

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла

Б.А.Волель^{1,2}, А.А.Рагимова¹, Д.И.Бурчаков³, М.Н.Бурчакова³, И.В.Кузнецова¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБНУ Научный центр психического здоровья. 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34;

³АНО ВО Московский гуманитарный университет. 111395, Россия, Москва, ул. Юности, д. 5

В статье представлен систематический анализ литературных данных по проблеме нарушений менструального цикла, возникающих в результате психологического стресса. Обобщены данные зарубежных и отечественных публикаций последних 15 лет, проиндексированных в системе цитирования Pubmed. Описаны современные теории механизма развития нарушений менструального цикла психогенного происхождения. Описаны особенности нарушений менструального цикла, развивающихся в результате действия психологического стресса. Проанализированы данные исследований, демонстрирующих отличия стрессовой чувствительности и особенности структуры личности у женщин, отвечающих нарушением менструальной функции на стресс. Описаны методы нефармакологического психотерапевтического лечения.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, ановуляция, аменорея, стресс, тревожность, депрессия.

✉ dr.burchakov@yandex.ru

Для цитирования: Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И. и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 8–13.

Stress-related menstrual disorders

B.A.Volel^{1,2}, A.A.Ragimova¹, D.I.Burchakov³, M.N.Burchakova³, I.V.Kuznetsova¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²Mental Health Research Center. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe shosse, d. 34

³11395, Russian Federation, Moscow, ul. Iunosti, d. 5

In this systematic review of scientific literature on stress-related menstrual disorders we summarize the results presented in papers, published in course of last 15 years and indexed in Pubmed. We describe contemporary theories considering the mechanism of psychogenic menstrual disorders development and review their specific features. We identify certain characteristics of sensitivity to stress and personality traits in women, reacting on stress with menstrual disorder. We also describe certain non-pharmacologic psychotherapeutic approaches to the management of these disorders.

Key words: menstrual disorders, anovulation, amenorrhea, stress, anxiety, depression.

✉ dr.burchakov@yandex.ru

For citation: Volel B.A., Ragimova A.A., Burchakov D.I. et al. Stress-related menstrual disorders. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 8–13.

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла (СНМЦ) представляют собой группу заболеваний/состояний, возникающих в результате стрессогенного воздействия и связанных с нарушением ритма менструаций или симптомами, ассоциированными с менструальным циклом. Палитра СНМЦ весьма разнообразна, но в фокусе внимания исследователей традиционно оказываются нарушения ритма менструаций – главным образом, вторичная аменорея (отсутствие менструаций в течение 3 мес и более при условии исходно регулярного менструального цикла), которая встречается у 3–5% женщин фертильного возраста [1, 2]. Первичная стрессогенная аменорея составляет всего 3% от всех случаев функциональной гипоталамической аменореи [3].

Стрессовые факторы, ассоциированные с нарушениями менструального цикла, необязательно носят объективно катастрофический характер (угроза жизни, тюремное заключение и пр.). Дистресс может быть связан и с субъективно значимыми (психогенными/кататимными) факторами, относящимися к повседневной производственной/учебной или семейной жизни (экзаменационная сессия, межличностные конфликты, изменения привычных условий жизни – длительные командировки и пр.) [4]. Поскольку такого рода стрессоры сопровождают нашу повседневную жизнь, высокая частота менструальных расстройств психогенного происхождения не удивляет.

Сбои менструального ритма, вызванные эмотивными факторами, значительно чаще встречаются у подростков и молодых женщин до 25 лет [2]. Именно к этой популяции относятся сведения о высокой распространенности нарушений ритма менструаций: в исследованиях, проведенных среди студенток вузов, олигоменорея встречалась с частотой до 10,9%, аменорея – 2,6%, при этом частота овуляторных циклов сокращалась примерно на 40% во время стрес-

са, связанного с нагрузкой при сдаче выпускных и вступительных экзаменов.

Отсутствие морфологического субстрата при описываемых расстройствах не должно быть причиной пренебрежительного отношения к ним, поскольку в перспективе эти нарушения провоцируют возникновение либо способствуют развитию гинекологических или других, не связанных с репродуктивной системой заболеваний, в числе которых соматическая, эндокринная, онкологическая и иная патология [5, 6]. Около 30% женщин, обратившихся за помощью в клинические центры, занимающиеся вопросами бесплодия в США, имели функциональную стресс-зависимую аменорею [7]. Кроме того, СНМЦ связаны с увеличением риска рака молочной железы до 20%, ишемической болезни сердца – до 50% и заболеваний опорно-двигательной системы – до 14% [6, 8].

Воздействие стресса на репродуктивную систему женщины реализуется в рамках континуума клинических расстройств: от значимых, выраженных нарушений менструального цикла: аномальные маточные кровотечения, аменорея [7, 9, 10] – до состояний, ассоциированных с менструальным циклом (дисменорея, менструальная мигрень, циклическая масталгия, предменструальный синдром), не всегда требующих лекарственной коррекции, но в значительной степени влияющих на эмоциональное состояние и качество жизни пациенток [7, 9, 11]. Помимо этого даже не манифестированная в виде изменений характеристик менструального цикла стрессогенная овуляторная и эндометриальная дисфункция становится причиной идиопатического бесплодия. Стрессовое воздействие, реализуясь через гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к нарушению образования доминантного фолликула и, как следствие, формированию ановуляторного цикла [12], а на уровне яичников способствует развитию окислительного стресса с последующей неполноцен-

ной лютеинизацией и ухудшением качества ооцитов даже при наличии овуляции [13].

Согласно мнению отечественных и зарубежных авторов, общей характеристикой для всех пациенток с СНМЦ является наличие не только стрессового фактора, но и психических (личностных) расстройств [14], среди которых на первый план выступают тревожные (до 23%) и депрессивные (до 35%) нарушения [5, 15]. При этом коррекция психических расстройств, включая психотерапевтические методы, у пациенток с функциональной аменореей оказывается эффективной до 87,5%, как в отношении нормализации эмоционального статуса женщины, так и стабилизации гормональных показателей [16]. К особенностям личностной структуры пациенток, «ответственным» за формирование СНМЦ (по данным психометрических методик), относятся следующие нерядоположенные дименсии: чувствительность к мнению и оценке окружающих, эмоциональная неустойчивость, алекситимия [14].

История вопроса

Впервые нарушения менструального цикла, обусловленные стрессовым воздействием, были описаны в 1797 г. Впоследствии изучение аспекта стресс-зависимых сбоев менструации неоднократно встречалось в работах врачей-исследователей, но было привязано в основном к глобальным социальным событиям. Так, случаи массовой аменореи были описаны после обстрелов Страсбурга во время франко-прусской войны (1870 г.). В дальнейшем вплоть до периода Второй мировой войны (1939–1945 гг.) интерес к предмету СНМЦ носил спорадический характер. Однако в период военных действий, разгоревшихся в середине XX в., проблема СНМЦ вновь актуализировалась. Данные проведенных исследований были интересны и во многом неожиданны. Например, при обследовании санитарок, подвергавшихся стрессовому воздействию условий военного времени нарушения менструального цикла выявлялись в 50% случаев, из них в 23% наблюдений имелась аменорея, и эти цифры превышали распространенность отсутствия менструаций среди заключенных концентрационных лагерей (14,8%). Объяснение этого факта можно найти в других исследованиях, проведенных на когортах бывших узниц концентрационных лагерей. В этих работах была отмечена связь между СНМЦ и микросоциальным окружением: так, у женщин, пребывавших в концлагерях с близкими, достоверно реже (в 2,5 раза) встречались нарушения менструального цикла по сравнению с когортой пациенток, не имевших в своем окружении кровных родственников.

Исследования характеристик менструального цикла у женщин, находящихся в заключении, были продолжены и в послевоенное время [17]. Менструальная дисфункция часто присутствовала в данной популяции: у 9% женщин наблюдалась аменорея, у 33% – нерегулярные менструации. Среди стрессоров, особо значимых в формировании нарушений менструального ритма у заключенных, выделялись: алкоголизм или наркомания у родителей (относительный риск – ОР 1,34, 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–2,13), физическое или сексуальное насилие, перенесенное в детстве (ОР 1,49, 95% ДИ 1,0–1,8), сексуальное насилие, перенесенное в любом возрасте (ОР 1,49, 95% ДИ 1,03–2,14).

В послевоенные годы в качестве факторов, провоцирующих нарушения менструального цикла, все чаще рассматривались не трагические, необратимые последствия войны, а стрессы, связанные с необходимостью обучения в вузах и проживания вдали от семьи. В результате этих исследований было введено понятие аменореи, вызванной изменениями условий жизни (Fluchtamenorrhoe). Оказалось, что стрессовый фактор имеет не только объективное, но и

важное субъективное значение. Так, у части девушек с сохранной в военное время менструальной функцией аменорея в послевоенный период возникала в связи с отъездом из родного дома. СНМЦ, ассоциированные с проживанием вне родительской семьи (общажитие и пр.), позже были описаны в рамках синдрома «интернатской аменореи девушек», при этом СНМЦ у курсанток первого года обучения преобладали по сравнению с учащимися последующих курсов, что связывалось как с изменением образа жизни, так и с отделением (сепарацией) от семьи. Здесь очевидны параллели в формировании вторичной психогенной аменореи у пациенток, переехавших в менее комфортные жилищные условия, и женщин, находящихся в условиях дистресса концентрационных лагерей.

Не следует считать, что близость к семье обязательно является позитивным и стабилизирующим фактором с точки зрения риска возникновения СНМЦ. Стрессовые события, возникающие на фоне семейных конфликтов, также могут провоцировать нарушения цикла. Однако еще более значимой представляется возможная роль негативного «семейного климата» как фактора, предрасполагающего или поддерживающего, а не провоцирующего СНМЦ. В частности, можно предположить, что у молодых девушек, находящихся в аномально близких диадических отношениях с матерью, сепарация и изменения условий жизни вызывают более острую реакцию. С другой стороны, в случае, когда мать и дочь находятся в состоянии эмоционального разрыва, сепарация также проходит с много большим напряжением и количеством конфликтных эпизодов. Даже если девушка после отделения полностью прекращает контакты с матерью, психологически исходный конфликт остается неразрешенным, создавая богатую почву для психосоматических отклонений.

В середине XX в. учеными предпринимаются попытки разграничения понятий СНМЦ и расстройств, квалифицируемых как «гипоталамическая аменорея», также не связанной с органическими или эндокринными заболеваниями, но сопровождающейся значительными альтерациями нейрогормональных показателей, не соответствующими тяжести стрессового воздействия. Сравнение СНМЦ (аменорея военного времени) и гипоталамической аменореи привело к выводу, что нарушения менструального цикла, связанные исключительно с воздействием стресса, отличаются менее затяжным течением и благоприятным прогнозом по сравнению с гипоталамической аменореей, в генезе которой помимо стресса имеют значение исходная стрессовая чувствительность и неадекватная нейроэндокринная реакция на стресс.

В современных классификационных системах все нарушения ритма менструаций, спровоцированные стрессом, относятся к группе гипоталамических аменорей (N.91). Во многих исследованиях понятия «стресс-провоцированная», «стресс-зависимая» и «гипоталамическая» аменорея синонимичны, а понятие «гипоталамическая» иногда подменяется термином «психогенная» аменорея, в возникновении которой ведущая роль отводится нарушениям деятельности центральной нервной системы (ЦНС).

Направления

На текущем уровне развития медицинской науки большинство публикаций, затрагивающих проблему СНМЦ, концептуализируются в пределах двух направлений – физиологического, фокусируемого на изучении нейрогормональных функций [12], и психологического [7].

Согласно системной концепции Ганса Селье, стрессовое воздействие реализуется на уровне ЦНС при участии гипоталамуса как главного организующего звена. В ответ на сигнал о внешней угрозе в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса секретируются кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и аргинин-вазопрессин. Стресс-индуцирован-

ное высвобождение этих гормонов в порталный кровоток приводит к выбросу адренокортикотропного гормона из передней доли гипофиза, который, в свою очередь, стимулирует продукцию кортизола в коре надпочечников. Повышение уровня кортизола реализует тканевой ответ на стресс и одновременно по обратной связи выключает стрессовую реакцию [18]. У больных гипоталамической аменореей не происходит завершения стрессовой реакции, что подтверждается постоянно повышенным уровнем кортизола как в периферическом кровотоке, так и в спинномозговой жидкости [19].

В дополнение к гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГТН) нейроэндокринной стрессовой оси существует экстрагипоталамическая система ответа на стресс, берущая свое начало в миндалине [20]. Нейроны этой системы также продуцируют КРГ, но целью ее являются поведенческие ответы на стресс и контроль симпатической нервной системы [20]. Важно заметить, что, несмотря на тесное взаимодействие ГТН- и экстрагипоталамической стрессовых осей, последняя может проявлять активность вне зависимости от ГТН.

Несколько нейротрансмиттеров могут оказывать влияние на секрецию КРГ, среди них норэпинефрин, серотонин, эндогенные опиаты, γ -аминомасляная кислота и глутамат. Все перечисленные вещества объединяет способность регулировать поведение, психические функции и менструальный цикл, известно их участие в формировании стресс-зависимых психиатрических нарушений [21]. Регуляция менструального цикла вплоть до его выключения с развитием психогенной стресс-обусловленной аменореи реализуется нейротрансмиттерами через kiss-нейроны (снижение активности) [22] и гонадотропинингибирующий гормон в виде подавления импульсных выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона, приводящего к снижению секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов с последующим торможением фолликулогенеза в яичниках [23]. Развитие биоинженерных и молекулярно-генетических технологий XXI в. позволило выявить, наряду с традиционными нейрогуморальными механизмами, отражающими этиопатогенез СНМЦ, вовлеченность множества других молекул в контроль репродукции. В числе этих биологически активных веществ – нейропептид Y, лептин и грелин, на примере действия которых становится очевидной взаимосвязь между психическими, поведенческими и репродуктивными аномалиями [10, 24].

Нельзя игнорировать и такую важную составляющую регуляции функций ЦНС, как влияние половых гормонов, продуцируемых яичниками. Самую простую для изучения модель представляют эффекты эстрадиола и прогестерона на пищевое поведение. Так, в эксперименте было показано, что введение эстрогенов уменьшает прием пищи, в то время как прогестерон оказывает обратное влияние, подавляя анорексигенный эффект эстрадиола [25]. У женщин аппетит и потребление пищи в позднюю лютеиновую фазу цикла, когда уровни эстрадиола и прогестерона высоки, оказываются значительно более выраженными по сравнению с поздней фолликулярной фазой, когда наблюдается изолированное повышение уровня эстрадиола [26]. Нарушения пищевого поведения связаны с изменением баланса между эстрадиолом и прогестероном [27], причем гормональное взаимодействие ассоциировано с увеличением частоты эмоциогенных нарушений [28], но не повышением приема пищи в результате физиологического чувства голода, что демонстрирует опосредованное влияние половых стероидов на пищевое поведение, результирующее их множественные эффекты в отношении настроения.

Первичность и вторичность психической и гормональной дисфункции можно обсуждать в контексте разных заболеваний. У больных с синдромом поликистозных яич-

ников (СПКЯ) часто встречаются тревожные (32%) и депрессивные (5%) расстройства [29], и их возникновение связывают с измененным гормональным гомеостазом. Самыми себе стойкими нарушениями менструального цикла, бесплодие, необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий, несомненно, влияют на психический статус женщин [30, 31], но при этом надо помнить, что и нарушения цикла, и бесплодие, и само развитие симптоматики СПКЯ могут оказаться результатом стрессовых событий. С другой стороны, такие явно психические расстройства, как нервная анорексия, сопровождаются нарушениями менструального цикла, обычно по типу олигоменореи/аменореи [32]. Позиция DSM-5 [33], согласно которой наличие аменореи при нервной анорексии отражает только низкий статус питания и не коррелирует с тяжестью психологических или поведенческих нарушений, представляется довольно странной, если учесть, что вне зависимости от массы тела при нервной анорексии наблюдаются не только аменорея, но и регулярный менструальный цикл [34].

Изучение данного феномена вернуло внимание исследователей к работам, выполненным в парадигме психофизиологического направления в конце XX в., где авторы впервые дифференцировали понятие «внутреннего» (биологического, зависящего от физиологических предрасположенностей и состояния организма) и «внешнего» (ситуационного, исходящего из окружающей среды) стресса, оказывающего разнообразное влияние на репродуктивную функцию человека. На моделях изучения пищевого поведения у женщин-близнецов были продемонстрированы генетические и средовые факторы формирования поведенческих расстройств, причем значимость генетического фактора увеличивалась с возрастом в течение пубертатного периода [35].

Клинические и экспериментальные исследования в области генетики [36] позволили выдвинуть гипотезу о наличии полиморфизма ряда генов, ассоциированных с функциональной аменореей любого происхождения: гены G260E/R756H, и R85H, и L173R, кодирующие рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа и рецептор прокинетина 2-го типа; обсуждается также повышенная вероятность развития стресс-зависимой гипоталамической аменореи при аномальной экспрессии генов, кодирующих синтез компонентов серотонинергической системы [37, 38]. Эстрадиол, по-видимому, выступает как мощный эпигенетический регулятор активности генов, связанных со стрессовой реакцией и формированием поведения [28]. При наличии предрасположенности повышение секреции эстрадиола по мере становления репродуктивной системы становится серьезным фактором стресс-зависимых нарушений, и сам гормон выступает в роли стрессора, приводящего в итоге к последовательному формированию ановуляции, гиперэстрогении, гипозэстрогении и нарушению менструального цикла [34].

Основоположником второго направления исследований проблемы СНМЦ можно считать Зигмунда Фрейда. В рамках сформулированной им психодинамической концепции стресс-провоцированных нарушений менструального цикла автор рассматривал в качестве причины их возникновения в первую очередь нарушение половой самоидентификации в период раннего развития. Психоаналитическое направление в изучении функциональных изменений менструального цикла продолжается по настоящее время. При этом в качестве основных факторов, лежащих в основе СНМЦ, рассматриваются:

- 1) неосознанный страх перед утратой безопасности;
- 2) неприятие, внутренний отказ от сексуальности;
- 3) проблема с половой и/или ролевой идентичностью.

Развитие соматизированных/невротических состояний, ассоциированных с нарушением репродуктивной функ-

ции женщин и реализующихся в рамках тревожной реакции сепарации (разрыв с привычным социумом или человеком, с которым установлены доверительные отношения), описаны в европейской психоаналитической литературе [39]. В последние годы активно разрабатывается также концепция пренатального и перинатального стресса, причем в развитии ментальных расстройств у детей, переживших антенатальный стресс, определяется четкий гендерный диморфизм. Лонгитудинальные когортные исследования показали, что низкий гестационный возраст и маловесность новорожденных девочек связаны с относительным повышением риска депрессии в подростковом возрасте [40], так же как и депрессия у матери во время беременности и повышенный уровень кортизола во время беременности и лактации [41]. Большое значение в формировании высокой стрессовой чувствительности имеет сепарация – разлучение с матерью даже в пределах нескольких часов – в раннем возрасте [42]. Стрессовые события в детстве, определяющие негативный прогноз по психическим и менструальным нарушениям, связаны не только с лично пережитыми травмирующими событиями, но и с фигурами родителей [17, 43].

Семейное неблагополучие определяет повышенную стрессовую чувствительность девочек, которая впоследствии ложится в основу формирования как психологических/поведенческих, так и менструальных нарушений после действия даже умеренного стрессового фактора.

Результаты исследований

В рамках психопатологического направления изучения СНМЦ следует упомянуть также работы, свидетельствующие об эффективности некоторых психоаналитических и психотерапевтических методов в коррекции одновременно психических и менструальных расстройств [7, 37, 44]. В частности, в одном проспективном рандомизированном исследовании приняли участие 16 молодых женщин с функциональной гипоталамической аменореей. Женщины в основной группе проходили курс когнитивно-поведенческой терапии, направленной на коррекцию проблемных убеждений. Из 8 женщин у 6 восстановилась овуляция, еще у 1 были отмечены признаки восстановления функции яичников без овуляции, у 1 женщины изменений не произошло. В контрольной группе овуляция восстановилась только у 1 пациентки, еще у 1 восстановление функции было частичным, у остальных 6 изменений не произошло [51]. В еще одной работе того же авторского коллектива 17 женщин с гипоталамической аменореей были рандомизированы в 2 группы. В основной группе по сравнению с контрольной отметили достоверное снижение уровня кортизола. Таким образом, немедикаментозные методы лечения способны не только восстановить функцию яичников, но и нормализовать деятельность ГН-оси [52]. Для лечения аменореи также апробирована клиническая гипнотерапия. В силу сложившихся стереотипов восприятия гипнотерапия зачастую воспринимается как метод грубой манипуляции и агрессивного внушения пациентам. Между тем современный подход к клиническому гипнозу наоборот подразумевает активное сотрудничество врача и пациента. В отличие от классического гипноза, техники современного гипноза достаточно часто применяются в разговорном формате, порой вообще без формального наведения транса. Также в этом подходе к гипнозу активно используется терапевтическая метафора. В одном пилотном исследовании 12 женщинам с гипоталамической аменореей однократно проводили сеанс клинического гипноза длительностью 45–70 мин. В рамках сеанса после наведения транса в режиме беседы гипнотерапевт рассказывал женщинам терапевтическую метафору о пересохшей реке. В рамках этого упражнения женщина в своем воображении могла отправиться вверх

по руслу этой реки и обнаружить там камень, преграждающий поток, убрать его и увидеть, как река возобновляет свое течение. Принцип действия терапевтических метафор основан на изоморфизме ситуации, в данном случае высохшая река – это метафора аменореи, подъем «вверх» по руслу – это метафора обращения к ЦНС. После сеанса женщин наблюдали в течение 12 нед. За этот период у 9 из них возобновились менструации, а остальные отметили улучшение качества жизни и повышение самооценки. Таким образом, клиническая гипнотерапия также обладает потенциалом для лечения СНМЦ. Существует ряд требований к врачу, осуществляющему такое лечение, однако на сегодняшний день любой врач способен освоить гипнотические методики на уровне, позволяющем работать с терапевтической метафорой [53].

Относительно небольшое число исследований, рассматривающих проблему СНМЦ, выполнено в традициях клинической медицины с применением психометрических методов обследования [45, 46]. В этих работах с высокой частотой были выявлены коморбидные СНМЦ депрессивные и тревожные расстройства [7]. Интересно, что данные лабораторных тестов продемонстрировали достоверную корреляцию между наличием депрессивных симптомов и снижением пульсирующей секреции лютеинизирующего гормона. Вместе с тем было отмечено, что настроение женщин существенно зависит от содержания в плазме крови половых стероидов, особенно эстрогенов [47]. У молодых пациенток с функциональной гипоталамической аменореей гипострогенизм тесно связан с изменениями активности в головном мозгу разных нейропептидов, нейротрансмиттеров, нейростероидов – в модуляции настроения у женщин с аменореей особое значение придают флуктуациям серотонина, дофамина, аллопрегненолона [48]. Еще один гормональный механизм модуляции настроения ассоциирован с гиперкортизолемией, которая весьма характерна для больных аменореей: уровень кортизола плазмы крови позитивно коррелирует с оценкой выраженности тревоги и депрессии в соответствии с Hamilton Rating Scale [49]. При обследовании пациентки демонстрируют особую восприимчивость к жизненным событиям, ограничительные формы пищевого поведения, депрессивные черты и психосоматические нарушения [14]. Психопатологические аспекты аменореи включают проблемы зрелости, социальной безопасности, интроверсию, тенденцию к депрессивности, избыточное внимание к диетам и страх прибавки массы тела [46].

Таким образом, СНМЦ, связанные с нарушениями менструального ритма, формируются в рамках разных психических нарушений, среди них расстройства адаптации, астенические, астенодепрессивные, тревожно-ипохондрические, тревожно-депрессивные расстройства. Личностная структура пациенток с СНМЦ также имеет ряд особенностей, большинство из которых относится к категории тревожной акцентуации при расстройствах личности эмоционально-неустойчивого и истерического типов.

Помимо аменореи СНМЦ включают ряд других нарушений: аномальные маточные кровотечения дисфункционального происхождения, болевые синдромы, соматические и аффективные циклические расстройства (предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство). Нейроэндокринные характеристики стрессовой реакции у женщин с перечисленными вариантами менструальной дисфункции принципиально отличаются от таковых у больных гипоталамической аменореей. При наличии гиперкортизолемии как неотъемлемой части стресс-зависимых нарушений у пациенток с болевыми синдромами, к примеру, наблюдается относительно высокий уровень пролактина [14], тогда как для гипоталамической аменореи свойственна низкая секреция гормона. Психопатологические особенности больных с

альтерациями секреции пролактина также описываются в рамках тревожно-депрессивных нарушений, но поведенческие характеристики и личностный портрет этих женщин существенно отличаются от портрета пациенток с гипогонадотропным статусом. Это в очередной раз обращает наше внимание на еще не исследованные области формирования ГН- и экстрагипоталамической стрессовых реакций, их генетической детерминации и реализации в виде индивидуальных фенотипических вариантов нарушений менструального цикла и психопатологических особенностей.

Заключение

Очевидно, что стресс оказывает сильное воздействие на репродуктивную систему. Между ГН- и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осями существуют реципрокные отношения, и активация одной из них приводит к подавлению другой. Эстрогены модулируют гипоталамо-гипофизарный ответ [25, 27, 28], а повторная, особенно хроническая активация систем стрессовых ответов подавляет секрецию эстрогенов или, через симпатическую нервную систему и норэпинефрин, приводит к нециклической ановуляторной дисфункции с развитием кист. Стрессовая реакция имеет самостоятельное влияние на поведение и психические функции [20, 21]. Вместе с тем стероидзависимая модуляция нейрональных систем головного мозга вносит свой вклад в развитие ментальных и поведенческих нарушений, формируя особые личностные портреты пациенток с СНМЦ. Сочетание СНМЦ и психических расстройств ожидаемо, но вариации взаимодействия менструальной и психической стресс-обусловленной дисфункции у женщин подлежат дальнейшим исследованиям.

Литература/References

- Агарков В.А., Бронфман С.А., Кудяева Л.М., Уварова Е.В. Психологические аспекты патогенеза функциональной аменореи. Психическое здоровье. 2012; 7 (74): 70–8. / Agarkov V.A., Bronfman S.A., Kudaeva L.M., Uvarova E.V. Psikhologicheskie aspekty patogeneza funktsional'noi amenorei. Psikhicheskoe zdorov'e. 2012; 7 (74): 70–8. [in Russian]
- Palm-Fischbacher S, Ehlert J. Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2014; 2 (35): 42–50.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 86: S148.
- Williams NI, Berga SL, Cameron JL. Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E270–276.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессзависимых, психовегетативных расстройств. Акушерство и гинекология. 2014; 9: 2–6. / Kuznetsova I.V., Kononov V.A. Narusheniia menstrual'nogo tsikla i ikh gormonal'naia korrektsiia v kontekste stresszavisimykh, psikhovegetativnykh rasstroistv. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 9: 2–6. [in Russian]
- Meczekalski B, Katulski K. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 1049–56.
- Berga SL, Loucks TL. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 114–29.
- Podfigurna-Stopa A, Pludowski P, Jaworski M et al. Skeletal status and body composition in young women with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (4): 299–304.
- Berga SL, Loucks TL. Stress and Reproductive Function. *Fem Patient* 2009; 34: 13–6.
- Liu JH, Bill AH. Stress-associated or functional hypothalamic amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 179–984.
- Parashar R, Bhalla P, Rai NK et al. Migraine: is it related to hormonal disturbances or stress? *Int J Women's Health* 2014; 6: 921–5.
- Gordon C. Functional Hypothalamic Amenorrhea. *New Engl J Med* 2010; 363 (4): 364–71.
- Tamura H, Takasaki A, Taketani T et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J* 2013; 60 (1): 1–13.
- Bomba M, Gambera A, Bonini L et al. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertil Steril* 2007; 87 (4): 876–85.
- Ekbkck M, Lindberg M, Benzein E, Erestedt K. Health-related quality of life, depression and anxiety correlate to the degree of hirsutism. *Dermatology* 2013; 227: 278–84.
- Berga SL, Loucks TL. Stress Induced Anovulation. Elsevier 2007; p. 615–31.
- Allsworth JE, Clarke J, Peipert JF et al. The influence of stress on the cycle among newly incarcerated women. *Women's Health Issues* 2007; 17 (4): 202–9.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews. Neuroscience* 2009; 10: 397–409.
- Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M et al. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropichypogonadal syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 109.
- Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Research* 2009; 1293: 61–75.
- Uhart M, Wand GS. Stress, alcohol and drug interaction: An update of human research. *Addiction Biology* 2009; 14: 43–64.
- Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol* 2007; 153: 132–40.
- Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): 812–24.
- Meczekalski B, Genazzani AR, Genazzani AD et al. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 239–43.
- Butera PC. Estradiol and the control of food intake. *Physiol Behav* 2010; 99: 175–80.
- McVay MA, Copeland AL, Geiselman PJ. Eating disorder pathology and menstrual cycle fluctuations in eating variables in oral contraceptive users and non-users. *Eat Behav* 2011; 12: 49–55.
- Klump KL, Keel PK, Culbert KM, Edler C. Ovarian hormones and binge eating: exploring associations in community samples. *Psychol Med* 2008; 38: 1749–57.
- Klump KL, Keel PK, Racine SE et al. The interactive effects of estrogen and progesterone on changes in emotional eating across the menstrual cycle. *J Abnorm Psychol* 2013; 122: 131–7.
- Bazarganipour F, Ziaei S, Montazeri A et al. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 141.
- Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61 (11): 723–2.
- Ching HL, Burke V, Stuckey BGA. Quality of Life and Psychological Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Body Mass Index, Age and the Provision of Patient Information Are Significant Modifiers. *Clin Endocrinol* 2007; 66 (3): 373–9.
- Poyastro Pinheiro A, Thornton LM, Platonovic KH et al. Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2007; 40: 424–34.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. American Psychiatric Publishing; 2013. (DSM-5) ed.
- Jappe LH, Cao L, Crosby RD et al. Stress and eating disorder behavior in anorexia nervosa as a function of menstrual cycle status. *Int J Eat Disord* 2014; 47 (2): 181–8.
- Klump KL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Changes in genetic and environmental influences on disordered eating across adolescence: a longitudinal twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1409–15.
- Caronia LM, Martin C, Welt CK. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2011; 364 (3): 215–25.
- Bethea CL, Lima FB, Centeno ML et al. Effects of Citalopram on Serotonin and CRF Systems in the Midbrain of Primates with Differences in Stress Sensitivity. *J Chem Neuroanat* 2011; 41 (4): 200–18.
- Bethea CL, Phu K, Reddy AP, Cameron JL. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 2013; 100 (4): 1111–21.
- Кинодо Ж.М. Приручение одиночества: сепарационная тревога в психоанализе М.: Когито-Центр, 2008; с. 254. / Kinodo Zh.M. Priruchenie odinochestva: separatsionnaia trevoga v psikhooanalize M.: Kogito-Tsentr, 2008; s. 254. [in Russian]
- Van Lieshout R, Boylan K, Increased depressive symptoms in female but not male adolescents born at low birth weight in the offspring of a national cohort. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 422–9.
- Sandman C, Glynn L, Davis E. Is there a viability-vulnerability tradeoff? Sex differences in fetal programming. *J Psychosom Res* 2013; 75: 327–35.

42. Claessens SE, Daskalakis NP, van der Veen R et al. Development of individual differences in stress responsiveness: an overview of factors mediating the outcome of early life experiences. *Psychopharmacology* 2011; 214 (1): 141–54.
43. Scott S. Parenting quality and children's mental health: biological mechanisms and psychological interventions. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25 (4): 301–6.
44. Горячук И.В., Финогенко Е.И. Профилактика и коррекция дезадаптивных состояний у студентов, формирующихся воздействием информационного стресса. Молодежный вестник ИрГТУ. 2012. / Goriachuk I.V., Finogenko E.I. Profilaktika i korrektsiia dezadaptivnykh sostoianii u studentov, formiruiushchikhsia vozdeistviem informatsionnogo stressa. *Molodezhnyi vestnik IrGTU*. 2012. [in Russian]
45. Петрова Н.Н., Подольхов Н.Е., Гзгзян А.М. и др. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2013; 2: 42–9. / Petrova N.N., Podol'khov N.E., Gzgzian A.M. i dr. Psikhicheskie rasstroistva i lichnostno-psikhologicheskie osobennosti u zhenshchin s besplodiem pri lechenii EKO. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2013; 2: 42–9. [in Russian]
46. Bomba M, Corbetta F, Bonini L et al. Psychopathological traits of adolescents with functional hypothalamic amenorrhea: a comparison with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2013; 19: 41–8.
47. McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL et al. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci* 2012; 126: 4–16.
48. Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides* 2013; 47: 401–19.
49. Lawson EA, Donoho D, Miller KK et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4710–16.
50. Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol* 2014; 26 (9): 573–86.
51. Berga S, Marcus M, Loucks TL et al. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 2003; 80 (4): 976–81.
52. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, Bergs SL. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 99 (7): 2084–91.
53. Tschugguel W, Berga SL. Treatment of functional hypothalamic amenorrhea with hypnotherapy. *Fertil Steril* 2003; 80 (4): 982–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волевль Беатриса Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и психосоматики ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦПЗ

Рагимова Айгуль Алигейдаровна – аспирант каф. психиатрии и психосоматики ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Бурчаков Денис Игоревич – науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru.

Бурчакова Милана Николаевна – аспирант каф. психологии развития и акмеологии АНО ВО МГУ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова