

На правах рукописи

ГУСЕВ

Дмитрий Вадимович

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АМЕНОРЕИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Чернуха Галина Евгеньевна

кандидат биологических наук

Быстрицкий Андрей Александрович

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии №1, профессор

Хамошина Марина Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в 13.00 ч. на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/GusevDV_diss.pdf

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) — это патологическое обратимое состояние дисрегуляции ГГЯ системы, встречающееся у 3-5% женщин репродуктивного возраста, связанное с нарушением нейромедиаторных сигнальных путей, приводящих к подавлению секреции ГнРГ, гонадотропинов и половых стероидов (Gordon MC et al., 2017). Известно, что формирующаяся супрессия ГГЯ оси может быть обусловлена снижением функциональной активности кинспептинергических нейронов (Dhillon W, 2014). Однако механизмы реализации эффектов кинспептина в формировании аномальных паттернов секреции гонадотропинов и подавлении репродуктивной системы при ФГА малоизучены.

В клинической практике выделяют две формы ФГА: гипогонадотропную и нормогонадотропную (Уварова Е.В., 2016, Genazzani A.D., 2010). Однако единое мнение об обоснованности такой классификации отсутствует, в связи с неоднозначностью данных о различиях в клиническом течении заболевания, эндокринно-метаболическом профиле пациенток и прогнозе восстановления ритма менструаций. К факторам развития ФГА относят стресс, чрезмерные физические нагрузки, снижение массы тела. Исходя из этого аменорею разделяют на 3 основные формы: «пищевая», стрессовая и аменорея спортсменок (Сметник В.П., 2003, Хамошина М.Б. и соавт., 2013, Frisch RE., 1985). Несмотря на это остаются дискуссионными вопросы, касающиеся роли дефицита массы тела в генезе ФГА, поскольку она может развиваться и при нормальных показателях ИМТ, а его восстановление до нормативных значений не всегда сопровождается возобновлением ритма менструаций (Jacoangeli F., 2006). Это может свидетельствовать о сохранении энергетического дефицита. Однако его значение в развитии ФГА и восстановлении ритма менструаций остается до конца не ясным. Более того, исследования о состоянии жировой ткани и лептина при стрессовых формах ФГА, малочисленны, а данные получены на малых выборках.

Известно, что пациентки с ФГА часто имеют психологические особенности, увеличивающие риск развития ограничительного типа питания и дезадаптации к стрессу (Shen ZQ, 2013). Однако характер психопатологии и механизмы формирования ФГА на фоне имеющихся провоцирующих факторов малоизучены, что ограничивает разработку патогенетически обоснованной терапии. В связи с этим при ФГА традиционно применяют КОК или ЗГТ с целью индукции ЗМППР и профилактики снижения МПК. Однако такая терапия носит симптоматический характер, способствуя восстановлению ритма менструаций лишь во время приема.

Таким образом, представляется актуальным изучение как клинко-патогенетических аспектов развития ФГА, так и совершенствование принципов терапии, имеющих этиотропную направленность.

Степень разработанности темы исследования

Исследования по изучению генетических основ развития ФГА крайне малочисленны. Результаты получены на небольших выборках пациенток и изучено ограниченное число генов (*FGFR1*, *PROKR2*, *GNRHR*, *KALI*). Это не позволяет сделать однозначных выводов относительно роли генетических факторов в развитие и течение ФГА.

В течение последнего десятилетия отмечен существенный прогресс в изучении регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Фундаментальные исследования показали, что в стимуляции ГГЯ оси ключевую роль играет кинспептинергическая система, находящаяся под модулирующим влиянием лептина, АКТГ, кортизола, опиоидных пептидов, серотонина, других нейромедиаторов и трансммиттеров (Панков Ю.А., 2015, Vincenzina B. et. al. 2011, De Bond J.A. et. al., 2014). Были проведены попытки применения кинспептина, рекомбинантного лептина, антагонистов опиоидных рецепторов, блокаторов серотониновых рецепторов и ацетил-L-карнитина для лечения ФГА (Chou SH, 2011, Jayasena CN, 2014). Однако такая терапия не имела клинически значимого эффекта и приводила лишь к незначительному увеличению концентрации ЛГ (Mendes MC. et. al., 1999, Genazzani AD. et. al., 2011).

Для стимуляции ГГЯ системы в качестве функциональной пробы и для лечения ановуляторного бесплодия может быть использован кломифен цитрат (КЦ). В немногочисленных исследованиях представлены разные схемы применения КЦ для восстановления функции репродуктивной системы при ФГА, полученные результаты неоднозначны, а используемые протоколы требуют оптимизации (Vincenzo D.L. et. al., 2000, Lavinia E. et. al., 2007). В связи с этим, разработка алгоритма применения КЦ у больных с ФГА перспективна для оценки функционального резерва репродуктивной системы, возможности и предикции восстановления ритма менструаций.

Имеются данные, указывающие на аномальные поведенческие паттерны больных с ФГА (Кузнецова И.В., 2017). Тем не менее, изучению стресс-зависимых нарушений менструального цикла, психического статуса и психопатологических особенностей больных не уделяется должного внимания. Это послужило поводом для инициации исследований по разработке и применению когнитивной поведенческой терапии при ФГА. Однако результаты представлены лишь в единичных зарубежных работах (Berga S. et al., 2011, Michopoulos V. et al., 2013).

Исходя из вышеизложенного в настоящее время имеются объективные предпосылки для пересмотра взглядов на патогенез и принципы терапии ФГА.

Цель исследования

Обоснование дифференцированного подхода к тактике ведения ФГА на основе изучения эндокринно-метаболического, нейромедиаторного, психического статуса и генетических особенностей пациенток.

Задачи исследования

1. Изучить частоту представленности ФГА в структуре аменореи, а также особенности клинического течения и гормональный профиль пациенток в зависимости от степени супрессии ГГЯ оси.

2. Проанализировать характер и выраженность метаболических нарушений у пациенток с ФГА с учетом оценки сывороточного уровня лептина, грелина, «композиционного состава тела» и минеральной плотности кости.

3. Определить значимость нейромедиаторных нарушений у больных с ФГА на основе определения в сыворотке крови уровней кисспептина, катехоламинов и серотонина.

4. Провести комплексную оценку психического состояния и поведенческих особенностей пациенток с ФГА.

5. Оценить клиническую значимость полиморфных локусов промоторных областей генов, участвующих в регуляции ГГЯ оси (*KISS, KISSR, LEP, LEPR, LH, FSH, ER*).

6. Совершенствовать принципы терапии ФГА на основе оценки функциональных резервов ГГЯ оси, особенностей эндокринно-метаболического и психического статуса пациенток.

Научная новизна

Установлена частота представленности ФГА среди гормонально-ассоциированных заболеваний репродуктивной системы и различных форм аменорей. Определена структура психопатологических нарушений и поведенческих паттернов, ассоциированных с развитием ФГА. Установлено, что в качестве высокоинформативных маркеров энергетического дефицита, связанного с ФГА, следует рассматривать снижение процентного содержания жировой ткани и уровня лептина в сыворотке крови, а не показатели ИМТ. Представлен новый подход к диагностике энергодефицита при ФГА, на основе оценки дефицита жировой ткани и уровня лептина. Сравнительная характеристика эндокринно-метаболического статуса и МПК пациенток с нормо- и гипогонадотропной формами ФГА выявила различия лишь в степени выраженности гипоэстрогении и вероятности восстановления ритма менструаций. Проведен комплексный анализ уровней кисспептина, адреналина, норадреналина и серотонина в сыворотке крови больных с ФГА, оценена их роль в развитии нейромедиаторных нарушений. Предложен новый метод оценки функциональных возможностей ГГЯ оси и вероятности восстановления ритма менструаций на основе применения КЦ в режиме «down-step». Разработана математическая модель предикции

восстановления ритма менструаций с учетом значений ЛГ, эстрадиола и ИМТ. Новым аспектом работы является проведение генетического анализа промоторных областей генов, регулирующих ГГЯ ось, методом «next generation sequencing». Выявлена роль полиморфных локусов регуляторных областей гена *LNB* в предикции ответа на терапию КЦ у пациенток с ФГА.

Практическая значимость работы

Результаты проведенной работы свидетельствуют о высокой информативности метода двухэнергетической абсорбциометрии (ДРА) для диагностики скрытого дефицита жировой ткани у больных с ФГА при нормальных массо-ростовых показателях. Выявление гиполептинемии наряду со снижением процентного содержания жировой ткани указывает на наличие энергетического дефицита и обосновывает целесообразность расширения объема обследования больных с ФГА, включающее определение уровня лептина, ДРА и диетологическое консультирование.

Результаты психиатрического и психометрического обследования свидетельствуют о наличии субсиндромальных психопатологических особенностей и аномальных поведенческих паттернов и обосновывают необходимость включения психиатрического консультирования в алгоритм обследования больных с ФГА и целесообразность проведения когнитивной поведенческой терапии.

Предложен альтернативный подход к ведению больных с ФГА, заключающийся в назначении КЦ в режиме «down-step», как для оценки функционального резерва ГГЯ оси, так и с целью последующего восстановления ритма менструации. К предикторам восстановления ритма менструаций наряду с уровнями ЛГ, эстрадиола и ИМТ следует отнести наличие протективного аллеля *C* локуса rs3752213 промоторной области гена *LNB*.

Разработан и рекомендован для применения в клинической практике междисциплинарный подход ведения пациенток с ФГА.

Положения, выносимые на защиту

1. Дефицит жировой ткани и гиполептинемия, возникающие на фоне стресса, ограничительного типа питания или чрезмерных физических нагрузок, являются важными звеньями формирования гипо- и нормогонадотропной форм ФГА, не различающихся по клинико-анамнестическим данным, уровню кисспептина и эндокринно-метаболическому статусу за исключением гипозестрогении, более выраженной при одновременном снижении уровней ЛГ и ФСГ.

2. ФГА можно расценивать, как метаболическую адаптацию к энергетическому дефициту, возникающему на фоне аномальных поведенческих паттернов и субсиндромальных психопатологических состояний, включая генерализованные тревожные, аффективные, депрессивные расстройства, а также расстройства пищевого поведения, диагностированные у каждой третьей пациентки, сопровождающиеся более выраженной потерей массы тела, жировой ткани и минеральной плотности кости.

3. Для активации функциональной активности ГГЯ оси и восстановления ритма менструаций, наряду с когнитивной поведенческой терапией, целесообразно назначение КЦ в режиме «down-step», эффективного при протективном фенотипе (С/С или С/Г) промоторной области гена *LNB*, субоптимальных значениях ЛГ и эстрадиола.

Личный вклад автора

Вклад автора определяется в непосредственном участии в выборе научного направления исследования, разработке цели и постановке задач, научном обобщении и статистической обработке полученных результатов. Автор лично принимал участие в сборе биологического материала, ведении пациенток на всех этапах их обследования и лечения, анализе и научной интерпретации результатов психиатрического и клинико-лабораторного обследования, в подготовке публикаций результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Результаты работы доложены на Российской научно-практической конференции «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения» (Москва, 2017), XI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Ярославль, 2018), на XVIII международном конгрессе по гинекологической эндокринологии (Florence, Italy, 7-10 March, 2018).

Работа обсуждена на межклинической конференции отделения гинекологической эндокринологии (22.06.2018) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (25.06.2018, протокол № 8).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный на основании полученных результатов алгоритм ведения больных с ФГА внедрен и используются в практической деятельности отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 9 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК/

Подана заявка (№2018145562) на патент «Способ дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи на фоне стресса и энергетического дефицита».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения и 6-ти глав: обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 186 страницах, иллюстрирована 42 таблицами и 31 рисунками. Список литературы включает 215 источников, из них 17 работ отечественных и 198 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

На базе отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2015 по 2018 гг. было проведено комплексное обследование 233 женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Из них 133 пациентки с ФГА составили основную группу (возраст – $25,4 \pm 5,0$ лет), 56 женщин с регулярным ритмом менструаций и нормальным ИМТ (возраст – $26,1 \pm 2,5$ лет) были включены в группу контроля, 44 – с регулярным ритмом менструаций (возраст – $24,8 \pm 3,1$ лет) и ИМТ $< 18,5$ кг/м² с периода менархе – в группу сравнения.

Возраст возникновения ФГА у пациенток основной группы составил $21,1 \pm 6,9$ год, длительность аменореи – $3,2 \pm 2,5$ года, скорость потери массы тела – $2,3 \pm 2,1$ кг/мес. ФГА у 77,4% больных наступила на фоне регулярного ритма менструаций, у 22,6% – на фоне олигоменореи.

Помимо клинико-anamnestического обследования проведено определение уровня гормонов в сыворотке крови (ЛГ, ФСГ, ТТГ, эстрадиола, АМГ, ТТГ, Т4 свободного, пролактина, кортизола, общего тестостерона, ПССГ, грелина, лептина) методом ИФА, оценка композиционного состава тела методом двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) на аппарате Lunar GE, оценка липидного профиля, УЗИ органов малого таза. Специальные методы исследования включали определение концентрации кисспептина, серотонина, дофамина, норадреналина, грелина в сыворотке крови иммунохемилюминисцентным методом. Проведен анализ полиморфных локусов генов, участвующих в регуляции ГГЯ оси (*KISS*, *KISSR*, *LEP*, *LEPR*, *LH*, *FSH*, *ER*) с использованием таргетного высокопроизводительного секвенирования. Больным проводилось индивидуальное собеседование с психиатром в виде полуструктурированного клинического интервью MINI6, консультация диетолога с анализом фактического питания.

Наряду с модификацией образа жизни и проведением когнитивной поведенческой терапии проводилась оценка функционального резерва ГГЯ

системы с учетом ее реакции на терапию КЦ. Использован модифицированный 3-х месячный протокол применения КЦ в режиме «down-step». После индукции ЗМПП прогестагенами или в любой день при ее отсутствии назначали КЦ по 50 мг/сут с 3 по 7 день цикла, по 100 мг/сут – с 8 по 12 день цикла. При появлении менструации в течение 2-х последующих циклов КЦ назначали в курсовой дозе 500 мг с 3 по 7 день цикла. Ответ на терапию расценивали, как полный при наличии менструаций на фоне 3-х циклов КЦ и их сохранении после его отмены, как частичный при наличии менструаций на фоне КЦ и их отсутствии после завершения терапии. При отсутствии менструаций на фоне 2-х последовательных циклов приема КЦ ответ расценивали, как отрицательный.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В структуре гормонально-ассоциированных заболеваний репродуктивной системы доля больных с аменореей составила 11,2%, среди них в 38,2% случаев была диагностирована ФГА. Развитию ФГА в 75,9% случаев предшествовала потеря массы тела в среднем на $15,9 \pm 8,0\%$ за достаточно короткий промежуток времени (в среднем за $8,7 \pm 8,1$ месяцев). У каждой 4-й пациентки ФГА возникла при отсутствии существенных колебаний массы тела. Результаты диетологического консультирования свидетельствовали о снижении калоража суточного рациона лишь у 50% больных, в то время как 91,7% имели дисбаланс потребляемых макронутриентов, характеризующийся существенным снижением доли углеводов, являющихся основным энергетическим субстратом.

На момент включения в исследование низкий ИМТ был диагностирован только у 24,1% пациенток с ФГА. Для оценки количества и характера распределения жировой ткани был применен метод ДРА. Определены пороговые значения основных показателей композиционного состава тела. Наибольшая чувствительность и специфичность выявлена для показателя Total Fat (%), его пороговый уровень для диагностики дефицита жировой ткани составил 30,9%. Снижение процентного содержания жировой ткани было выявлено у 81,2% пациенток с ФГА (у 96,8% – с низким ИМТ и у 76,2% – с нормальным ИМТ). Это

указывает на необходимость проведения ДРА больным с ФГА, имеющим нормальные значения ИМТ, для выявления скрытого дефицита жировой ткани. Наряду с количественной проводилась функциональная оценка жировой ткани по концентрации лептина в сыворотке крови. В основной группе его уровень составил $3,4 \pm 2,8$ нг/мл и оказался в 1,7 раз ниже, чем в группе сравнения ($5,8 \pm 3,6$, $p < 0,001$) и в 3,5 раза ниже, чем в группе контроля ($11,3 \pm 7,6$ нг/мл, $p < 0,001$). С учетом порогового значения лептина, составившего по данным ROC-анализа 4,8 нг/мл (AUC- 0,89 (0,85 и 0,93) ДИ 95%) гиполептинемия была диагностирована у 80,5% больных с ФГА, в группе сравнения – у 25,0%, в группе контроля – у 10,7%. При нормальных значениях ИМТ и содержания жировой ткани, гиполептинемия была выявлена у 45,8% больных с ФГА. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения лептина, наряду с ДРА в алгоритм обследования больных с ФГА для выявления энергетического дефицита, недиагностируемого по ИМТ.

Известно, что секреция ГнРГ на уровне инфундибулярных ядер гипоталамуса находится под контролем модулирующего влияние лептина. По данным ряда исследований, его снижение может инициировать супрессию ГнРГ и пульсационную секрецию ЛГ, что имеет важное значение в формировании ФГА (Loucks A.B., 2003, Laughlin G.A., 2011). Секреция ФСГ, по мнению De Bond J.A и соавт., менее чувствительна к снижению лептина, в связи с этим его уровень у больных с ФГА часто сохраняется в нормальном диапазоне. Полученные в работе данные подтверждают эту гипотезу. Согласно результатам исследования в структуре ФГА преобладала гипогонадотропная форма, диагностированная на основании снижения уровня ЛГ менее 3,0 МЕ/л, при этом лишь в 16,5% случаев отмечалось одновременное снижение и ЛГ и ФСГ. Несмотря на то, что ФГА чаще расценивают, как гипогонадотропное состояние, у каждой 4-ой пациентки была установлена нормогонадотропная форма аменореи (ЛГ и ФСГ > 3,0 МЕ/л) (рис. 1). Это следует учитывать при дифференциальной диагностике ФГА с аменореей, обусловленной СПКЯ.

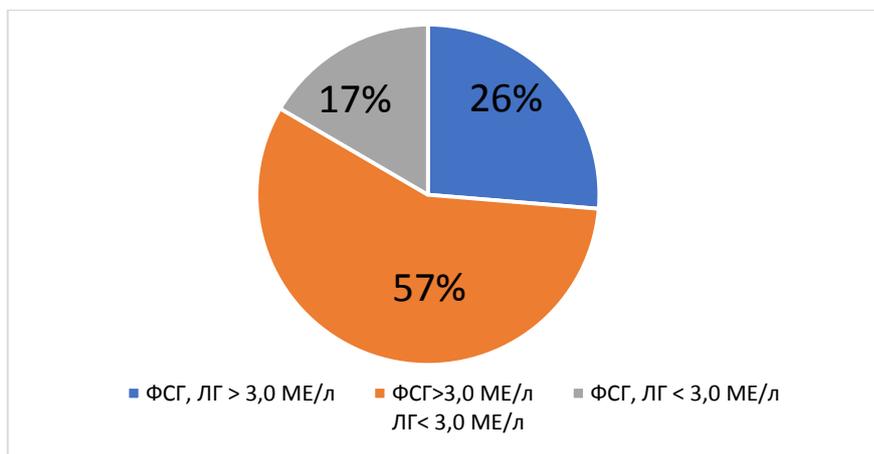


Рисунок 1. Структура различных форм ФГА

Сравнительный анализ не выявил значимых различий между нормо- и гипогонадотропной формой ФГА по клинико-anamнестическим характеристикам (возраст, ИМТ, возраст дебюта аменореи, ее длительность, динамика снижения массы тела), а также по средним показателям уровня гормонов (АМГ, пролактина, кортизола, тестостерона, ПССГ, ТТГ, грелина), и нейромедиаторов (серотонин, дофамин, адреналин, норадреналин) (табл. 1). Однако уровень эстрадиола менее 100 пмоль/л достоверно чаще встречался у пациенток с гипогонадотропной формой, характеризующейся одновременным снижением ЛГ и ФСГ в сравнении с нормогонадотропной формой ФГА (90,9% и 71,4% соответственно, $p=0,04$). Снижение уровня пролактина отмечено у 21,1% больных, тестостерона – у 15,0 %, независимо от формы ФГА.

Кисспептин рассматривается в качестве одного из основных регуляторов секреции ГнРГ. Его роль изучена преимущественно в генезе преждевременного полового созревания. Исследования, касающиеся определения кисспептина при ФГА малочисленны, а представленные в них данные противоречивы (Панков Ю.А., 2015, Nestor C. et. al., 2014).

Таблица 1. Клинико-anamнестические данные и гормональный профиль пациенток с нормо- и гипогонадотропными формами ФГА

Показатель	Нормогонадотропная (ФСГ, ЛГ > 3,0 МЕ/л) n=35	Гипогонадотропная (ФСГ > 3,0 МЕ/л, ЛГ < 3,0 МЕ/л) n=76	Гипогонадотропная (ФСГ, ЛГ < 3,0 МЕ/л) n=22
Возраст, лет	25,0 ± 5,2	25,2 ± 4,7	26,63 ± 5,5
Масса тела, кг	54,6 ± 6,0	55,0 ± 7,7	56,15 ± 8,2
Рост, м	1,6 ± 0,07	1,66 ± 0,06	1,65 ± 0,06
ИМТ, кг/м ²	19,9 ± 1,9	19,9 ± 2,3	20,64 ± 3,5
Возраст менархе, лет	13,2 ± 1,4	13,1 ± 1,1	13,45 ± 1,6
Возраст возникновения аменореи, лет	20,5 ± 7,7	21,9 ± 6,2	19,18 ± 7,7
Длительность аменореи, годы	3,0 ± 2,4	3,0 ± 3,7	5 ± 5,5
Исходная масса тела (до дебюта ФГА), кг	62,5 ± 7,7	59,3 ± 8,2	59,7 ± 7,7
Минимальная масса тела (на фоне ФГА), кг	52,7 ± 6,9	49,7 ± 5,4	48,3 ± 6,0
Скорость потери массы тела, кг/мес	1,7 ± 1,7	2,6 ± 3,3	2,3 ± 3,7
Потерянная масса тела, %	15,4 ± 7,9	15,4 ± 7,4	18,5 ± 9,7
Эстрадиол, пмоль/л	91,9 ± 66,7	72,0 ± 54,0	53,5 ± 34,4
АМГ, нг/мл	6,4 ± 4,4	6,5 ± 4,1	6,1 ± 5,1
Пролактин, мМЕ/л	178,5 ± 113,0	175,8 ± 111,4	192,0 ± 119,1
ТТГ, мЕд/л	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1,5 ± 0,6
Кортизол, нмоль/л	401,5 ± 191,0	398,0 ± 208,0	398,7 ± 116,4
Тестостерон общий, нмоль/л	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,6
ПССГ, нмоль/л	66,8 ± 23,0	68,5 ± 23,5	63,6 ± 25,4

Проведенное нами исследование выявило значительную вариацию уровней кинспептина в сыворотке крови и отсутствие достоверных различий по средним показателям между больными с ФГА ($107,7 \pm 42,2$ пг/мл), группой сравнения ($99,4 \pm 43,6$ пг/мл) и контроля ($106,2 \pm 51,9$ пг/мл) ($p > 0,05$). Эти результаты согласуются с данными Meczekalski В. и Vasoroulou F. (2018г.), полученными на группе больных с ФГА, возникшей на фоне нервной анорексии. Значительная вариация концентрации кинспептина в сыворотке крови может быть связана с пульсационным характером его секреции и коротким периодом полураспада. Стоит отметить, что при более детальном анализе полученных данных, оказалось, что у больных, имеющих уровень кинспептина менее 100 пг/мл, в 2 раза чаще наблюдалась гипогонадотропная форма ФГА, чем нормогонадотропная (рис 2). Это отражает влияние кинспептина на секрецию гонадотропинов и указывает на

его потенциальную роль в подавлении ГГЯ оси.

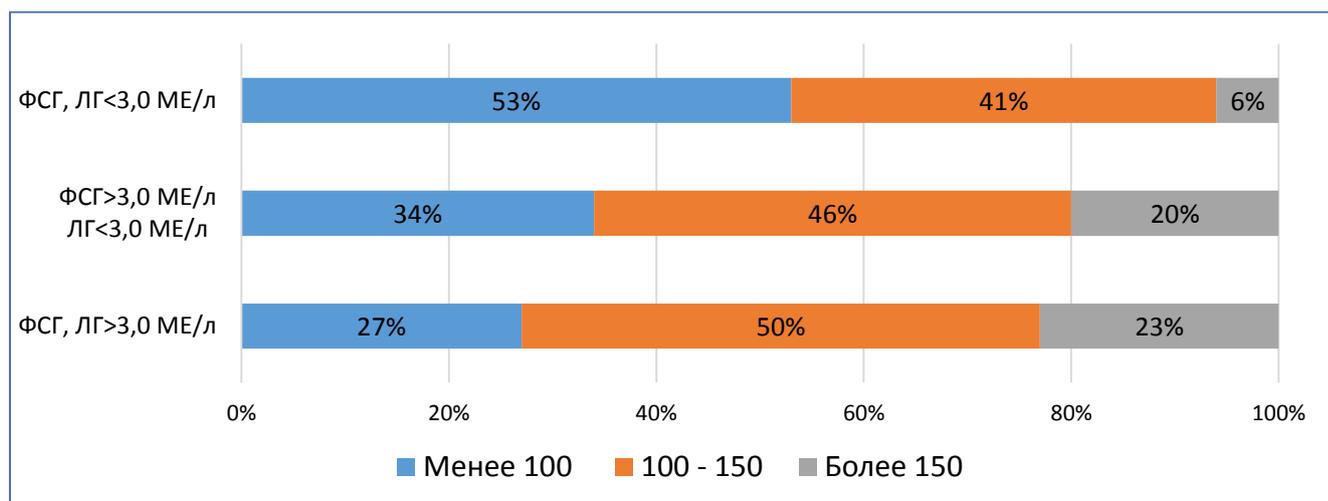


Рисунок 2. Распределение больных по уровню кистепептина в зависимости от формы ФГА

Независимо от уровня гонадотропинов, 50,4% больных с ФГА имели повышенное содержание АМГ в сыворотке крови, которое у 14,9% сочеталось с первичной олигоменореей и эхографическими признаками СПКЯ (в виде увеличение объема яичников и числа антральных фолликулов) при отсутствии биохимической и клинической гиперандрогении. Учитывая разные принципы терапии нормогонадотропной формы ФГА и неандрогенного фенотипа СПКЯ, важное значение в клинической практике имеет дифференциальная диагностика этих состояний, основанная на клинико-анамнестических данных, оценке композиционного состава тела и уровне лептина.

Согласно концепции «триада спортсменок», низкая энергетическая доступность ассоциируется не только с развитием олигоменореи или аменореи, но и со снижением МПК от остеопении до остеопороза (Gordon С.М. et. al., 2002, Fazeli Р.К. et. al., 2014). Низкая МПК (Z-критерий < -2,0) в поясничном отделе позвоночника была обнаружена у 15,4% пациенток с ФГА, в шейке бедра – у 10,5%. Несмотря на важную роль эстрогенов и лептина в процессах костного ремоделирования, не удалось выявить корреляцию между степенью снижения МПК и длительностью аменореи, выраженностью эстрогендефицита, уровнем

лептина. Вместе с тем, в группе пациенток с потерей массы тела на фоне ограничительного типа питания, в 4 раза чаще отмечалась низкая МПК.

Взаимосвязь эндокринно-метаболического и психического статуса больных с ФГА малоизучена. Психо-диагностическая оценка личностных особенностей больных с ФГА с помощью теста ММИЛ и последующего факторного анализа выявила 4 характерных типа поведения: параноидный (23%), соматоформный (25%), депрессивный (29%) и гипертимный (23%). Использование опросника расстройств пищевого поведения (ОРПП) показало, что пациентки с ФГА значительно чаще в сравнении с группой контроля имели аномальные психологические особенности, выражающиеся в стремлении к похудению ($p=0,001$), межличностном недоверии ($p=0,001$), интэрорецепции ($p=0,001$), аскетизме ($p=0,03$), ощущении социальной небезопасности ($p=0,018$) и неэффективности ($p=0,001$).

Психиатрическое обследование позволило диагностировать субсиндромальные психические расстройства у 93,3% больных с ФГА, давших согласие на проведение полуструктурированного интервью с участием психиатра (рис. 3). Как видно из данных, представленных на рисунке 3, у каждой 3-й больной диагностировано расстройство приема пищи (РПП), у каждой 4-й – генерализованное тревожное расстройство (ГТР), реже – депрессия и расстройства биполярного спектра (РБС).

Ранее сообщалось, что при депрессивных расстройствах частота ФГА составляет 28%, при ГТР и РБС – 22% (Giovanni A.F. et. al., 1994, Reynolds-May MF. et. al., 2014), при этом эндокринно-метаболический статус не оценивался. Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных и гормонального профиля не выявил статистически значимых различий между больными с различной психической патологией за исключением более высокого уровня кортизола у пациенток с РПП и РБС ($p=0,002$) и более низкого уровня серотонина в группе пациенток с депрессией ($p=0,003$).

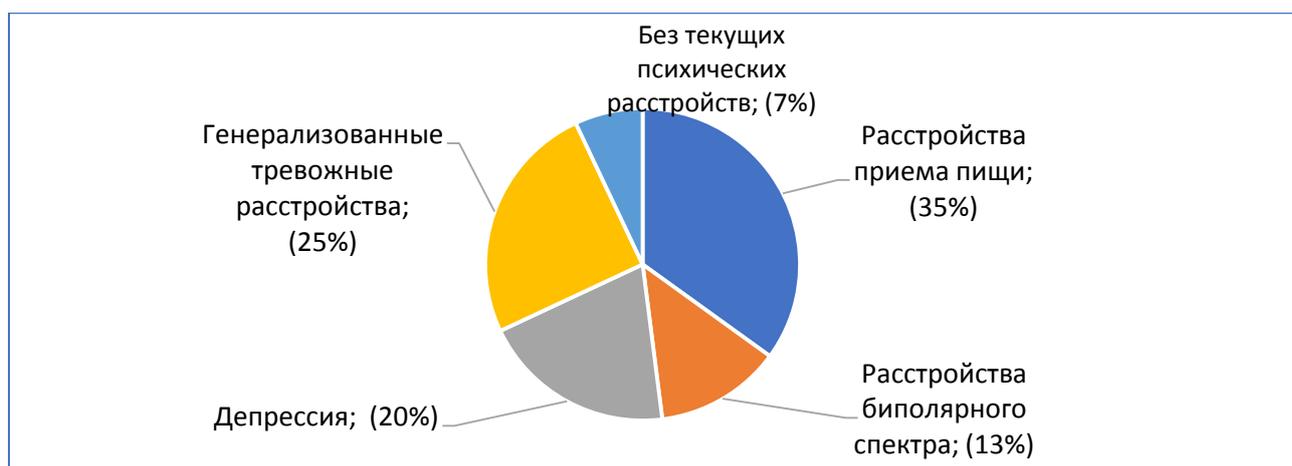


Рисунок 3. Характер и частота субсиндромальных психических расстройств у больных ФГА

При отсутствии существенных различий в средних показателях процентного содержания жировой ткани ($p=0,226$), частота снижения жировой ткани менее 20% в 3-5 раз чаще отмечалась в группах больных с РПП и РБС в сравнении с пациентками с депрессией или ГТР. Частота гиполептинемии, свидетельствующая об энергетическом дефиците не различалась между группами с различной психопатологией. Обращает на себя внимание, что среди больных с низкой МПК доля пациенток с РПП составила 68,8%, с депрессией – 6,3%, с ГТР – 18,8%, с ФГА без выявленной психической патологии – 6,3%. Это указывает на то, что механизм снижения МПК у больных с ФГА обусловлен не только энергетическим дефицитом, но и ограничительным характером питания, наиболее выраженным у больных с РПП.

Полученные данные позволяют высказать предположение о том, что неадекватные стратегия преодоления психологических проблем в комбинации с дезадаптивными личностными особенностями на фоне хронического стресса могут приводить к манифестации субсиндромальных психических расстройств. Это сопровождается развитием состояния метаболической адаптации с формированием энергетического дефицита, снижением содержания жировой ткани, гиполептинемией, приводящим к подавлению синтеза ГнРГ, гонадотропинов и развитию ФГА.

Традиционным методом лечения ФГА является назначение ЗГТ или КОК с целью индукции ЗМПР и профилактики снижения МПК. Согласно полученным данным ранее на фоне ФГА 69,9% больных получали гормонотерапию, из них каждая вторая – ЗГТ, каждая четвертая – КОК, остальные чередование КОК и ЗГТ. Снижение МПК отмечено у каждой 5-ой больной (21,7%) на фоне приема КОК (длительность приема – $10,1 \pm 7,81$ месяцев), что сопоставимо с группой пациенток, не получавших гормонотерапию ($p=0,31$). Среди больных получавших ЗГТ (длительность приема – $13,7 \pm 6,81$ месяцев) частота низкой МПК была в 2,7 раза ниже, чем у пациенток без гормонотерапии (рис. 4).

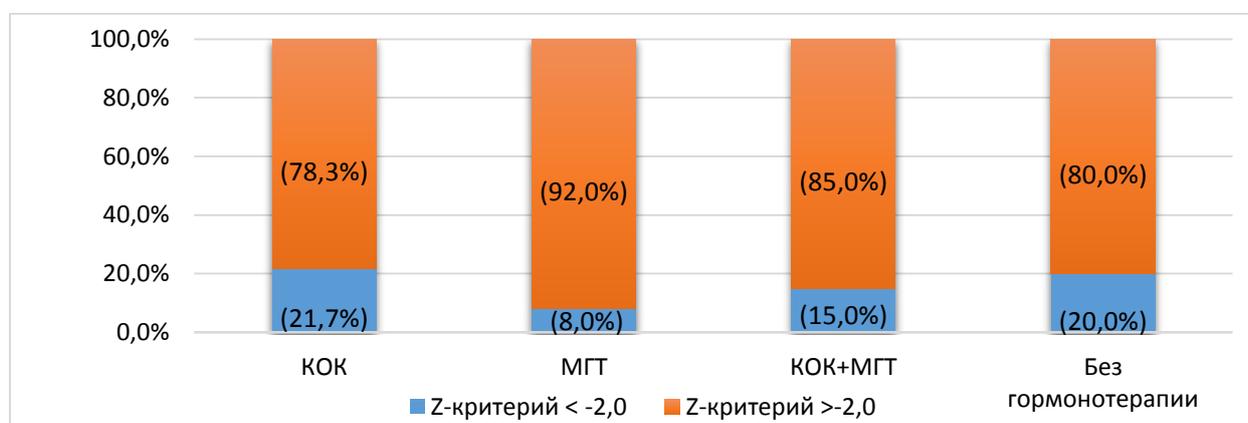


Рисунок 4. Состояние МПК у пациенток с ФГА с учетом ранее проведенной гормонотерапии

Полученные результаты указывают на отсутствие протективного эффекта КОК на МПК больных с ФГА. Это может быть связано с ингибирующим влиянием КОК на синтез инсулиноподобного фактора роста – I, участвующего в процессах костеобразования (Trombetti A et. al., 2013, Gordon SM. et. al., 2002, Robinson L. et. al., 2016).

В нескольких зарубежных исследованиях была продемонстрирована роль КЦ в активации ГГЯ системы при ФГА. (Lavinia E. et. al., 2007, Vincenzo D.L. et. al., 2000). Согласно полученным данным 3-х месячный курс КЦ по протоколу «down-step» позволил индуцировать менструации у 76,2% больных с ФГА. Полный ответ на терапию (сохранение ритма менструаций после ее отмены) наблюдался у 23,8% больных, частичный ответ (наличие менструации лишь на фоне КЦ) – у

52,4%, соответственно отсутствие ответа – у 23,8%. Восстановление ритма менструаций в 2 раза чаще наблюдалось при нормогонадотропной ФГА (36,8%), чем при гипогонадотропной (20%). На основе результатов множественного регрессионного анализа была создана математическая модель, позволяющая в 83,5% случаев прогнозировать восстановление ритма менструаций на этапе назначения КЦ (AUC= 0,708, чувствительность 64%, специфичность 71%). Предикторами ответа на терапию явились уровень ЛГ >2,8 МЕ/л, E2 >88 пмоль/л, ИМТ >20,6 кг/м².

Формула модели $Y=2,96 + 0,38[\text{ИМТ}] - 0,337[\text{ЛГ/ФСГ}] + 0,194[\text{ЛГ}] + 0,04[\text{E2}]$

В ходе дальнейшего исследования была проведена оценка вероятности восстановления ритма менструаций в зависимости от уровня кисспептина в сыворотке крови. При его значениях менее 100 пг/мл восстановление ритма менструации наблюдалось в 43,5% случаев, при уровне 100-150 пг/мл – в 52,5% случаев, свыше 150 пг/мл – в 71,4%. Полученные результаты отражают роль кисспептина в регуляции ГГЯ оси и генезе ФГА.

Высокопроизводительное секвенирование промоторных областей генов (*KISS*, *KISSR*, *LEP*, *LEPR*, *LH*, *FSH*, *ER*), участвующих в регуляции ГГЯ оси, показало, что для трёх локусов (rs1960072, rs3752213, rs3752214), расположенных в регуляторной области гена бета-субъединицы ЛГ (*LHB*), была выявлена статистически значимая ассоциация одного из аллелей с ответом на терапию КЦ. Тесное сцепление локусов промоторной области гена *LHB* позволило использовать только один из них (например rs3752213 C/G) для построения модели предикции ответа на терапию КЦ. При наличии в генотипе аллеля С вероятность частичного или полного ответа составила 90%, при его отсутствии (гомозигота GG) — только 25%. При этом у пациенток с генотипом GG ни в одном случае не наблюдался полный ответ на терапию КЦ. Зависимость ответа на терапию от генотипа по данному локусу характеризуется чувствительностью 0,85 (ДИ 0,42-0,99) и специфичностью 0,81 (ДИ 0,48-0,97). Отношение шансов

составило 27, положительная прогностическая ценность — 0,75 (ДИ 0,34-0,96), отрицательная прогностическая ценность — 0,9 (ДИ 0,55-0,99).

В рамках данной работы пациенткам, не ответившим на терапию КЦ, проводились мероприятия по модификации образа жизни, в следствие которых у 34,5% больных наблюдалась регуляция ритма менструаций. При сохранении аменореи больным была рекомендована КПТ, предусматривающая коррекцию психического статуса, аномальных поведенческих паттернов и установок, а также назначение психофармакотерапии по показаниям. КПТ была проведена 20 больным, у 60,0% из них восстановился регулярный ритм менструаций. Более высокая эффективность КПТ по сравнению с модификацией образа жизни подтверждает важную роль психических факторов в генезе ФГА.

В целом, комплекс проведенных лечебных мероприятий привел к восстановлению ритма менструаций у 56,4% больных с ФГА (см. приложение). Не столь высокая эффективность терапии, по всей видимости, связана с сохранением субсиндромальных психопатологических состояний и поведенческих особенностей, требующих более широкого применения КПТ, возможно, в комбинации с индивидуально подобранной фармакотерапией. Обоснованность такого подхода к терапии ФГА подтверждается исследованием Berga S. и Michopoulos V. (2013), в котором регуляцию менструального цикла удалось достичь у 87,5% пациенток с ФГА после 20 недельного курса КПТ.

Важно отметить, что у 95,0% больных восстановление ритма менструаций было ассоциировано с исчезновением стрессового фактора, предшествовавшего развитию ФГА. По результатам опросника расстройства приема пищи (EDI-2) основные показатели психического статуса на момент восстановления ритма менструации в основной группе были схожи с таковыми у женщин группы контроля. Выявлена положительная динамика по шкалам «стремление похудеть» ($p=0,0028$), «неэффективность» ($p=0,042$), «склонность к фиксации на interoцептивных ощущениях» ($p=0,038$), «страх взросления» ($p=0,05$), «аскетизм» ($p=0,026$) (рис. 5).

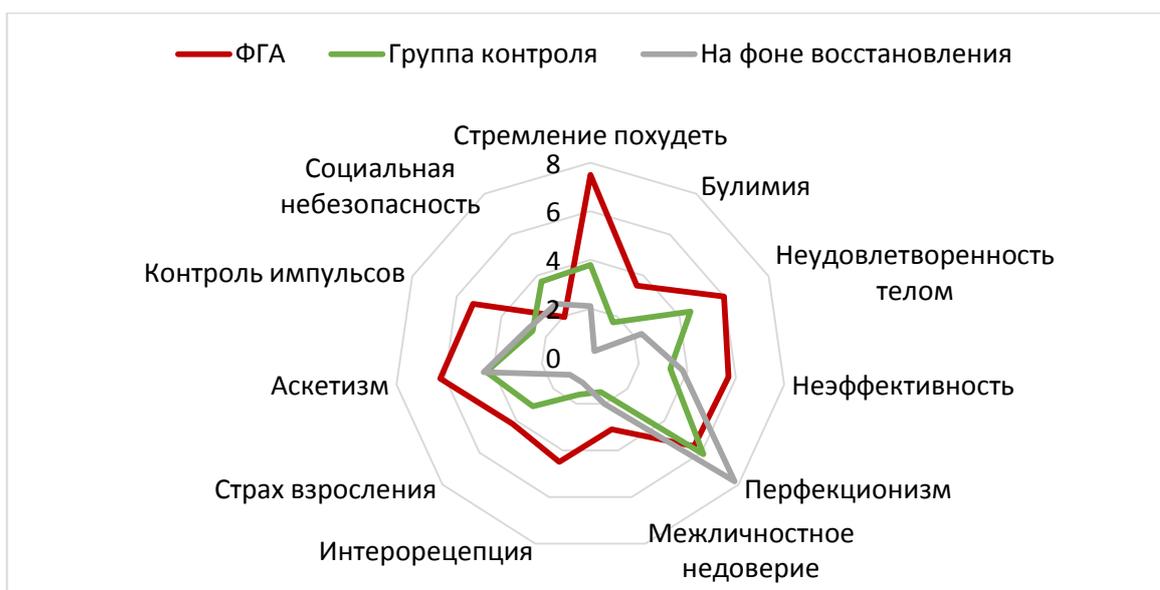


Рисунок 5. Характеристика психического статуса пациенток с ФГА до и после восстановления ритма менструаций

Таким образом, результаты исследования показали, что проблема ФГА носит междисциплинарный характер, на что указывают выявленные субсиндромальные психические расстройства и аномальные поведенческие паттерны, сопровождающиеся формированием энергетического дефицита и эндокринно-метаболических расстройств, выражающихся в виде гипогонадотропного состояния, гипоэстрогении, гиполептинемии, снижения МПК. Перечисленные особенности определяют целесообразность применения патогенетических подходов к терапии, целью которых является восстановление функциональной активности ГГЯ оси посредством применения КЦ в режиме «down-step» и психической коррекции, сопряженной с нормализацией энергетического баланса.

ВЫВОДЫ

1. Среди гормонально-ассоциированных заболеваний репродуктивной системы доля больных с аменорей составила 11,2%, среди них в 38,2% случаев диагностирована ФГА, представленная преимущественно гипогонадотропной (74%) формой, которая не отличается от нормогонадотропной по возрасту дебюта заболевания и особенностям клинического течения.

2. Дефицит массы тела ($ИМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$) установлен у 24,1% больных с ФГА, в то время как у 81,2% на основе оценки композиционного состава тела диагностирован дефицит жировой ткани, а у 80,5% выявлена гиполептинемия, в 3,2 раза чаще встречающаяся при ФГА, чем у женщин с регулярным ритмом менструаций при сопоставимых массо-ростовых показателях.

3. Для 93,3% пациенток с ФГА характерны психопатологические особенности, у каждой 3-й характеризующиеся расстройствами приема пищи, у каждой 4-й – генерализованными тревожными расстройствами, у каждой 5-й – депрессией, у каждой 7-й – расстройствами биполярного спектра.

4. Снижение МПК (Z-критерий $< -2,0$), выявленное у 15,4% больных, не зависит от формы ФГА, ее длительности, степени выраженности гипозстрогении, массо-ростовых показателей, при этом в 68,8% случаев установлена ассоциация с расстройствами приема пищи и ограничительным типом питания.

5. У больных с ФГА на фоне ЗГТ частота встречаемости низкой МПК в 2,7 раза ниже, чем у больных на фоне приема КОК, среди которых снижение МПК отмечено у каждой 5-ой больной, что сопоставимо с группой пациенток, не получавших гормонотерапию.

6. 3-месячный курс приема кломифен-цитрата по протоколу «down-step» позволяет восстановить менструации у 76,2% больных с ФГА с их сохранением у каждой третьей после завершения лечения. Предикторами ответа на терапию являются уровень ЛГ более 2,8 МЕ/л, Е2 более 88 пмоль/л, ИМТ более 20,6 кг/м^2 .

7. Наличие протективного аллеля С локуса rs3752213 промоторной области гена LNB ассоциировано с 90% вероятностью частичного или полного ответа на терапию КЦ, при генотипе GG полного ответа не наблюдается, частичный прогнозируется лишь в 25% случаев.

8. Частота восстановления ритма менструаций на фоне модификации образа жизни составляет 34,5%, на фоне КПТ – 60,0%, что сопровождается нормализацией уровней ЛГ и лептина у 80% пациенток без существенного изменения массы тела, а также улучшением параметров психического профиля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с ФГА на этапе обследования помимо определения ИМТ, целесообразно проводить оценку композиционного состава тела методом ДРА с целью выявления дефицита жировой ткани, маркером которой является снижение показателя (Total body fat) менее 30 %.
2. Для оценки степени энергетического дефицита пациенткам с ФГА следует включить в комплекс диагностических мероприятий определение концентрации лептина в сыворотке крови, его снижение менее 4,8 нг/мл можно рассматривать как косвенный маркер энергетического дефицита.
3. Пациентки с ФГА нуждаются в психиатрическом консультировании для выявления психопатологических особенностей и проведения последующей дифференцированной коррекции имеющихся нарушений.
4. Пациенткам с ФГА необходимо диетологическое консультирование с целью оценки калорийности суточного рациона и сбалансированности питания по потребляемым макронутриентам и последующей коррекции рациона.
5. КОК не целесообразно назначать пациенткам с ФГА ввиду дополнительного угнетения ГГЯ оси, отсутствия протективного воздействия на МПК и сохранения имеющихся нарушений после их отмены.
6. С целью определения функциональных резервов ГГЯ оси и восстановления ритма менструаций целесообразно проведение 3-х месячного курса приема кломифен-цитрата в режиме «down-step»: I месяц – с 3 по 12 день цикла (5 дней – 50 мг/сут, 5 дней – 100 мг/сут), II-III мес – с 3 по 7 день цикла по 100 мг/сут. Предикторами положительного ответа на терапию являются уровень ЛГ более 2,8 МЕ/л, Е2 более 88 пмоль/л, ИМТ более 20,6 кг/м².
7. Пациенткам с ФГА показано генотипирование промоторной области гена *LNB* по локусу rs3752213. Носительницам генотипа GG назначение КЦ нецелесообразно. Больным с аллелем С, не ответившим на пробу с КЦ, рекомендуется проведение когнитивной поведенческой терапии, возможно, в сочетании с фармакотерапией имеющихся психических расстройств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности метаболического и пищевого статуса пациенток с функциональной гипоталамической аменореей / Чернуха Г.Е., **Гусев Д.В.**, Москвичева Ю.Б., Табеева Г.И. // **Гинекология**. 2017. Т. 19. № 2. С. 15-18.
2. Кисспептин и репродуктивная система / Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., **Гусев Д.В.**, Шмаков Р.Г. // **Доктор.Ру**. 2017. № 3 (132). С. 73-78.
3. Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее / Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., **Гусев Д.В.**, Кузнецов С.Ю. // **Акушерство и гинекология**. 2018. № 2. С. 74-81.
4. Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей / Москвичева Ю.Б., **Гусев Д.В.**, Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. // **Вопросы питания**. 2018. Т. 87. № 1. С. 85-91.
5. Патологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией / Чернуха Г.Е., **Гусев Д.В.**, Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. // **Гинекология**. 2018. Т. 20. № 1. С. 16-22.
6. Современные принципы терапии функциональной гипоталамической аменореи / Чернуха Г.Е., **Гусев Д.В.**, Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. // **Акушерство и гинекология**. 2018. № 6. С. 11-17.
7. Психопатологические и эндокринно-гинекологические особенности женщин с функциональной гипоталамической аменореей / Бобров А.Е., Чернуха Г.Е., **Гусев Д.В.**, Никитина Т.Е., Агамамедова И.Н., Табеева Г.И. // **Социальная и клиническая психиатрия**. 2018. Том 28, №3. С. 23-28.
8. Психопатологические особенности и эндокринно-метаболический профиль пациенток с функциональной гипоталамической аменореей / Чернуха Г.Е., Бобров А.Е., **Гусев Д.В.**, Табеева Г.И., Никитина Т.Е., Агамамедова И.Н. // **Акушерство и гинекология**. 2019. № 2. С. 105-112.

9. Новые возможности терапии функциональной гипоталамической аменореи кломифена цитратом / Чернуха Г.Е., **Гусев Д.В.**, Табеева Г.И., Марченко Л.А. // **Акушерство и гинекология**. 2019. №3. С. 84-90.
10. Психопатологические состояния при функциональной гипоталамической аменорее / Бобров А.Е., Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Никитина Т.Е., Агамамедова И.Н., Табеева Г.И. // Женское психическое здоровье: междисциплинарный статус: материалы всероссийского конгресса с международным участием. – М., 2018 С. 28-29.
11. Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. Диетологическое консультирование пациенток с функциональной гипоталамической аменореей // Материалы XVII Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов с международным участием. – М., 2018. С. 103-104.
12. СПКЯ-подобный фенотип у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей / **Гусев Д.В.**, Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. // Мать и дитя: материалы XIX всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2018. С.64.
13. Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. Оценка минеральной плотности костной ткани у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей. // Мать и дитя: материалы XIX всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2018. С.65.
14. A new index for the differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea / **D. Gusev**, G. Chernukha, G. Tabeva, S. Kuznetsov // Gynecological endocrinology: the 18th world congress. - Florence, Italy, 7-10 March, 2018.
15. Эффективность коррекции пищевого статуса у больных с функциональной гипоталамической аменореей / **Гусев Д.В.**, Москвичева Ю.Б., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. // XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы конгресса. - М., 2019. С. 103-104.

Приложение. Схема ведения пациенток с ФГА

