринного стрессового ответа несет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Реакция центральной нервной системы запускает выработку кортиколиберина и аденокортикотропного гормона (АКТГ), вслед за этим в надпочечниках вырабатывается кортизол. Одновременно в кровь выбрасывается адреналин, потенцирующий АКТГ и готовящий сердечно-сосудистую систему к борьбе за выживание. В условиях соответствия стрессового воздействия адаптивным возможностям весь каскад реакций происходит последовательно до своего конечного разрешения. Этот нормальный стрессовый ответ наряду с воспалением и иммунным ответом является одной из базовых физиологических реакций организма на внешнее воздействие, а стрессоры – тренировкой его адаптивных возможностей. Как сказал в 1979 году Г. Селье: «Стресс – это вкус жизни».

Если стресс – норма жизни, то применительно к патологии мы можем говорить либо о дистрессе (чрезмерное стрессовое воздействие), либо о повышенной чувствительности к стрессу. Превышение порога интенсивности или длительности стрессового воздействия нарушает нормальный ход событий: истощение адапционных резервов мешает завершению стресс-реакции и влечет за собой функциональные нарушения, и прежде всего в репродуктивной системе. Таков весьма рациональный природный механизм, препятствующий наступлению беременности в невыгодных внешних условиях: транзиторное бесплодие переносит деторождение на более благоприятный период.

Нарушения менструального цикла, боль, разнообразные вегетососудистые симптомы, желудочно-кишечные расстройства и другие признаки, не имеющие под собой органической основы, по сути представляют сигналы о неблагополучии, о том, что стрессовая нагрузка оказалась за пределами для конкретного организма. Парадоксально, но аменорея в отсутствие соматических симптомов свидетельствует о хорошем здоровье, потому что репродуктивной функцией организм может пожертвовать без ущерба для себя, и такая изолированная реакция на сильный стрессовый фактор демонстрирует высокие адаптивные возможности и пластичность гипоталамуса. Широко известное отражение подобных реакций на дистресс – массовая аменорея, зарегистрированная во время Второй мировой войны.

Напротив, сохранение регулярных менструаций и фертильности у больных с тяжелыми системными заболеваниями свидетельствует о неспособности гипоталамуса контролировать ситуацию. Интересно, что в дебюте некоторых соматических, эндокринных, психических и других системных хронических заболеваний (сахарный диабет, системная красная волчанка, про-

грессирующие заболевания печени, шизофрения и др.) нередко случаются нарушения менструального цикла. Гипоталамус пытается перенаправить ресурсы, необходимые для реализации менструального цикла, и с их помощью предотвратить развитие заболевания. Если это ему не удастся, и в процессе адаптации формируется устойчивое патологическое состояние, то менструальный цикл восстанавливается. Недаром аменорея рассматривается как первый симптом шизофрении, цирроза печени и т.д. Таким образом, нарушения менструального цикла могут быть сигналом любого неблагополучия в организме [2].

Стрессоры, влияющие на репродуктивную систему, многообразны, вид патологического ответа на стрессовое воздействие от предменструального синдрома до аменореи зависит как от вида стрессора, так и от индивидуальных особенностей реагирования организма. Условно стрессовые факторы делятся на три группы.

**Физические стрессоры:** занятия спортом, чрезмерные мышечные нагрузки, соматические болезни, операции, травмы, смена часовых и климатических поясов, другие факторы внешней среды, оказывающие прямое воздействие на человека.

**Метаболические стрессоры:** переедание и недоедание, качественный дефицит питания, употребление алкоголя или наркотиков, применение лекарственных препаратов или других средств, способных нарушить внутреннюю среду организма.

**Психологические стрессоры:** эмоциональный стресс, чрезмерные умственные нагрузки, изменения семейного или социального статуса и другие психологически значимые события в жизни, отражающиеся на деятельности центральной нервной системы.

К сожалению, роль перечисленных факторов в нарушениях менструальной функции недооценивают. Они сопровождают любого человека, а подсчитать силу стрессового воздействия очень сложно. Точно так же трудно учесть эффект «накопления стресса», который правильнее было бы называть эффектом истощения резервов. Типичной в практике гинеколога является ситуация, когда молодая девушка сдает вступительные экзамены в вуз (психоматематический стресс), потом едет отдыхать (резкая смена часовых поясов и образа жизни – физический стресс), а ближе к осени решает снизить вес и садится на диету (метаболический стресс). Ее гипоталамус реагирует так же, как гипоталамус ее далеких предков реагировал на голод, сезонную миграцию и физическую нагрузку, то есть угнетением ритма гонадолиберина. Особенно опасны стрессоры, вынужденно меняющие привычный режим жизни человека, тесно связанный с основными биоритмами организма, точнее, не режим, а режимы бодрствования и сна, приема пищи, труда и отдыха, соответствующие внутренним ритмам выработки гормонов и, соответственно, ритму фертильности обоих полов и менструальному ритму женщин.

Еще один недооцененный источник стресса – проблемы и конфликты в семье. Для женской репродуктивной системы особое значение имеют отношения в так называемой диаде «мать–дочь». Ее содержание определяет развитие женской идентичности, формирует сценарии поведения в отношениях с мужчинами, задает способы совладания со стрессом. Отношения матери со взрослой дочерью можно изучить с помощью современных психометрических методик, например, опросника MAD (Mother Adult Daughter questionnaire). Согласно данным, полученным на клинической базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, у молодых женщин с нарушениями менструального цикла отмечаются необычайно высокие уровни привязанности к матери ( $34 \pm 6$ ; разброс значений шкалы 0–45) и взаимозависимости ( $12 \pm 3$ ; разброс значений шкалы 0–15). Такая близость не позволяет молодой женщине сформировать целостную и зрелую женскую идентичность. Кроме того, в ситуации стресса ее психика прибегает к инфантильной регрессии: пациентка демонстрирует детские паттерны поведения, нуждается в материнской заботе и опеке.

Для гипоталамуса эти события означают временный возврат в детство или период пубертата, и ритм гонадолиберина подстраивается к новой ситуации. Менструальный цикл теряет регулярность, как в первые месяцы после менархе, или вовсе прекращается. Очень часто приходится видеть молодых девушек и женщин с нарушениями цикла на приеме у врача вместе с мамой. У них необычайно близкие и теплые отношения, которые, собственно, и не дают дочери научиться самой справляться со стрессом и психологически вырасти. Другим полюсом являются ситуации, когда отношения с матерью, наоборот, чрезвычайно конфликтны, или присутствует разрыв. В этом случае уже непреодолимая дистанция между матерью и дочерью мешает последней нормально развиваться, а опекающей фигурой, потакающей ее детскому поведению, становится муж или кто-либо еще из близких людей. Инфантилизм этих женщин не всегда очевиден, но в рамках консультации психолога обычно удается разглядеть незрелость их суждений, признаки «магического» или «героического» мышления. Порой случается так, что молодая женщина необычайно успешна в карьере или бизнесе, находится в браке, но когда речь заходит о ее матери, превращается в ребенка, порой излишне балованного, а порой отвергнутого и одинокого. Все это лишь один из примеров взаимосвязи нарушений функции репродуктивной системы и так называемой материнской сферы [3].

Длительное нарушение внешних режимов, длительное или запредельно сильное напряжение (дистресс) формирует и поддерживает постоянную асинхронную активность гипоталамуса и лимбико-ретикулярной системы мозга, а патологические, ввиду своей асинхронности, нисходящие нервные и гуморальные сигналы периферическим тканям составляют информационную стадию репродуктивной дисфункции. Если цепочку вовремя не прервать, заблокировав действие провоцирующего фактора до момента восстановления резервов, запускается процесс эпигенетической регуляции, развиваются локальные патологические процессы, сопровождающиеся дистрофией органа и гибелью части клеток – наступает метаболическая стадия. Так стрессовые нагрузки формируют то, что называют соматизацией (заболевание физического тела вследствие триггеров, исходящих из центральной нервной системы) [4].

Спектр возможных реакций репродуктивной системы на стресс весьма широк, но он всегда представляет собой последовательный процесс, зависящий от силы стрессового воздействия и стрессовой чувствительности центральной нервной системы. Адаптивные реакции репродуктивной системы на сильный стресс могут выражаться даже в аменорее (еще раз вспомним об аменорее военного времени), но менструальная функция всегда восстанавливается спонтанно после прекращения действия стрессора. В случаях дезадаптивной реакции ответ репродуктивной системы или неадекватен стрессовому воздействию (женщина иногда даже затрудняется вспомнить, что именно привело к нарушениям цикла), или сохраняется уже после разрешения стрессовой ситуации, как в упомянутых редких случаях аменореи у студенток первого курса института, успешно преодолевших вступительные экзамены.

Сложные нейрогормональные взаимодействия в ходе адаптации к стрессу неизбежно вовлекают дофаминергические нейроны, и у части пациенток возникают изменения секреции пролактина, которые, по-видимому, имеют адаптивный характер. Метаболическое действие пролактина не ограничивается индукцией лактации и регуляцией секреции гонадолиберина, эффекты гормона затрагивают практически все ткани в организме – предполагается, что пролактин и родственные ему молекулы выполняют около 300 биологических функций. Наряду с кортизолом и адреналином пролактин секретируется в ответ на эпизоды напряжения (стресса) любого рода. Клинически значимая гиперпролактинемия может быть связана с избыточной реакцией на стресс приемлемой интенсивности. Не исключено, что существует генетически детерминированная или

приобретенная особенность стрессовой реакции, включающая повышение выброса пролактина, и у таких лиц даже малозначимое перевозбуждение провоцирует гормональный дисбаланс. На современном этапе развития лабораторной диагностики оценить все отклонения в секреции пролактина невозможно: максимальная секреция гормона наблюдается во сне с пиковыми выбросами в фазу быстрого сна. Мы же делаем свои заключения, основываясь только на определении базального уровня пролактина в утренние часы после пробуждения, и от нашего внимания ускользают функциональные нарушения выработки гормона. При этом следует помнить, что вне зависимости от этиологии любая форма гиперпролактинемии, от опухолевой до транзиторной, может сопровождаться нарушениями менструального цикла.

Стойкое повышение уровня биоактивного пролактина в крови обычно рассматривается в контексте синдрома гиперпролактинемии, опухолевого или неопухолевого (идиопатическая гиперпролактинемия) происхождения. В центральной нервной системе избыток пролактина ингибирует активность кислых нейронов, что приводит к супрессии выбросов гонадолиберина. В таких условиях тормозится овуляция, и нарушается фолликулогенез. Само по себе длительное ановуляторное состояние чревато пагубными последствиями для репродуктивной системы, но ановуляция в сочетании с умеренной гиперпролактинемией, когда синтез эстрогенов созревающими фолликулами сохраняется на уровне ранней фолликулярной фазы, особенно вредна для молочных желез, где синергичное действие эстрадиола и пролактина повышает риск патологической пролиферации.

Сегодня можно уверенно говорить о том, что гиперпролактинемия является независимым фактором риска рака молочной железы (РМЖ). При этом у пациентов с макроаденомами гипофиза при запредельных концентрациях пролактина в крови и глубоком подавлении фолликулогенеза молочные железы подвергаются инволюции и риск РМЖ низок. Но в условиях умеренной гиперпролактинемии и сохраненного эстрогенного биосинтеза вероятность развития эстрогензависимых опухолей увеличивается. Причем не только гиперпролактинемия, но и высокие нормальные цифры секреции пролактина определяют повышенный риск РМЖ. В клиническом исследовании, включившем 8781 участницу, был подтвержден рост риска РМЖ при гиперпролактинемии, обнаруженной менее чем за 10 лет до контрольного обследования груди: относительный риск (ОР) составил 1,20 при сравнении концентраций пролактина в плазме крови >15,7 нг/мл против <8,1 нг/мл. Корреляцию факта обнаружения опухоли с уровнем пролактина наблюдали, начиная с 11 нг/мл гормона в сыворотке крови. Положительная связь была сильнее в отношении эстрогенозависимого рака: ОР 1,28 (для женщин в постменопаузе – ОР 1,37) [5].

Так многосторонность физиологического действия пролактина оборачивается другой стороной, и гормон вовлекается в патологические процессы, включая канцерогенез. Проканцерогенный потенциал пролактина опосредован несколькими факторами. Гормон не только повышает клеточную пролиферацию, но и усиливает неогенез. Кроме этого, он влияет на способность клеток к миграции, ослабляя межклеточные контакты в рецептивных тканях. Среди многочисленных эффектов пролактин-индуцируемого белка (prolactin-induced protein, его синтез контролирует ген, находящийся под прямым управлением пролактина) – способность стимулировать пролиферацию и повышать инвазивный потенциал клеток [6]. Избыточное содержание пролактина в крови связано с высокой агрессивностью опухолей, высоким риском метастазирования и малыми шансами на долгосрочную выживаемость больных. Но интерпретировать эти данные как однозначное свидетельство вредоносного действия пролактина нельзя. Не будем забывать, что пролактин относится к гормонам-адаптогенам, и возможно, что повышение его секреции у онкологических больных обу-

словливается отчаянными попытками организма наладить поврежденные межклеточные коммуникации.

Функциональная транзиторная гиперпролактинемия сопровождается не только ановуляторными, но и овуляторными расстройствами менструального цикла. Нарушения пикового преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) по причине недостаточной секреции ксис-пептина в гипоталамусе может приводить к гиполитеинизму и соответствующим клиническим симптомам. При сохраненном овуляторном цикле функциональная гиперпролактинемия часто обнаруживается при предменструальном синдроме и болевых синдромах, ассоциированных с менструальным циклом (масталгия, дисменорея, менструальная мигрень). Масталгия, неожиданно появившаяся после стрессового воздействия, это первый тревожный звонок, сигнализирующий о вероятной избыточной секреции пролактина, далеко не всегда выявляемой при исследовании крови. Участвует пролактин и в развитии других нарушений, называемых обобщенным термином «вегетативная дистония». При регулярном овуляторном менструальном цикле вегетативная дистония часто приобретает циклический характер, проявляя зависимость от колебаний уровней половых стероидов – так разворачивается симптомокомплекс предменструального синдрома.

Любые аномалии менструального цикла ассоциированы с высоким, в том числе отсроченным риском нарушений фертильности и заболеваний репродуктивной системы, поэтому нормализация ритма менструаций – необходимая мера по сохранению здоровья женщины и залог сохранения ее способности к деторождению. Но терапия нарушений менструального цикла, особенно у молодых пациенток, далеко не проста. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства. При функциональных стресс-зависимых расстройствах менструального цикла, в отсутствие соматизированных нарушений или диагностированных эндокринных заболеваний предпочтение можно отдать негормональным средствам коррекции.

Подходы к терапии нарушений менструального цикла никогда не будут однозначными, поскольку требуют персонализации, учета особенностей конкретной пациентки, ее текущих целей и предпочтений. Например, при планировании беременности у женщины с расстройствами овуляции приоритетным в схеме терапии станет назначение прогестагенов во вторую фазу менструального цикла – это позволит компенсировать недостаточность лютеиновой фазы, наладить регулярный цикл и обеспечить хорошие условия для будущей имплантации плодного яйца. Потребность в предохранении от беременности является дополнительным основанием для назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), выбор которых производится в зависимости от характера нарушений (заболевания): КОК с производным норгестостерона II–III поколений рекомендуются пациенткам с аномальными маточными кровотечениями дисфункционального происхождения, КОК с диеногестом – женщинам, испытывающим тазовую боль, КОК с дроспиреноном – больным с предменструальным синдромом [7].

Спорными остаются вопросы о целесообразности назначения КОК пациенткам с гипоталамической аменореей, поскольку дополнительное подавление и без того низкой секреции ЛГ может привести к гиперторможению деятельности гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы, а также подросткам с гипоменструальным синдромом [8]. В свою очередь, гиперпролактинемия, хотя и не является противопоказанием к назначению КОК, может усугубиться в ответ на стимулирующее действие эстрогенного компонента. Появление масталгии на фоне приема КОК отчасти объясняется именно этим механизмом взаимодействия эстрогенов и пролактина.

У пациенток с функциональными стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла, не нуждающихся ни в подготовке к беременности, ни в контрацепции или имеющих

относительные / абсолютные противопоказания к использованию гормонов, перспективным методом терапии является использование современных фитотерапевтических средств, разработанных в соответствии с концепцией фитониринга [9]. Технология фитониринга, применяемая в производстве, обеспечивает исключительную для фитосредств точность дозирования и стандартизацию концентраций действующих веществ в препарате. Стабильность концентраций означает безопасность терапии для пациентки – нет вероятности случайной передозировки при избыточной концентрации активного вещества в исходном сырье – и ее эффективность. Сегодня накоплена значительная доказательная база эффективности препаратов, созданных по технологии фитониринга, в разных областях гинекологии [10, 11]. Клиническая эффективность витекса священного (*Vitex agnus-castus*, прутняка) подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), изучавших возможности коррекции нарушений менструального цикла. Экстракт витекса священного, снижающий синтез пролактина путем стимуляции дофаминовых рецепторов гипоталамуса, включен в состав нескольких препаратов для коррекции гиперпролактинемии, в том числе стандартизированного по содержанию дитерпенов лекарственного средства Циклодинон®.

Препараты витекса священного можно применять в лечении ПМС, овуляторной дисфункции яичников, функциональной гиперпролактинемии, масталгии, фиброзно-кистозной болезни и некоторых эндокринопатий, например синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), как в виде монотерапии, так и в качестве вспомогательного средства [12–17].

Активные вещества прутняка – бициклические терпены, именно они, оказывая дофаминергический эффект, нормализуют секрецию пролактина (в том числе при «стрессовой» гиперпролактинемии, транзиторных формах расстройства секреции и латентных нарушениях). Нормализация концентраций пролактина в крови до физиологических значений обеспечивает нормальную выработку гонадотропных гормонов – восстанавливает овуляторную функцию яичников и полноценный двухфазный менструальный цикл.

В опытах на животных, в том числе приматах, была подтверждена безопасность экстракта *Vitex agnus-castus*: токсическую дозу так и не удалось смоделировать [15], что, впрочем, совершенно ожидаемо, поскольку данные об использовании этого вещества в пище и с медицинскими целями культура Аравийского полуострова накапливает уже несколько тысячелетий.

Мета-анализ 12 РКИ, выполненный в 2013 году, подтвердил эффективность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии и ассоциированных нарушений (недостаточности лютеиновой фазы и ПМС). При этом влияние прутняка превосходило не только эффект плацебо, пиридоксина, сульфата магния и флуоксетина, но было сопоставимо с действием бромкриптина, синтетического агониста дофаминовых рецепторов [18].

По-видимому, фитотерапия заслуживает более широкого распространения, чем назначение исключительно женщинам с функциональными преходящими расстройствами менструального цикла. В недавнем обзоре (2014) была предпринята попытка оценить возможности растительных лекарственных средств в лечении СПКЯ. Авторы обзора смогли продемонстрировать эффективность, как минимум, трех фитопрепаратов: витекс священный имел сравнимое с бромкриптином нормализующее действие на характеристики менструального цикла у пациенток с нарушенной секрецией пролактина (30% больных СПКЯ), цимицифуга кистевидная оказалась полезной добавкой к стимуляции овуляции с помощью кломифена цитрата, а солодка была сравнима со спиронолактоном в лечении гиперандрогенных симптомов [19–21].

Интерес к препаратам витекса священного растет, по-

зволяя обнаружить все большее число разносторонних положительных эффектов экстракта этого растения. В 2015 году было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, посвященное анализу эффективности лекарственного препарата, содержащего витекс священный, у подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла [22]. В выборку вошли 80 пациенток 16–26 лет без органических заболеваний репродуктивной системы, сформировавшихся эндокринопатий и серьезных соматических проблем, но имеющие нарушения менструального цикла, предположительно вызванные стрессовым фактором. В исследование включались пациентки с содержанием пролактина в крови выше 250 мМЕ/л и (или) транзиторными его повышениями более 550 мМЕ/л, зафиксированными на этапе скрининга, или постоянным повышением уровня пролактина не более 1000 мМЕ/л (при условии исключения опухоли гипофиза). Пациентки основной группы ежедневно получали по 40 мг препарата Циклодинон® на протяжении полугода, а участницы из контрольной группы весь этот срок принимали мультивитаминный комплекс.

До начала лечения у участниц исследования имелись разнообразные нарушения менструального цикла: аменорея (отсутствие менструаций в течение трех и более месяцев при предшествующем регулярном цикле), олигоменорея (увеличение продолжительности цикла более 37 дней), полименорея (межменструальные интервалы менее 24 дней), межменструальные кровотечения / кровомазанье. Максимальный уровень пролактина был зафиксирован на отметке 922 мМЕ/л (44 нг/мл).

В результате терапии средняя длительность менструального цикла сократилась на 13 дней до нормальных значений (31 день). У пациенток, принимавших витамины, продолжительность цикла сократилась только на четыре дня, достигнув 42 дней. На фоне приема Циклодинона® улучшался контроль менструального цикла – сокращалось число дней с межменструальными и предменструальными кровяными выделениями, но этот феномен наблюдался только у пациенток с олигоменореей. У женщин с регулярными менструациями и полименореей использование препарата витекса священного улучшало контроль аномальных кровяных выделений с той же частотой, что и в группе сравнения. Ановуляция, наблюдавшаяся до включения в исследование у 82,5–85,0 % участниц, после лечения была зафиксирована у 30 % получавших Циклодинон® и у 65 % принимавших витамины.

Стандартизированный экстракт витекса священного избавил от галактореи две трети участниц, в группе сравнения симптом сохранился у 4 из 6 пациенток; сочетание «продолжающаяся галакторея плюс аномальный менструальный цикл» подтверждало ассоциированный патогенез нарушений. Полное исчезновение или значительное облегчение боли в молочных железах по визуально-аналоговой шкале отметили более чем две трети лечившихся фитопрепаратом Циклодинон® – 73,68 %, в группе сравнения подобный эффект наблюдали лишь 2,5 % участниц.

Основой полученных результатов явилась полная нормализация секреции пролактина у женщин, принимавших экстракт витекса священного. В группе сравнения доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение концентраций пролактина – с 32,5 до 15,0%. Дополнительным бонусом от витекса священного стало позитивное влияние на вегетативную функцию и расстройства сна, в целом выразившееся в 10-кратном снижении числа жалоб и устранении синдрома вегетативной дистонии [22]. И, конечно, главным результатом следует признать повышение качества жизни пациенток и субъективную положительную оценку результатов терапии.

В исследовании не удалось установить какой-либо взаимосвязи между клиническими симптомами и особенностями секреции пролактина, интерпретация результатов гормональных

анализов, как всегда, натолкнулась на невозможность оценить пиковые выбросы гормона во время сна. В рутинной клинической практике врач к тому же не имеет права «ловить» транзиторную гиперпролактинемию. Функциональные расстройства секреции пролактина остаются труднодиагностируемыми. Но назначение препаратов витекса священного безвредно, поэтому даже ошибочное подозрение на транзиторную или латентную гиперпролактинемию не станет роковым. С другой стороны, при наличии только косвенных клинических признаков (масталгия, расстройства ритма менструаций и др.) и высоком и нормальном уровнях пролактина вероятность угадать транзиторную гиперпролактинемию достаточно велика и назначение Циклодинона как монотерапии либо в комбинации с другими средствами вполне оправданно.

Уязвимость и нестабильность эндокринных взаимоотношений внутри репродуктивной системы молодых женщин снижают их устойчивость к стрессу, что необходимо учитывать, назначая терапию по поводу нарушений менструального цикла.

**Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of non-hormonal correction**  
**I.V. Kuznetsova, M.N. Burchakova, D.I. Burchakov,**  
**N.Kh. Khadzhieva, G.G. Filippova**

Menstrual disorders are widespread in the population, a significant part of them is associated with stress. However, stress is not identical simply to nervous tension, it is a nonspecific reaction to changes in conditions that require adaptation. Stress factors should be divided into physical, metabolic and psychological factors. Of particular

Оставить без внимания такую ситуацию тоже нельзя – слишком высоки риски формирования в будущем субфертильности и других нарушений в репродуктивной системе. Предположение о стрессовой обусловленности имеющихся нарушений должно помочь врачу в выделении группы пациенток для щадящего лечения с применением фитопрепаратов.

Индивидуализированный подход должен учитывать модель взаимодействия «врач – пациентка». Патерналистский формат больше подходит для юных и не вполне информированных пациенток, он предусматривает максимальный учет потребностей и жизненных приоритетов с определением алгоритма терапии самим врачом (акцент на негормональном лечении уместен). Партнерская схема предполагается в тех случаях, когда пациентка хорошо сориентирована в обсуждаемых вопросах – ей достаточно предоставить необходимую информацию и дать возможность принять осознанное решение самостоятельно. Однако полные разъяснения касательно диагноза и планируемого лечения абсолютно необходимы в каждом случае.

importance are violations of the biological rhythms of the body, as well as psychological features of the relationship of patients with the mother. In general, with expressed stress, the reproductive function is inhibited. This effect is realized in several ways, in particular through transient hyperprolactinemia. Treatment of functional, stress-dependent hyperprolactinemia is carried out by plant dopaminomimetics. The use of Vitex agnus-castus drugs in such patients normalizes the secretion of prolactin and regulates the menstrual cycle.

**Key words:** stress, adaptation, menstrual cycle disorders, oligomenorrhea, transient hyperprolactinemia, Vitex agnus-castus.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адильханова А.Х. Медико-социальные предпосылки становления репродуктивной системы у девочек-подростков из неблагополучных семей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011.
2. Горелышев А., Кузнецова И. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. Эффективная фармакотерапия 2015; 5: 4-12.
3. Филлипова Г. Нарушения репродуктивной функции и ее связь с нарушениями в формировании материнской сферы. Журнал практического психолога 2003; 4-5:83-109.
4. Кубасов Р. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. Фундаментальные исследования 2014; 10: 1010-4.
5. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. Cancer Res. 2013; 73:4810-9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0665.
6. McHale K, Tomaszewski JE, Puthiyaveetil R, Livolsi VA, Clevenger C V. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma. Mod. Pathol. 2008; 21: 565-71. doi:10.1038/modpathol.2008.7.
7. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11: 2879-89. doi:10.1517/14656566.2010.509344.
8. Biason TP, Goldberg TBL, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR de C. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. BMC Endocr. Disord. 2015; 15: 15. doi:10.1186/s12902-015-0012-7.
9. Симоновская Х. Фитотерапия: зеленые перспективы. Интервью с председателем совета директоров компании «Бионорика» проф. Михаэлем Плонпом. Status Praesens 2012; 5: 39-45.
10. Вуттке В., Зайдлова-Вуттке Д., Ярри Г., Артымук Н. Роль Витекса священного (Vitex agnus castus) в гинекологической эндокринологии. Гинекология 2014; 1: 4-7.
11. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Arty- muk N. Der Stellenwert des Monchspeer (Vitex agnus-castus). Zeitschrift Fur Phyther. 2010; 31: 294-8.
12. Артымук Н., Устинова Т., Власова В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. Российский вестник акушера-гинеколога 2011; 2: 65-8.
13. Цой Л. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС. Онкология, гематология и радиология 2010; 3: 2-7.
14. Elsayed M. Agnucaston and Clomiphene Citrate in Infertile Patients with Polycystic Ovaries. J. Fertil. Vitr. IVF-Worldwide, Reprod. Med. Genetics Stem Cell Biol. 2013; 2: 33-40. doi:10.4172/2375-4508.1000108.
15. Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of Vitex agnus-castus essential oil. Avicenna J. Phytomedicine n.d.; 5: 218-30.
16. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. Aust New Zeal. J. Obstet. Gynaecol. 2010; 50: 189-93. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x.
17. ZamaniM, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome. Acta Med. Iran 2012; 50: 101-6.
18. van Die M, Burger H, Teede H, Bone K. Vitex agnus-castus Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Tri- als. Planta Med. 2012; 79: 562-75. doi:10.1055/s-0032-1327831.
19. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/ amenorrhoea and hyper- androgenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. BMC Complement. Altern. Med. 2014; 14:511. doi:10.1186/1472-6882-14-511.
20. Shahin AY, Mohammed SA. Adding the phytoestrogen Cicerifugae Racemosae to clomiphene induction cycles with timed intercourse in polycystic ovary syndrome improves cycle outcomes and pregnancy rates – a randomized trial. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30: 505-10. doi:10.3109/09513590.2014.895983.
21. Kamel HH. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 168: 60-3. doi:10.1016/j. ejogrb.2012.12.025.
22. Кузнецова И., Успенская Ю., Диль В., Гринева А. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. Акушерство и гинекология 2015; 10: 1-8.