

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

ГУСЕВ

Дмитрий Вадимович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АМЕНОРЕИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Чернуха Г.Е.

кандидат биологических наук Быстрицкий А.А.

Москва 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ФГА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ	
1.1 Актуальность и распространенность.....	12
1.2 Нейроэндокринные нарушения при ФГА.....	14
1.3 Роль генетических нарушений в гипоталамо-гипофизарной дисфункции.....	31
1.4 Современные подходы к терапии пациенток с ФГА.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Материал исследования.....	44
2.2 Методы исследования.....	45
2.2.1 Общеклиническое обследование.....	45
2.2.2 Ультразвуковое обследование.....	46
2.2.3 Радиоиммунологические методы определения содержания гормонов в сыворотке крови.....	47
2.2.4 Оценка композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани	48
2.2.5 Психиатрическое консультирование.....	49
2.2.6 Диетологическое консультирование.....	49
2.2.7 Оценка функционального резерва гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.....	50
2.2.8 Молекулярно-генетическое обследование.....	52
2.2.9 Статистические методы обработки данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Представленность ФГА в структуре гинекологической патологии.....	56
3.2 Особенности клинического течения пациенток с ФГА.....	58
3.3 Гормональный профиль пациенток с ФГА.....	69
3.4 Метаболический профиль пациенток с ФГА.....	79
3.5 Оценка минеральной плотности костной ткани у пациенток с ФГА.....	87
3.6. Психический статус пациенток с ФГА.....	93
ГЛАВА 4. ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОК С ФГА	
4.1 Гормонотерапия пациенток с ФГА.....	106
4.2 Терапия непрямыми индукторами овуляции.....	109
4.3 Модификация образа жизни.....	114
ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ФГА	121
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	132
ВЫВОДЫ	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	164
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	165
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси более чем в 35% случаев приводят к вторичной аменорее. В структуре аменорей функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) составляет 25-30% и ее условно подразделяют на нормо- и гипогонадотропные формы [1,2].

Поскольку психический стресс, наряду с чрезмерными физическими нагрузками и потерей массы тела на фоне расстройств приема пищи (РПП), являются общепризнанными факторами развития ФГА, актуальным представляется изучение психологических особенностей, способствующих психосоциальной дезадаптации и аномальным поведенческим особенностям [3,4]. Этиологические факторы определяют различия в клиническом течении заболевания и эндокринно-метаболическом статусе. Это указывает на необходимость выделения подгрупп пациенток с учетом механизмов формирования ФГА.

ФГА наиболее часто возникает на фоне снижения массы тела, дефицита жировой ткани и лептина, который играет значимую роль в регуляции функции репродуктивной системы, опосредуя свое влияние на уровне инфундибулярного ядра гипоталамуса через кисспептиновые нейроны [5,6]. Снижение уровня лептина в условиях энергетического дефицита приводит к подавлению кисспетинергической системы, с последующим уменьшением синтеза ГнРГ, гонадотропинов и половых стероидов в яичниках [7-9]. Установлено также, что гонадолибериновые клетки, образуя синапсы с аксонами норадреналин, дофамин, серотонинергических нейронов, участвуют в супрагипоталамической регуляции гипоталамо-гипофизарной системы [10].

Как известно, регуляция функциональных систем организма, в том числе, гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) оси определяется совокупностью ассоциаций генов. Научные исследования об их взаимосвязи с развитием ФГА

малочисленны и преимущественно сконцентрированы на изучении кодирующих областей генома (*FGFR1*, *PROKR2*, *GNRHR*, *KALI*), в то время как для некодирующих регуляторных областей также характерен полиморфизм [11]. Он сопряжен с различиями в молекулярно-генетических вариантах генов, вовлечённых в регуляцию гипоталамо-гипофизарной системы — в первую очередь, генов полипептидных гормонов и их рецепторов, что определяет актуальность проведения исследований в данном направлении.

Степень разработанности темы исследования

Недостаточная изученность механизмов формирования ФГА лежит в основе отсутствия патогенетически обоснованных подходов к терапии, направленных на восстановление функции ГГЯ системы. Традиционно для лечения ФГА применяют заместительную гормональную терапию (ЗГТ) препаратами половых гормонов, направленную на коррекцию гипоестрогении и профилактику ассоциированных с ней нарушений [12].

Исходя из современных научных взглядов на патогенез ФГА перспективным направлением в терапии представляется использование ксипептина или рекомбинантного лептина, однако их эффективность и безопасность к настоящему времени четко не определены. Это ограничивает их применение в клинической практике, как и использование антагонистов опиоидных рецепторов и блокаторов серотониновых рецепторов, приводящих лишь к незначительному увеличению концентрации ЛГ без восстановления ритма менструаций [13-20].

Для стимуляции ГГЯ системы при ановуляторном бесплодии в качестве непрямого индуктора овуляции используется кломифена цитрат (КЦ) за счет стимуляции выброса гонадотропинов. В то же время были попытки его применения у пациенток с ФГА [21]. Однако протоколы применения четко не разработаны. Это определяет практическую значимость использования кломифен-

цитрата для оценки функционального резерва репродуктивной системы и терапевтических возможностей у больных с ФГА.

Эффективность используемых подходов ведения больных с ФГА наряду с фармакотерапией должно предусматривать коррекцию поведенческих и психопатологических особенностей, присущих данной категории больных.

Изменение поведенческих паттернов в сочетании с модификацией субъективных реакций на стрессовые события достигается за счет техник когнитивной поведенческой терапии (КПТ). Это позволяет не только провести оценку психического статуса, но и способствует разработке этиотропных подходов ведения больных.

Таким образом, в настоящее время имеются объективные причины для пересмотра взглядов на генез и подходы к ведению пациенток с 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 кинспептина, 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 индекса массы тела (ИМТ). Представлен новый подход к диагностике энергодефицита при ФГА, на основе оценки дефицита жировой ткани и уровня лептина. Сравнительная характеристика эндокринно-метаболического статуса и минеральной плотности костей (МПК) пациенток с нормо- и гипогонадотропной формами ФГА выявила различия лишь в степени выраженности гипоэстрогении и вероятности восстановления ритма менструаций. Проведен комплексный анализ уровней кинспептина, 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 лютеинизирующего

гормона (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 исследования

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 С локуса rs3752213 промоторной области гена *LNB*.

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

Методология и методы исследования

В работе использованы общеклинические методы обследования, включающие изучение анамнеза, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр, клинико-лабораторное обследование (определение уровня эстрадиола, ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ), тиреотропного гормона (ТТГ), Т4 свободного, пролактина, кортизола, общего тестостерона, полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ), грелина, лептина в сыворотке крови, оценка липидного спектра крови), ультразвуковое исследование органов малого таза, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Специальные методы: определение концентрации кинспептина, серотонина, дофамина, норадреналина в сыворотке крови, индивидуальное собеседование с психиатром в виде полуструктурированного клинического интервью MINI6, анализ фактического питания, анализ полиморфных локусов регуляторных генов белков и рецепторов (*KISS*, *KISSR*, *LEP*, *LEPR*, *LH*, *FSH*, *ER*) с использованием таргетного высокопроизводительного секвенирования. Оценку функционального резерва ГГЯ системы проводили на основе 3-х месячной терапии КЦ в режиме «down-step».

Положения, выносимые на защиту

1 положение, выносимое на защиту

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 кинспептина и эндокринно-метаболическому статусу за исключением гипозестрогении, более выраженной при одновременном снижении уровней ЛГ и ФСГ.

2 положение, выносимое на защиту

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 положение, выносимое на защиту

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 (C/C или C/G) промоторной области гена *LNB*, субоптимальных значениях ЛГ и эстрадиола.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается объемом выборки пациенток, включенных в исследование (233), а также результатами статистической обработки данных.

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.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 9 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 5 – в материалах российских научно-практических конференций и форумов, и 1 - в материалах международного конгресса по гинекологической эндокринологии «Gynecological endocrinology. The 18th world congress. Florence, Italy 7-10 March». Подана заявка (№2018145562) на патент «Способ дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи на фоне стресса и энергетического дефицита».

Апробация материалов диссертации

Результаты работы представлены и доложены на Российской научно-практической конференции «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения» (Москва, 2017), на международном конгрессе по гинекологической эндокринологии «Gynecological endocrinology. The 18th world congress. Florence, Italy 7-10 March». Работа обсуждена на межклинической конференции отделения гинекологической эндокринологии (22.06.2018) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (25.06.2018, протокол №8). Основные положения работы внедрены в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Объем и структура 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.

ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ФГА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

1.1 Актуальность и распространенность

Проблема отсутствия менструаций известна еще со времен Гиппократов. Уже тогда упоминалось об аменорее у женщин репродуктивного возраста, связывая это с определенным положением матки по отношению к другим органам.

В настоящее время термин «аменорея» подразумевает под собой следующие состояния:

1. Отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций в возрасте 13-14 лет;
2. Отсутствие менструаций при условии развития вторичных половых признаков к 15-16 годам жизни;
3. Отсутствие менструаций в течение 5 лет после развития молочных желез к возрасту 10 лет;
4. Отсутствие менструаций в течение 6 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле;

Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной оси более чем в 35% случаев приводят к вторичной аменорее [1]. В настоящее время распространенность аменореи, не связанной с беременностью, лактацией и постменопаузой в популяции составляет 3-5 % [2]. К наиболее частой причине вторичной аменореи относят функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

В отечественной литературе к таким функциональным расстройствам относят аменорею на фоне потери массы тела и психогенную аменорею. В зарубежной литературе используются термины функциональная гипоталамическая аменорея, а также аменорея спортсменок, описанная еще в 1997

году как сочетание нарушений пищевого поведения, аменореи и остеопороза [22,23].

В соответствии с Американской ассоциацией по репродуктивной медицине, ФГА составляет 20-35% от всех случаев вторичной аменореи и приблизительно 3% случаев первичной аменореи [24,25].

Известно, что наиболее часто ФГА наблюдается у женщин с повышенной физической активностью, у пациенток на фоне снижения массы тела или после перенесенных стрессовых ситуаций. По мнению DeSouza у 50% женщин регулярно занимающихся спортом отмечаются нарушения менструального цикла, а у 30% - аменорея [26]. Отмечено, что распространенность ФГА наивысшая среди балерин и бегуний и составляет 65-69% [27].

Еще одним фактором, приводящим к развитию ФГА являются нарушения пищевого поведения. Имеются данные, что в популяции свыше 1% населения страдает расстройствами пищевого поведения [28]. Эти расстройства, связанные с аменореей, согласно руководству к психическим нарушениям IV пересмотра (DSM-IV) выражаются в 3 основных формах: нервная анорексия, нервная булимия и неклассифицируемые пищевые нарушения, составляющие 60% от всех РПП [29]. Недавние исследования 2000 девушек в Португалии в возрасте 12-23 лет показало, что распространенность неклассифицируемых РПП в популяции составляет 2,37% [30]. Необходимо отметить, что именно неклассифицируемые РПП наблюдаются примерно у 80% пациенток с ФГА [28].

Помимо чрезмерных физических нагрузок и РПП в генезе ФГА значимую роль играют стрессовые факторы. В исследовании Huda Kafeel и др., где оценивали факторы риска и распространенность ФГА у 418 пациенток, было показано, что у 194 пациенток присутствовал стресс, у 105 пациенток отмечалось снижение массы тела, у 29 пациенток – чрезмерные физические нагрузки [31].

1.2 Нейроэндокринные нарушения при ФГА

Как известно, выделяют 5 уровней регуляции репродуктивной системы: экстрагипоталамические структуры, гипоталамус, гипофиз, яичники и органы-мишени. В генезе развития ФГА лежат нейроэндокринные нарушения, приводящие к дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, проявляющейся снижением секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и гонадотропинов.

Shally и др. в 1971 году выявили ключевую роль ГнРГ в регуляции репродуктивной системы [32]. ГнРГ секретируется в пульсирующем режиме в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса с определенной частотой и амплитудой. Импульс ГнРГ возникает каждые 60-90 минут в фолликулярную фазу и каждые 120-360 минут в лютеиновую фазу менструального цикла [33].

Есть данные, что многочисленные нейротрансмиттеры и нейромодуляторы могут контролировать секрецию ГнРГ. Эти медиаторы вырабатываются корой головного мозга, супрагипоталамическими центрами и гипоталамусом. Большинство из них воздействуют напрямую на ГнРГ нейроны, центр голода и насыщения в гипоталамусе. Основным механизмом развития ФГА связан с нарушением секреции ГнРГ. Perkins и др. выяснили, что при ФГА возникает не только нарушение частоты выбросов ГнРГ, но может наблюдаться как полное отсутствие секреции ГнРГ, так и изолированное нарушение амплитуды выбросов [34]. Иногда наблюдается сочетанная дисфункция и частоты и амплитуды. Изменение паттернов секреции ГнРГ наиболее часто приводит к аномальной секреции гонадотропинов. При ФГА нарушения ЛГ варьируют от низкой частоты импульсов до полного отсутствия, реже может наблюдаться высокая частота секреторных выбросов ЛГ [33]. Вышеперечисленные расстройства приводят к нарушению фолликулогенеза, что сопровождается гипоэстрогенией. В результате возникает недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция и аменорея.

В настоящее время к диагностическим критериям ФГА относят полное отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более, и снижение концентрации ФСГ или ЛГ менее 3 МЕ/л).

Известно, что такие нейропептиды как кисспептин, нейрокинин В, динорфин, кортикотропин-рилизинг гормон, нейропептид Y, лептин, грелин, в-эндорфин, инсулин, аллопрегненалон, модулируя секрецию ГнРГ, играют важную роль в генезе ФГА .

Кисспептин, идентифицированный в 1996 году, относится к семейству RF-аминопептидов. Он кодируется геном *KISS1*, расположенным в локусе 1q32. Основной его активной формой у человека является кисспептин-54. Первоначально кисспептин был определен, как супрессор метастазирования опухолей, поскольку его экспрессия оказалась минимальной при метастазирующих злокачественных опухолях в сравнении с неметастазирующими [35]. Предполагают, что подобное действие кисспептина связано с индукцией апоптоза в опухолевых клетках, а его биологическую активность определяет C-концевой участок, отвечающий за связывание с рецептором [36].

В 2001 году, спустя 5 лет после открытия структуры самого белка, была выявлена достоверная связь между лигандом (кисспептином) и рецептором GPR-54 (G протеин связанный рецептор), именуемым в настоящее время, как KISS1R [37]. По своей структуре KISS1R состоит из 398 аминокислот и относится к семейству родопсиновых рецепторов, сопряженных с G-белками 7 трансмембранными доменами. Было установлено, что взаимодействие кисспептина с рецептором сопровождается активацией G-протеинов и увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+} с последующей внутриядерной активацией синтеза ГнРГ и ингибированием пролиферации клеток [38,39].

Способность кисспептина потенцировать секрецию ГнРГ была впервые описана в 2003 году при инактивации гена *KISS1R*. Исследования подтвердили способность кисспептина усиливать секрецию ЛГ и ФСГ как у женщин, так и у мужчин. Стимулирующее воздействие кисспептина на ГГЯ ось было выявлено при различных физиологических состояниях, в различные фазы менструального цикла, беременности и лактации, а также в исследованиях у пациенток с ФГА [40].

Установлено, что кисспептин синтезируется во многих органах: гипоталамусе, плаценте, гонадах, почках, поджелудочной железе, печени, кишечнике, аорте, коронарных артериях и пупочной вене [41]. Экспрессия кисспептина и его рецептора в гипоталамусе представлена в основном в нейронах аркуатного ядра и антеровентрального перивентрикулярного ядра преоптической области. Обе популяции Kiss-нейронов по-разному участвуют в передаче эффекта половых гормонов на ГнРГ-нейроны. Представляется, что между нейронами преоптического ядра и эстрогенами формируется положительная обратная связь, ответственная за формирование пика ЛГ, в то время как в аркуатном ядре существует и положительная и отрицательная обратная связь.

Считается, что Kiss-нейроны в зоне аркуатного ядра способны экспрессировать нейротрансмиттеры - нейрокинин В и динорфин - KND-нейроны. Полагают, что посредством аутоинапсов они участвуют в регуляции секреции кисспептина. Динорфин, являясь эндогенным опиоидным пептидом, связывается с каппа-опиоидным рецептором и участвует в отрицательной обратной связи между прогестероном и ГнРГ. Это способствует ингибированию секреции кисспептина и ГнРГ. Повышение уровня динорфина, возникающее в ответ на стресс и физические нагрузки, способно подавлять секрецию ГнРГ и ЛГ.

Нейрокинин В, связываясь с рецептором NK3R, напротив, стимулирует секрецию кисспептина в гипоталамусе. В литературе имеются данные о том, что введение нейрокинаина В или селективного агониста NK3R (Сенктида) способно стимулировать овуляторный пик ЛГ. Что касается экспрессии гена *TAC3*, отвечающего за экспрессию нейрокинаина-В, она зависит от уровня половых стероидов, предположительно, по механизму отрицательной обратной связи [42].

Данные литературы демонстрируют значимость кисспептиновых нейронов не только в регуляции репродуктивной системы, но и в энергетическом гомеостазе [43-45].

В большинстве случаев отрицательный энергетический баланс способствует подавлению кисспептинэргической системы.

Другим важным гормоном, участвующим в регуляции репродукции путем управления и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, и ГГЯ оси является кортикотропин релизинг гормон (КРГ) [46]. Физический или психогенный стресс активирует постоянное повышение КРГ в центральной нервной системе, а именно в супраоптическом, паравентрикулярном и аркуатном ядрах гипоталамуса [47]. Таким образом, КРГ стимулирует секрецию АКТГ гипофизом и других проопиомеланокортинов, таких как в-эндорфин и в-липотропный гормоны [48]. Повышенная секреция глюкокортикостероидов ингибирует высвобождение ГнРГ [49,50].

В недавних исследованиях также была подтверждена роль КРГ в иммуновоспалительных реакциях [51]. Выяснилось, что КРГ стимулирует продукцию цитокинов и медиаторов воспаления, а они в свою очередь оказывают ингибирующее влияние на секрецию кинспептина и ГнРГ за счет подавления экспрессии гена *KISS1* в нейронах аркуатных ядер гипоталамуса [52].

При исследовании экспрессии м-РНК *Kiss1* в гипоталамусе у мышей, отмечено его значительное снижение при введении кортиколиберина или глюкокортикоидов, при этом такого эффекта не наблюдалось у мышей лишенных глюкокортикоидных рецепторов. Блокада глюкокортикоидных рецепторов в кинспептиновых нейронах ускорила восстановление репродуктивной системы во время посттравматического периода, что может иметь терапевтическое значение у людей с посттравматическим синдромом [53]. Данные механизмы указывают на роль стресса, как одной из причин ФГА.

Стресс рассматривается, как адаптивная реакция нашего организма на внешние или внутренние раздражители с вовлечением всех гомеостатических систем и активацией специфических и неспецифических физиологических путей. Нейроэндокринные, метаболические и поведенческие реакции на острый стресс – это адаптация, которая способствует выживанию в неблагоприятных условиях. Хронический стресс вызывает аллостатические (устойчивые) изменения, которые также способствуют выживанию, но требуют больших затрат организма. Таким образом, аллостатическая адаптация, включающая стабильное изменение в

поведении и метаболизме с формированием новых секреторных паттернов гормонов помогает организму справиться в критических ситуациях, однако в ущерб другим функциям организма.

Если говорить в целом, то надо понимать, что понятие стресса подразумевает не только психологические аспекты, но и бывает, так называемый, метаболический стресс и физический стресс.

В результате длительного психологического стресса повышается уровень кортизола в сыворотке крови и подавляется функция яичников. В работах Loucks и др. была исследована связь между репродуктивными нарушениями и уровнем кортизола. По сравнению с женщинами с регулярным ритмом менструаций и сидячим образом жизни, у спортсменок наблюдалась сниженная секреция прогестерона в лютеиновую фазу, что оценивалось по низкому уровню прегнандиол-глюкуронида в моче, сниженной импульсной секреции ЛГ и повышенном уровне кортизола. Более того, спортсменки с аменореей и ановуляцией показали наименьшие уровни импульсной секреции ЛГ и наивысший уровень кортизола, несмотря на сравнимые уровни физической нагрузки. Таким образом, существует обратная связь между активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и подавлением секреции ГнРГ и яичников, что подтверждается уменьшением частоты импульсов ЛГ.

Показатели других гормонов также нарушены у пациенток с ФГА. Это предсказуемо, если учитывать нейроанатомические взаимосвязи в организме. Одна из основных функций гипоталамуса – это правильный план активации эндокринных системы для стабилизации организма в условиях стресса. Часть данного плана активации – это метаболическая мобилизация, т.е. изменение гормонального профиля в ответ на стрессовое воздействие. Метаболическая мобилизация включает в себя больше, чем просто увеличение секреции кортизола. Так, при ФГА тиреоидная ось отличается от нормы, наблюдаемой у здоровых женщин. ТТГ не увеличивается в ответ на снижение трийодтиронина и тироксина, что указывает на нарушение механизма обратной связи. Таким образом, для создания аллостатической адаптивной реакции происходят

хронические нейротрансмиттерные нарушения, которые ведут к ФГА. Целью аллостатических адаптивных реакций является противодействие стрессу и острым нагрузкам.

У многих пациенток лабильность к стрессовым факторам подкрепляется присутствием таких аффективных расстройств, как невроз, соматизированное расстройство, тревожность, что ведет к нарушению гипоталамо-гипофизарной оси, контролирующей функцию яичников [54]. Надо понимать, что любой стрессорный фактор может активировать центральные нейрональные пути, ведущие к нарушению секреции ГнРГ. Однако существуют женщины более восприимчивые к стрессу. Кроме того, у пациенток с ФГА наблюдается определенный психологический тип личности, который усугубляет реакцию на стресс.

Еще в 1940-х годах Reifenstein предположил, что клинические или субклинические психические расстройства могут быть ответственны за нарушения менструального цикла [55]. В 1972 году Russel преположил классификацию ФГА в зависимости от провоцирующих стрессовых факторов, включавших в себя серьезные социальные опасности (война), семейная утрата (смерть близкого родственника, материнская сепарация и т.д.), незначительные жизненные стрессы (начало обучения в ВУЗе, военная служба и т.д.), а также тяжелые для психики условия жизни [56].

Работы по нарушению менструального цикла, обусловленного стрессовым воздействием продолжились W. Buchan в 1977г и до середины XX века рассматривались преимущественно в аспекте выраженного стрессового воздействия. Однако, после окончания Второй мировой войны, в качестве основных триггеров рассматривались уже не трагические, необратимые последствия войны, а повседневные стрессы, связанные с процессом обучения в ВУЗах, проживание вдали от семьи и др.

В нынешних условиях большая часть исследований, посвященных проблеме стресс-индуцированной аменореи, сосредоточена в двух направлениях – физиологического, фокусирующегося на изучении нейрогормональных функций

и психологического, основоположником которого был Зигмунд Фрейд. В основе первой концепции лежит развитие психогенной аменореи, за счет подавления секреции ГнРГ, что приводит к подавлению синтеза ЛГ, ФСГ и как следствие гипоэстрогенному состоянию. В основе второй психодинамической концепции стрессиндуцированная аменорея рассматривается как результат нарушения половой самоидентификации.

Однако, в настоящее время, большую часть исследований проводят врачи-гинекологи с применением психометрических методик. В исследовании F. Fabio и соавт. при изучении стресс-индуцированных нарушений менструального цикла у 20% больных выявлялась дистимия, а у 21,6% – тревожные расстройства [57]. По данным отечественной литературе, например в работах Шевчик в 2001 году, в структуре психических расстройств также наблюдаются расстройства адаптации в 38% случаев, астенический синдром – в 43% [58]. В 2011г И.А. Кондратов выявил у пациенток с ФГА наличие личностных расстройств, а именно эмоционально-неустойчивый тип личности – 13,3%, а также истерический тип личности – 17,6%.

Одновременно с этим, большое значение придается изучению психического статуса пациенток с ФГА и зарубежом. Согласно исследованиям Sarah Verga и др., пациентки с ФГА находятся в состоянии нарушенного психического равновесия. Так, женщины с ФГА отличаются перфекционизмом и ждут поощрения извне, что говорит о страхе не соответствовать чьим-то ожиданиям. Так как перфекционизм мешает социальному одобрению и принятию, для женщин с ФГА характерен внутриличностный конфликт. Результатом этих поведенческих нарушений являются РПП разной степени выраженности. Пациентки с ФГА, однако, отличаются от пациенток с серьезными психогенно-пищевыми расстройствами степенью ограничения потребляемой пищи, потерей массы тела и перфекционизмом [59]. Обращает на себя внимание высокая доля женщин, занимающихся спортом среди пациенток с ФГА. Во многом стремление к физической активизации рассматривается как следствие внутриличностного конфликта, неудовлетворенности собственным телом и наличия нереалистичных ожиданий от себя [60].

Carolyn M. Dundon, B.A. при изучении психического профиля пациенток с ФГА выявили значительные отличия от женщин с регулярным менструальным циклом. Согласно их данным, пациентки с ФГА отличаются наличием тревожных и депрессивных расстройств, которые сильно коррелируют с сексуальной дисфункцией, а именно сексуальностью и удовлетворенностью от взаимоотношений с половым партнером. Однако депрессия играет ограниченную роль в генезе сексуальной дисфункции пациенток с ФГА. В дополнение к симптомам депрессии у этих женщин могут присутствовать неадекватные когнитивные черты, связанные с легкой психологической дисфункцией [61,62].

Здесь данные Carolyn M. Dundon B.A. согласуются с выводами Berga, подчеркивая, что такие личностные черты, как повышенный внутренний самоконтроль, нереалистичные ожидания и неприятие себя и других, служат прообразом психологической уязвимости к стрессу, что является основой для развития ФГА [57].

Monica Bomba, M.D. и др. при обследовании подростков с ФГА и сравнении их с группой девушек с регулярным менструальным циклом пришли к выводу о наличии различий не только в психическом профиле, но характере пищевого поведения. В исследовании был проведен анализ пищевого поведения с использованием опросника EDI-2, где проводилась оценка по 11 шкалам: желание похудеть, булимия, неудовлетворенность своим телом, неэффективность, перфекционизм, межличностное недоверие, недостаток интероцептивной чувствительности, страх взросления, аскетизм, недостаток в регуляции импульсов и социальная небезопасность [31]. Результаты исследования показали, что у пациенток с ФГА были значительно выше оценки в шкалах желания похудеть, неэффективности, аскетизма, недостатка в регуляции импульсов, чем в контрольной группе. По остальным шкалам различий между пациентками с ФГА и группой контроля выявлено не было. С точки зрения абсолютных значений, оценки по шкалам неудовлетворенности собственным телом, межличностного недоверия и социальной небезопасности были выше, чем в группе контроля, однако статистической значимости достигнуто не было.

Согласно данным Verga и Genazzani при стрессовом воздействии наблюдается подавление серотонинергической системы [33]. Еще Comai S в своем исследовании описывал снижение уровня триптофана, являющегося субстратом для синтеза серотонина, у пациенток с ФГА и нервной анорексией [63]. В исследованиях на обезьянах с ФГА было показано, что у стресс-восприимчивых особей повышен уровень кортизола и уменьшен ответ пролактина на введение фенфлурамина, агониста серотонинергических рецепторов [64]. Это говорит о том, что центральный серотонинергический фон был ниже у стресс-восприимчивых обезьян по сравнению со стресс-резистентными.

Кроме того, есть много доказательств роли серотонинергической системы в регуляции реакции стресса и ингибировании обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортизолом. У людей ген транскрипции обратного захвата серотонина *SERT* имеет полиморфизм в регуляторном участке [65]. Короткий вариант сокращает транскрипционную эффективность промотора *SERT* гена, что ведет к снижению экспрессии этого гена и снижению обратного захвата серотонина [66]. Возникновение полиморфизма коротких вариантов связано с увеличением заболеваемости психоэмоциональными расстройствами у людей, что совпадает с активизацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс. У людей полиморфизм гена *SERT* снижает влияние стрессовых факторов, предотвращая развитие депрессивных расстройств. Было показано, что стресс-восприимчивые обезьяны имеют меньшую экспрессию мРНК *SERT* гена и моноаминоксидазы А в каудальном участке дорсального ядра. В то же время нет различий в экспрессии мРНК серотониновых 1A ауторецепторов или MAO-B у стресс-восприимчивых и стресс-резистентных обезьян.

Авторы указывают на то, что факторы стрессорности у пациенток с ФГА еще не до конца понятны и требуют дальнейшего изучения. Помимо стресса в генезе ФГА в настоящее время рассматривается состояние энергетического дефицита на фоне ограничительного типа питания.

Уменьшение потребления пищи может вызвать аменорею посредством специфических метаболических сигналов, которые усиливают стрессовый ответ

на голодание [67]. Получается что, сигналы о питании и метаболические сигналы играют критическую роль в формировании гомеостатического и аллостатического ответов на возникающие стрессорные факторы и могут влиять на репродуктивную систему на многих уровнях. Метаболический дисбаланс возникает в случае когда расход энергии превышает потребление и формируется отрицательный энергетический баланс.

Метаболизм отражает взаимодействие нейроэндокринных систем (кисспептинергической, адреналовой и тиреоидной осей), состава тела (адипокины) и пищеварительной системы (инсулин, грелин, лептин, нейропептид У и др). Так как головной мозг и энергетическое состояние связаны большим количеством метаболических и пищевых сигналов, трудно оценить роль каждого конкретного из них в формировании репродуктивных нарушений. Сигналы, отражающие энергетические запасы, информацию о недавнем потреблении пищи и специфических классах питательных веществ взаимосвязаны в гипоталамусе, который координирует энергетическое потребление и расход.

Следует также помнить, что женщины с ФГА более активны, чем большинство женщин с регулярным ритмом менструаций и склонны расходовать меньше жиров и больше углеводов.

Интенсивные физические нагрузки у пациенток с ФГА ведут к значительному расходу энергии и отрицательному энергетическому балансу. Чрезмерные физические нагрузки, подавляющие репродуктивную систему, могут маскировать и отражать невозможность адаптации к психосоциальным проблемами личности. В исследовании Loucks и Thurma на здоровых женщинах проводилась оценка степени энергетического дефицита и его влияния на секрецию ГнРГ. Энергетический баланс поддерживался потреблением 45 ккал/кг на безжировую массу тела в день (LBM/day). В дальнейшем проводилась поэтапная индукция состояния энергетического дефицита в виде ограничения потребляемых каллорий на 10, 25 и 35 ккал/кг в течение 5 дней. Было выявлено, что 33% энергетический дефицит не влиял на частоту ЛГ импульсов, 75% энергетический дефицит снижал частоту ЛГ импульсов на 40%. Энергетический

дефицит повлек за собой постепенное увеличение 24-часового уровня кортизола. При энергетическом потреблении 10 ккал/кг LBM (75% дефицит), уровень кортизола вырос на 30%, что и наблюдается у женщин с ФГА [68].

Таким образом, учитывая значимое влияние состояний энергетического дефицита на репродуктивную систему, в течение последних десятилетий изучается вопрос о регуляторных механизмах, приводящих к ФГА на фоне энергодефицита.

Наибольшее значение при этом придается лептину. Известно, что лептин – гормон жировой ткани, продукт экспрессии гена ожирения *Ob*, играющий ключевую роль во взаимодействии метаболических и гормональных сигналов и их влиянии на репродуктивную систему [69]. Известно, что лептин, являясь медиатором энергетического баланса, способен оказывать стимулирующее влияние на ГнРГ-нейроны, путем связывания с рецептором Ob-Rb и активацией JAK/STAT3 внутриклеточного сигнального пути [70]. Эффекты лептина на высвобождение ГнРГ реализуются через кисспептиновые нейроны, а не напрямую, т.к. рецепторы лептина Ob-Rb не экспрессируются ГнРГ нейронами гипоталамуса, в то время как примерно 40% KISS1-нейронов аркуатного ядра экспрессируют лептиновые рецепторы [71]. В эксперименте на животных моделях выяснилось, что экспрессия *Kiss1 mRNA* зависит от состояния питания. У мышей, лишенных еды в течение 72 часов, была значительно снижена экспрессия *Kiss1 mRNA*. Так или иначе, дефицит лептина, вызванный мутациями, инактивирующими ген лептина, длительным ограничением калорийности потребляемой пищи ассоциирован с низкой экспрессией гена *KISS1* и снижением секреции кисспептина. Подтверждением этому служит тот факт, что линии мышей с нокаутированным геном лептина (*ob/ob*) и люди с врожденной лептиновой недостаточностью страдают гипогонадотропным гипогонадизмом и бесплодием.

Зависимость между уровнем лептина в плазме крови и расстройствами репродуктивной системы были обнаружены в исследовании S. Andrico и др.. Авторы сравнили уровень лептина у пациенток с ФГА и у женщин со

стабильным менструальным циклом. У пациенток с ФГА уровень лептина был значительно снижен по сравнению с контрольной группой. Также в исследовании была зафиксирована положительная корреляционная зависимость между уровнем лептина и значениями ИМТ, ЛГ, пептидом-С, инсулином, инсулиноподобным фактором роста – 1 (ИФР1) и отрицательная корреляционная зависимость со значениями кортизола и белка, связывающего ИФР1 [72].

В исследовании Manziros C.S. авторы указывают, что лептин может рассматриваться даже более чувствительным предиктором ФГА, чем ИМТ и содержание жировой ткани [73]. Kopp W. и соавт. считают, что значение лептина равное 1,85 нг/мл рассматривается как критическое в развитии ФГА, а согласно мнению Audi L. повышение лептина выше 1,2 нг/мл приводит к повышению уровня ЛГ [74,75]. В исследовании Tinahones было зафиксировано, что восстановление менструаций наблюдалось у 20% пациенток при значении лептина выше 1,85 нг/мл.

Медиаторами действия лептина являются орексигенные факторы и нейропептид Y. Лептин способен подавлять секрецию нейропептида Y в аркуатном ядре гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита при подавлении активности KISS1-нейронов. Показано, что введение экзогенного лептина снижает экспрессию мРНК NPY и восстанавливает фертильность у лептиндефицитных мышей [76]. Есть данные и о том, что кисспептин-10 может подавлять NPY-нейрональную активность через не прямые ГАВА-эргические синаптические механизмы или через взаимодействие с рецепторами NPY, способствуя восстановлению фертильности [77].

Как уже указывалось, посредством влияния на центр питания гипоталамуса нейропептид Y стимулирует пищевое поведение [78]. Чувство голода сигнализирует об отрицательном энергетическом балансе в организме, в ответ увеличивается уровень нейропептида Y. Его хроническое повышение в аркуатном ядре гипоталамуса приводит к подавлению активности кисспептинергической системы, и как следствие, к снижению секреции кисспептина и ГнРГ. На фоне восстановления положительного энергетического баланса и оптимального уровня

«гормонов насыщения» - лептина и инсулина, замечено подавление активности NPY- нейронов и восстановление экспрессии кисспептина и ГнРГ [79].

Meczekalski et al. обнаружили низкие уровни NPY в сыворотке крови у женщин с ФГА на фоне снижения массы тела по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом и нормальным ИМТ, однако авторы указывают на наличие спонтанных эпизодических выбросов NPY у пациенток с ФГА. Количество пиков выброса NPY и ЛГ выше у пациенток с ФГА в сравнении с группой контроля, что указывает на ингибирующее влияние NPY на секрецию ГнРГ гипоталамусом [80].

Помимо лептина и NPY к метаболическому регулятору относится инсулин, однако данные о степени его влияния на функцию кисспептиновой системы весьма противоречивы и малочисленны. Есть данные, что инсулин может осуществлять контроль метаболизма углеводов на уровне гипоталамуса [81]. В некоторых исследованиях показано, что инсулин, взаимодействуя с инсулиновым рецептором в ГнРГ-нейронах, способствует секреции ГнРГ. Приводятся также данные о том, что мыши с нокаутированным геном инсулинового рецептора страдают гипогонадотропным гипогонадизмом и метаболическими нарушениями. Хотя известны публикации, указывающие, что селективная абляция инсулинового рецептора в ГнРГ-нейронах не способствует снижению фертильности, тогда как потеря инсулинового рецептора в KISS1-нейронах и ИПФР1-рецептора в ГнРГ-нейронах приводит к задержке полового созревания [82,83].

Как известно, в основе патогенеза ФГА часто лежит снижение массы тела, а эндокринные нарушения при снижении массы тела характеризуются низким уровнем инсулина. В исследовании С. Е. Dominguez было показано, что среди пациенток с ФГА наблюдалась тенденция к более высоким значениям чувствительности к инсулину на фоне более низких уровней глюкозы в плазме крови в сравнении с группой контроля как во время еды так и натощак. Эта относительная гипогликемия у пациенток с ФГА сопровождается гипoinsулинемией, как во время еды, так и в течение 24 часов [84].

Поскольку наиболее часто снижение массы тела наблюдается на фоне расстройств пищевого поведения, в последние десятилетия все больше внимания уделяется изучению гормонов регуляции пищевого поведения, одним из которых является грелин. Он состоит из 28 аминокислот, синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка, заметно меньше – в легких, кишечнике, поджелудочной железе, яичках, плаценте, почках и ЦНС. Грелин-продуцирующие нейроны обнаружены также в аркуатном ядре гипоталамуса и гипофиза [85].

Известно, что эффекты грелина в регуляции пищевого поведения и репродуктивной системы антагонистичны лептину. В отличие от лептина и инсулина, повышение уровня грелина является индикатором дефицита энергии. Ингибирующее воздействие грелина на репродуктивную функцию может опосредоваться через действие кисспептина. Это показано в исследованиях, где введение грелина снижало экспрессию гена *KISS1* и пульсационную активность ЛГ [86].

Согласно данным литературы, у женщин с функциональной гипоталамической аменореей, связанной с чрезмерными физическими нагрузками или резким снижением массы тела, отмечается повышение уровня грелина по сравнению с женщинами, имеющими регулярный ритм менструаций [87,88].

Кроме этого существует предположение, что сохранение высоких концентраций грелина, связанных с подавлением ГГЯ оси, способствует сохранению аменореи у женщин даже после восстановления массы тела.

Так в исследовании Lisa F. Schneider сравнивалось содержание грелина в сыворотке крови и пищевое поведение у пациенток с ФГА и женщин с регулярным менструальным циклом.

Результаты исследования показали, что уровень грелина был значительно повышен у пациенток с ФГА (648,92 пг/мл) в сравнении с группой контроля (596,7 пг/мл), в то время как уровень лептина был ниже в группе пациенток с ФГА (5,4±2,8 нг/мл), хотя и не было достигнута статистическая значимость в сравнении с группой контроля (6,4±3 нг/мл). Обращает на себя внимание тот

факт, что у пациенток с ФГА суточное потребление калорий было выше чем в контрольной группе (1930ккал/день против 1588 ккал/день). При этом при оценке пищевого поведения у пациенток с ФГА общая сумма баллов по нарушению пищевого поведения была выше чем в контрольной группе преимущественно по шкале «булимия». Авторы делают вывод, что высокое содержание грелина у пациенток с ФГА могут быть связаны не только с поддержанием ФГА, но и аномальным пищевым поведением. Согласно мнению исследователей, грелин может выступать в качестве сигнала, сдерживающего восстановление метаболического профиля для возврата к регулярному менструальному циклу, несмотря на восстановление уровня лептина [89].

В исследовании Tolle V. при изучении метаболического профиля пациенток с нервной анорексией (НА) до и после восстановления массы тела выяснилось, что несмотря на восстановление массы тела у пациенток с НА и восстановлением уровня грелина и лептина до нормативных значений может сохраняться аменорея. Авторы также предполагают, что уровень грелина зависит не только от содержания жировой ткани в организме, но и от пищевого поведения. Из чего следует вывод, что помимо восстановления исходной массы тела у пациенток с ФГА необходима коррекция пищевого поведения [90].

Поскольку вышеперечисленные метаболические нарушения у пациенток с ФГА происходят на фоне снижения массы тела, в клинической практике уделяется большое внимание показателям массы тела и содержания жировой ткани, снижение которых рассматривается как последствия энергетического дефицита.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ весовой статус пациенток оценивают по ИМТ [91].

Критерии, используемые в классификации весового статуса:

- Дефицит III степени – ИМТ менее 16 (истощение)
- Дефицит II степени – ИМТ 16,00-16,99 (умеренная худоба)
- Дефицит I степени – ИМТ 17,00-18,49 (слабая худоба)
- Нормальный диапазон – ИМТ 18,50-24,99

- Избыточный вес I степени – ИМТ 25,00-29,99 (избыточный вес)
- Избыточный вес II степени – ИМТ 30,00-39,99 (ожирение I)
- Избыточный вес III степени – ИМТ более 40 (ожирение II)

В последние десятилетия появилось большое количество данных о том, что при оценке пациенток с ФГА необходимо обращать внимание не только на массу тела и ИМТ, но и на оценку композиционного состава тела. В литературе имеется большое количество данных, указывающих на снижение содержания жировой ткани у пациенток с ФГА, однако несмотря на разработанную классификацию ИМТ, в настоящее время все еще нет общепринятой классификации касательно содержания жировой ткани. Тем не менее, по данным Frisch и др в 1970-х годах, предполагается, что минимальное содержание жировой ткани в организме необходимое для инициации менархе составляет 17%, в то время как содержание по меньшей мере 22% жировой ткани – необходимо для поддержания менструальной функции [92].

В нескольких небольших исследованиях была продемонстрирована ассоциация между композиционным составом тела и восстановлением менструальной функции [93,94]. Однако, в одном исследовании не было выявлено связи между содержанием жировой ткани и восстановлением менструации, тем не менее Miller и Tinahones указывают, что исходный вес и восстановление массы тела являются положительными предикторами восстановления ритма менструаций. Golden и соавт. в своем исследовании показали, что восстановление менструального цикла наблюдалось у 86% пациенток с НА после восстановления 90% массы тела от среднестатистической [95].

Согласно исследованию Frisch и др. целевое значение массы тела, необходимое для восстановления менструаций составляет 87-92% от средней медианы массы тела в популяции, а ИМТ – 92-96% от медианы ИМТ [96].

Laura Al-Dakheel Winkler и др. также провели исследование по оценке жировой ткани, ИМТ необходимых для восстановления ритма менструаций у пациенток с НА. В исследовании с использованием метода регрессионного анализа было обнаружено, что общая жировая масса и мышечная масса являются

слабыми предикторами восстановления менструаций, в то время как процентное содержание жировой ткани и медианное значение ИМТ показали различную значимость в качестве предикторов восстановления менструальной функции. Так восстановление менструаций можно ожидать у 75% пациенток, чей ИМТ составляет 24 кг/м^2 , а процентное содержание жировой ткани – 36%. У пациенток, чей ИМТ выше 19 кг/м^2 и у кого процентное содержание жировой ткани в организме превышает 23% восстановление менструальной функции можно ожидать уже в 50% случаев. Более того, интерес представляет тот факт, что даже если ИМТ составляет 14 кг/м^2 , а содержание жировой ткани – 11% восстановление менструаций наблюдалось у 25% пациенток [97].

В другом исследовании Tinahones F.G. сообщается, что более чем 50% пациенток восстановили менструальную функцию при содержании жировой ткани менее 20% и почти 25% пациенток при содержании жира менее 17%. Более того, авторы обращают внимание, что более чем 25% пациенток восстановили менструальную функцию при ИМТ менее $18,0 \text{ кг/м}^2$ [94].

M. El Ghoch исследовали антропометрические характеристики и композиционный состав тела пациенток с нервной анорексией после восстановления менструальной функции и набора ИМТ более $18,5 \text{ кг/м}^2$. Оказалось, что на основании данных комбинированного логистического регрессионного анализа, только процентное соотношение общего жира в организме может рассматриваться как предиктор восстановления менструальной функции [98].

Эти данные контрастируют с другими исследованиями. Так в исследовании Agimira и др. не было выявлено статистической разницы в процентном содержании жировой ткани у пациенток с ФГА и теми кто восстановили менструальный цикл [99]. Необходимо отметить, что существуют гетерогенность в композиционном составе тела пациенток с ФГА в зависимости от этиологического фактора.

В исследовании Vincenzina Bruni и др. сравнивали композиционный состав тела и эндокринный профиль пациенток с ФГА на фоне РПП и пациенток со

стресс-индуцированной ФГА. У пациенток с РПП был ниже вес, ИМТ, жировая масса, мышечная масса, минеральная плотность кости (МПК) в поясничном отделе [5]. При оценке метаболического профиля у пациенток с расстройствами пищевого поведения были достоверно ниже уровни свободного трийодтиронина и лептина, а также инсулина, индекса НОМА и чувствительности к инсулину. В то же время уровень кортизола был повышен в обеих группах и не было достоверных различий между группами, исходя из чего авторы делают вывод, что кортизол не может рассматриваться как дифференциально-диагностический критерий ФГА различного генеза [78].

1.3 Роль генетических нарушений в гипоталамо-гипофизарной дисфункции

Известно, что все функции человеческого организма, в том числе и репродуктивная, генетически детерминированы. В настоящее время есть данные о генах, ответственных за регуляцию репродуктивной системы.

В РФ изучением генетических основ идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма занималась Иловайская И.А. и др. Было описано множество генов, мутации которых приводят к развитию гипогонадотропного состояния.

В основе классификации лежат функции, за которые эти гены отвечают. Так, гены *WDR11*, *FGFR1/FGF8*, *NELF*, *HS6ST1* необходимы для правильной эмбриональной дифференциации нейронов ГнРГ, в то время как гены *PROK2/PROKR2*, *KAL1*, *CHD7*, *FGFR1* контролирует миграцию нейронов ГнРГ1 от места эмбрионального происхождения в гипоталамус [100]. К генам, регулирующим секрецию ГнРГ относят *KISS*, *KISSR*, *LEP*, *LEPR*, *TAC3/TAC3R* которые кодируют белки, ответственные за работу ГнРГ-нейронов. Ген *KISS1* отвечает за синтез кисспептина, который путем связывания со своим рецептором приводит к активации внутриклеточных механизмов и увеличению синтеза ГнРГ [101]. Известно, что у пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, связанным с мутацией гена *KISS1R*, амплитуда импульсов ЛГ резко снижена, а частота секреции остается в пределах нормы [102].

Ген *TAC3* ответственен за синтез нейрокина В, который модулирует секрецию кинспептина посредством связывания с рецептором NK3R, синтез которого регулируется экспрессией гена *TAC3R* [103]. Функционирование системы генов *TAC3/TAC3R* необходимо для нормальной эмбриональной секреции гонадотропинов. Механизмы, посредством которых мутации в этих генах влияют на центральную нейроэндокринную регуляцию полового созревания и репродукции у людей, плохо изучены, однако есть данные, что мутации, инактивирующие ген нейрокина В и его рецептора NK3R сопряжены с крайне низкими уровнями ЛГ (при нормальных уровнях ФСГ).

Гены *LEP* и *LEPR*, ответственны за синтез лептина и его рецептора. В свою очередь лептин играет ключевую роль в регуляции функции кинспептинергической системы. Известно, что лептин, связываясь со своим рецептором, стимулирует экспрессию гена *KISS1*, что приводит к активации кинспептинергической системы [104].

К генам, обеспечивающим биологическое действие ГнРГ относятся *GNRH/GNRHR* [105]. ГнРГ, связываясь с рецептором, активирует фосфолипазу С, что приводит к мобилизации внутриклеточного кальция в гонадотрофах гипофиза и увеличению синтеза ЛГ и ФСГ [106-108].

Развитие молекулярной генетики позволило выявить также другие полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием первичного гипогонадотропного гипогонадизма, таких как ген *KAL1*, ген прокинетицина и его рецептора, фактора роста фибробласта и его рецептора (*PROK2*, *PROKR2*, *FGF*, *FGFR*) [11].

Pasquier J. в своих исследованиях обнаружил, что среди пациентов с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом полиморфные мутации этих генов встречаются в 30 % случаев, однако, в 2011г Caronia и др. было проведено исследование на 55 пациенток с ФГА, где изучались мутации генов *KAL1*, *FGF1R*, *FGF1*, *PROK2*, *PROKR2*, *GNRH*, *GNRHR*, *KISS1R* [10]. Контрольную группу составили 422 женщины с нормальным менструальным циклом. При генетическом анализе ни у одной женщины из контрольной группы не было

выявлено мутаций вышеперечисленных генов, в то время как среди пациенток с ФГА у 16% были выявлены гетерозиготные мутации генов *FGF1R*, *PROKR2*, *GNRHR*, *KALI* [11].

Необходимо отметить, что полиморфные мутации вышеперечисленных генов в большинстве случаев приводят к формированию первичного гипогонадотропного гипогонадизма. Однако, как известно, ФГА в большинстве случаев носит вторичный характер и возникает на фоне ранее регулярного ритма менструаций. В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть не столько вариантов полиморфных мутаций генов, ответственных за развитие гипогонадотропного гипогонадизма, сколько изучение молекулярно-генетических вариантов генов, ответственных за регуляцию вышеперечисленных генов, особенно тех, которые вовлечены в регуляцию ГГЯ оси.

1.4 Современные подходы к терапии пациенток с ФГА

В настоящее время в мировом сообществе обсуждается вопрос терапии пациенток с ФГА с целью восстановления ритма менструации, а также профилактики долгосрочных последствий гипоестрогении. Среди методов применяемых в настоящее время можно отнести витаминотерапию, нейротропную и заместительную гормональную терапию, однако необходимо отметить, что вопрос об эффективности этих методов остается спорным, поэтому такую терапию наиболее целесообразно рассматривать как симптоматическую [109,110].

Тем не менее, для пациенток с ФГА выработаны общие рекомендации по ведению, предусматривающие элиминацию первичных этиологических факторов, т.е. снижение психоэмоциональной нагрузки, исключение хронических стрессовых воздействий, снижение физической активности, восстановление ИМТ [111]. Исключение всех вышеперечисленных факторов повышает шансы на спонтанное восстановление менструального цикла.

У большинства женщин восстановление менструального цикла происходит спонтанно, однако в случае персистенции ФГА и наличия глубоких нарушений в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы встает необходимость разработки новых протоколов ведения таких пациенток. Необходимо отметить, что в настоящее время в мире традиционно применяют эстроген-гестагенную заместительную гормональную терапию.

Leopoldo Fasetti и соавт. опубликовали результаты долгосрочного исследования где оценивались прогноз и факторы, способствующие восстановлению менструального цикла у пациенток с ФГА. Исследование длилось в течение 9 лет, в нем приняли участие 93 женщины с установленным диагнозом ФГА. Результаты исследований показали, что 65 пациенток (70,7%) восстановили свою менструальную функцию. Статистический анализ показал, что не было корреляции между восстановлением ритма менструации и анамнестическими причинами аменореи или ультразвуковыми критериями, однако ИМТ, уровень кортизола в сыворотке крови и уровень андростендиона выступили в качестве предикторов восстановления менструальной функции. В ходе исследования было показано, что в зависимости от схемы терапии восстановление менструаций между группами различалось. Так восстановление менструаций произошло у 52 пациенток, принимавших заместительную эстроген гестагенную терапию в составе 0,625 мг конъюгированных эстрогенов в течение 21 дня и дидрогестерона 10 мг в сутки или медрогестерон ацетата 5 мг в сутки в течение последующих 11 дней (74,3%). У 5 пациенток (41,7%) восстановление менструации произошло на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мг дезогестрела. У 8 пациенток (80%) восстановление менструаций произошло без приема эстрогенгестагенных препаратов. Среднее время восстановления менструации составило $25,2 \pm 17,8$ мес у пациенток на фоне терапии ЗГТ, $33,6 \pm 15,6$ мес – на фоне терапии КОК и $16,5 \pm 8,9$ мес – у пациенток без терапии [112].

Shen ZQ и др. изучили факторы, влияющие на восстановление менструаций и оценили гипофизарный ответ на ГнРГ при ФГА. Они включили в исследование

30 пациенток с ФГА и проводили терапию 1 мг/сут эстрадиола валерата перорально. Возникновение как минимум 3-х последовательных регулярных циклов наблюдалось у большинства пациенток при приеме эстроген-заместительной терапии. Вероятность восстановления менструаций зависела от первоначального ИМТ, но не от прибавки массы тела во время терапии. Восстановление менструаций при ФГА сопровождалось восстановлением уровня ЛГ в сыворотке крови и положительным ответом на ГнРГ [12].

Необходимо отметить, что несмотря на целесообразность оценки восстановления менструального ритма у пациенток с аменореей, в настоящее время также большее внимание уделяется оценке влияния заместительной гормональной терапии на минеральную плотность костной ткани.

В 2006г S L Liu, C M Lebrun был опубликован систематический обзор по оценке эффектов КОК и ЗГТ на минеральную плотность костей у женщин с различными расстройствами репродуктивной системы [113,114]. При анализе данных о влиянии КОК и ЗГТ на женщин с вторичной аменореей было выявлено, что в двух рандомизированных клинических исследования (РКИ) и пяти когортных исследованиях был продемонстрирован положительный эффект, в двух исследованиях (одно РКИ, одно когортное) не было продемонстрировано положительных эффектов, и в одном исследовании был показан отрицательный эффект на МПК [115-122]. Hergenroeder и др в своем исследовании продемонстрировали увеличение МПК на фоне терапии КОК в сравнении с медроксипрогестеронацетатом или плацебо. Однако, это исследование имеет свои ограничения ввиду малой выборки и небольшую длительность наблюдения [123].

В исследовании с большей выборкой проведенном Castelo-Branco и др. сравнивались эффекты применения КОК, содержащих 20 и 30 мг этинилэстрадиола на МПК поясничного отдела позвоночника. В обеих группах пациенток, принимавших КОК отмечалось увеличение МПК в сравнении с группой контроля [124]. В противоположность этому согласно результатам исследования Gibson и др. не было показано значительных различий в МПК

поясничного отдела позвоночника на фоне приема КОК, препаратов кальция или в группе контроля.

В литературе также имеются данные о влиянии эстрогенгестагенной терапии на МПК у пациенток с НА. В двух перекрестных исследованиях был показан положительный эффект эстроген-гестагенной терапии на МПК, в трех РКИ исследованиях не было показано положительного эффекта и в одном когортном исследовании был показан отрицательный эффект [125-128].

Несмотря на то, что заместительная гормональная терапия является наиболее распространенным методом терапии пациенток с ФГА в мировой литературе имеются данные о применении альтернативных подходов к восстановлению пульсационной секреции ЛГ и восстановлению ритма менструаций у пациенток с ФГА.

В 1990г Remorgida и др. проводились исследования по изучению блокаторов опиоидных рецепторов налоксона и налтрексона у пациенток с ФГА, исходя из предположения об увеличении опиоидергического подавления секреции ГнРГ.

В исследовании приняли участие 15 женщин с ФГА, которые в дальнейшем были рандомизированы на группы принимавшие налтрексон 50 мг в сутки и группу плацебо. В результатах сообщается, что прием налтрексона восстанавливал овуляции у 75% пациенток, в то время как в группе плацебо восстановление овуляций наблюдалось лишь в 33% случаев [129].

В 1991г Verga S. изучала влияние метоклопрамида, как блокатора дафоминергических рецепторов на секрецию ЛГ у пациенток с ФГА. Назначение 6 пациенткам с ФГА метоклопрамида показало увеличение частоты пульсации ЛГ (с $7,3 \pm 1,2$ мЕД/мл до $10,5 \pm 1,3$ пиков/24 часа) [130].

Однако в 1993 г появились исследования, опровергнувшие положительное влияние налтрексона на восстановление менструальной функции. Так Manieri C. в двойном слепом контролируемом исследовании сообщает, что 22 женщинам с ФГА проводили стимуляцию налтрексоном в дозе 50 мг в сутки. Согласно полученным данным только у 2 пациенток из 22 произошло восстановление менструального цикла. Результаты, полученные в ходе исследования

подчеркивают, что налтрексон не может рассматриваться в качестве терапии пациенток с ФГА. Более того, в исследовании указывается, что восстановление менструации произошло у 4 пациенток из группы плацебо, что указывает на важность психосоматических эффектов в терапевтических подходах ФГА [131].

Эти данные согласуются с данными Couzinet В и соавт. где даже после назначения гормональной терапии или ГнРГ, налтрексон не восстанавливал овуляцию и менструальный цикл у пациенток с ФГА [132].

Необходимо отметить, что в зарубежной литературе имеется множество данных о положительном влиянии непрямых индукторов овуляции, а именно кломифена цитрата в терапии пациенток с ановуляцией. В 2007 г в исследовании Lavinia Estrela Borges были представлены данные о терапии пациенток с ФГА с использованием кломифена цитрата. В исследовании приняло участие 8 пациенток с ФГА, которые после индукции менструации эстроген-гестагенным препаратом принимали кломифена цитрат по 50 мг в сутки в течение первых 5 дней и 100 мг в сутки в течение последующих 5 дней. После менструальноподобного кровотечения прием кломифена цитрата продолжался в дозировке 100 мг в сутки с 3 по 7 день цикла на протяжении двух циклов. Согласно результатам исследования восстановление менструального цикла наблюдалось у всех пациенток после завершения схемы терапии кломифен-цитратом на протяжении 3-х месяцев [21].

В 2008 году после выявления роли гамма аминокислотной кислоты (ГАМК) и серотонина в генезе стресс-зависимых нарушениях менструального цикла Judd и др. выяснили, что прием 2 мг альпразолама (агониста ГАМК рецепторов) уменьшает уровень кортизола и увеличивает частоту импульсов ЛГ с 0,8 до 2,0 импульсов за 8 часов у пациенток с стресс-индуцированной ФГА. Назначение этой же дозы альпразолама у женщин с эуменореей ведет к уменьшению частоты импульсов ЛГ в фолликулярную фазу. Эта информация предполагает возможную непрямую роль ГАМК нейронов в стресс-индуцированной нейромодуляции секреции ГнРГ. Эти данные также согласуются с результатами Genazzani AD, который в своих работах показал положительные эффекты сибутрамина на секрецию ЛГ у пациенток данной категории [133].

В 2011 году Genazanni AD опубликовал данные о положительном влиянии ацетил-L-карнитина у пациенток с ФГА. В исследовании участвовали 24 пациентки со стресс-индуцированной ФГА, которые были рандомизированы на 2 группы: нормогонадотропные (уровень ЛГ >3 мЕД/мл) и гипогонадотропные (уровень ЛГ <3 мЕД/мл). Обе группы пациенток получали ацетил-L-карнитин по 1 грамму в сутки перорально в течение 16 недель. После курса терапии у пациенток с гипогонадотропной формой ФГА наблюдалось значительное увеличение уровня ЛГ в сыворотке крови (с $1,4 \pm 0,3$ мЕД/мл до $3,1 \pm 0,5$ мЕД/мл) и увеличение амплитуды ЛГ. Значимых изменений в гормональном профиле не было отмечено среди пациенток с нормогонадотропной формой ФГА. Более того тест с налоксоном показал восстановление ответной реакции ЛГ после терапии ацетил-L-карнитином, однако это наблюдалось только в группе пациенток с гипогонадотропной формой аменореи [134]. Согласно мнению авторов, результаты этого исследования подтверждают гипотезу о специфической роли ацетил-L-карнитина в генезе стресс-индуцированных нарушений у пациенток с ФГА.

Genazanni A. также сообщил в результатах исследования о влиянии коротких курсов введения эстриола в течение 10 дней на секрецию гонадотропинов у пациенток с ФГА [135]. В исследовании приняли участие 12 женщин с ФГА. В ходе исследования оценивали секрецию ЛГ и ФСГ в ответ на болюсное введение ГнРГ после 10 дневного курса перорального приема эстриола в дозе 2 мг в сутки. После терапии эстриолом у пациенток с ФГА наблюдалось значимое увеличение секреции ЛГ и ФСГ в ответ на болюсное введение ГнРГ в сравнении с исходными значениями до терапии. Авторы сделали заключение, что короткая терапия эстриолом может быть эффективна в восстановлении гипоталамо-гипофизарной системы у пациенток с ФГА.

Несмотря на все имеющиеся сведения о терапевтических подходах к лечению пациенток с ФГА результаты применения данных методик остаются спорными. В результате последних достижений в области гинекологической эндокринологии и репродукции появились принципиально новые альтернативные методы терапии пациенток с ФГА, которые позволили по-новому взглянуть на

данную проблему. Выявление роли лептина, киспептина в репродукции послужило толчком к поиску новых методик воздействия на репродуктивную ось у пациенток с ФГА, а неэффективность консервативной терапии привела к изменению вектора воздействия в сторону применения психометрических методик, когнитивной поведенческой терапии и гипнотерапии.

Welt и др. впервые опубликовал данные проспективного исследования по оценке эффектов рекомбинантного человеческого лептина (r-metHu-Leptin) у пациенток с ФГА. Цикл терапии составлял 3-х месячное назначение r-metHuLeptin 0,08мг/кг/день 8 пациенткам с ФГА. Контрольную группу составили 6 женщин с регулярным менструальным циклом и нормальным ИМТ. Результаты исследования показали, что восстановление овуляторного менструального цикла наблюдалось у 5 из 8 пациенток с ФГА, а у 3 пациенток менструальные циклы носили овуляторный характер. При оценке гормонального профиля наблюдалось значительное увеличение ЛГ, ФСГ и эстрадиола, прогестерона, ИФР-1, трийодтиронина и свободного тироксина [17].

Chou и др. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (Фаза А) с 20 пациентками с ФГА в течение 36 недель. У 7 из 10 женщин, получавших метрелептин (0,08 мг/кг), восстановились менструации по сравнению с 2 из 9 женщин, принимающих плацебо. Наблюдалось увеличение уровней эстрадиола, прогестерона и трийодтиронина, ИФР-1, инсулиноподобного фактора роста-связывающего протеина и остеокальцина, в то время как уровень кортизола понизился [16].

Это исследование перешло в фазу Б, где Sienkiewicz и др. продолжили исследование метрелептина в течение 2-х лет, но только две женщины остались до конца. В конечном итоге, у 75% женщин вернулись менструации. Наблюдалось значительное повышение МПК, уровня лептина, 25-ОН витамина D, ТТГ и Т4.

При изучении МПК Chou и Welt обнаружили значительное повышение остеокальцина (маркер формирования кости) в группе пациенток с ФГА принимавших лептин, в то время как Sienkiewicz не обнаружил существенных изменений при оценке минеральной плотности костной ткани [16,17,136].

После выявления роли kissпептина в репродукции и его влиянии на секрецию гонадотропинов, начались исследования по оценке терапевтического эффекта kissпептина среди женщин с ФГА. Исследования в области применения kissпептина у пациенток с ФГА, связанной с потерей массы тела, начались после выявления способности kissпептина кратковременно увеличивать секрецию ЛГ в 2-2,5 раза в ответ на его болюсное введение [19].

Результаты еще одного исследования, в котором оценивались уровни гонадотропинов и эстрадиола в ответ на двухнедельное введение kissпептина-54 свидетельствуют об увеличении концентраций гонадотропинов лишь в первый день введения с последующим его резким снижением. Авторами был сделан вывод, что двухнедельное применение препаратов способствует развитию тахифилаксии (снижение лечебного эффекта) [18]. С целью нивелирования феномена тахифилаксии было предложено изменение кратности введения kissпептина до 2-х раз в неделю. На этом протоколе наблюдалась лишь частичная тахифилаксия после 2-х недель введения kissпептина, при этом уровень ЛГ достигал 7,9 МЕ/л. Несмотря на увеличение ЛГ не было отмечено роста фолликулов и увеличения толщины эндометрия [20]. Проведенные исследования подчеркивают необходимость дальнейшей оптимизации протоколов введения kissпептина у пациенток с ФГА.

Как уже говорилось, одним из подходов к терапии пациенток с ФГА является применение психотерапевтических методик. Для оценки эффекта нефармакологического лечения женщин с ФГА было исследовано два разных подхода. Michopoulos и др. и Berga изучили эффект КПТ у пациенток с ФГА, Tschugguel исследовал влияние гипнотерапии. Berga и др. и Michopoulos провели рандомизированные контролируемые испытания продолжительностью 20 недель. Berga и др. оценивали эффективность КПТ в восстановлении овариальной функции. Michopoulos и др. определяли влияние КПТ на метаболические и нейроэндокринные аспекты пациенток с ФГА. Berga зафиксировала возобновление овуляторных циклов у 6 из 8 женщин, у одной пациентки частично возобновилась овариальная функция, и одна пациентка осталась ановуляторной

после проведенной КППТ. В контрольной группе восстановление овуляции наблюдалось у одной женщины, у одной – отмечалось частичное восстановление функции яичников и у 6 из 8 женщин не произошло восстановление овуляции [137]. Таким образом, Verga и др. обнаружили, что активация менструальной функции отмечается 87,5% в группе КППТ и 25% в группе контроля, что соответствовало примерно таким же значениям в исследовании Michopoulos 87,5% и 33,3%. В обоих исследованиях стабильная ановуляция наблюдалась при уровнях эстрадиола менее 60 пг/мл и прогестерона менее 5 нг/мл, а полное восстановление функции яичников при уровнях эстрадиола более 100 пг/мл и прогестерона более 5 нг/мл [138].

В исследовании Michopoulos уровень кортизола понизился на фоне КППТ в сравнении с группой контроля, уровень лептина и ТТГ увеличился после лечения, в группе контроля же остались на прежнем уровне. Необходимо отметить, что увеличение уровня лептина произошло на фоне отсутствия изменения ИМТ. Также не было отмечено изменения содержания метаболических маркеров – Т₃ своб. и Т₄ своб.

Tschugguel исследовал эффект гипнотерапии у 12 пациентках с ФГА в течение 12 недель. У 9 женщин отметились начало менструаций в течение 12 недель лечения и все пациентки отметили положительные эффекты, такие как общее отличное самочувствие и поднятие самооценки [139].

Значимую часть в терапии пациенток с ФГА занимает роль диетотерапии и коррекции питания. Mallinson и др. описали клинический случай двух спортсменок с ФГА. В течении 12 месяцев спортсменкам увеличили потребление калорий на 20-30% сверх общих энергетических затрат. У обеих пациенток наблюдался набор массы тела и возобновление менструаций (пациентка 1 на 23 день, пациентка 2 на 74 день) в ответ на такую коррекцию питания. Вес пациентки 1 увеличился на 4,2 кг (8%), благодаря увеличению потребления калорий на 276 ккал/день. Пациентка 2 употребляла 1881 ккал/день, в итоге набрав 2,8 кг (5%). У обеих пациенток минеральная плотность кости значительно

не изменились. Однако значение P1NP (маркер формирования кости) увеличилось на 49,6% и 51,6%, у спортсменки 1 и 2 соответственно [140].

Lagowska и др. оценили влияние 3-х месячной индивидуальной коррекции питания у 31 молодой женщины-спортсменки с аменореей и олигоменореей. В исследование происходило значительное увеличение энергетического потребления, энергоэффективность и восстановление энергетического баланса. Не было изменений ИМТ или состава тела, но значительно увеличился ЛГ ($3,04 \pm 1,63$ против $4,59 \pm 2,53$ мЕД/мл) и соотношение ЛГ/ФСГ ($0,84 \pm 0,56$ против $0,96 \pm 0,52$ мЕД/мл). Однако восстановления менструального цикла не наблюдалось во время или после интервенционной программы [141].

Duesk и др. также представил клинический случай спортсменки с ФГА. Исследование, в течение которого спортсменка увеличила количество потребляемых калорий и снизила физическую нагрузку, проводилось 15 недель. Было сокращено количество тренировок до 1 в неделю, спортсменка употребляла энергетический питательный напиток, дающий дополнительно 360 ккал/день. Наблюдалось изменение энергетического баланса с отрицательного на положительный, увеличение жировой массы тела с 8,2% до 14,4%, увеличение ЛГ натошак с 3,9 до 7,3 мЕД/мл и уменьшение уровня кортизола с 41,2 до 33,2 мкг/дл. Не было отмечено восстановления менструального цикла сразу же, однако оно произошло через 3 месяца после окончания программы [142].

Arends и др. провели 5-летнее ретроспективное исследование спортсменок с нарушениями менструального цикла. Целью исследования была коррекция нарушений цикла путем увеличения потребления калорий и/или сокращения физических нагрузок (у каждой спортсменки была индивидуальная программа) и выяснить факторы, ассоциированные с восстановлением менструаций. 51 из 373 участниц имела нарушения менструального цикла (у 14,7% олигоменорея, у 5,0% аменорея). У 17,6% женщин возобновились менструации (3 из 13 спортсменок с аменореей и у 6 из 38 спортсменок с олигоменореей), в среднем за 15,6 месяцев. Набор массы тела и увеличение ИМТ были выявлены, как первичные необходимые факторы восстановления менструаций [143].

В исследовании Kopp-Woodroffe и др. проводилась 20-недельная коррекция питания у 4 пациенток, посредством снижения физических нагрузок и увеличение потребления калорий на 360 ккал/день. Спортсменкам добавили 1 день в неделю без тренировок, а также попросили их вести дневник питания. Образцы крови были взяты для определения кальция, железа и гематологических параметров, тиреоидных гормонов и уровня фолиевой кислоты, состав тела оценивался при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии). У участницы 1 вернулись менструации на 9 неделе терапии, у участницы 2 на 13 неделе, участница 3 покинула исследование, так как начала получать ГЗТ. У участницы 4 наблюдалось восстановление менструального цикла через 4 недели после окончания исследования [144].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

В настоящей работе представлены результаты обследования 233 женщин: 133 пациентки с функциональной гипоталамической аменореей в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст – $25,44 \pm 5,05$ лет), 56 женщин группы контроля в возрасте от 20 до 35 лет (средний возраст – $26,11 \pm 2,55$ лет) и 44 женщины группы сравнения в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст – $24,8 \pm 3,12$ лет), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» МЗ РФ» с 2015 по 2018 гг.

Критерии включения в основную группу исследования

1. Установленный диагноз гипоталамической аменореи;
2. Возраст пациенток 18-35 лет;
3. Длительность периода без гормонального лечения не менее 3-х месяцев;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля

1. Регулярный менструальный цикл;
2. Возраст 18-35 лет;
3. Длительность периода без приема препаратов половых гормонов не менее 3-х месяцев;
4. ИМТ в пределах $18,5 - 25,0$ кг/м²;
5. Согласие на проводимое исследование.

Критерии включения в группу сравнения

1. Регулярный менструальный цикл;
2. Возраст 18-35 лет;
3. Длительность периода без гормонального лечения не менее 3-х месяцев;
4. ИМТ менее $18,5$ кг/м²;
5. Согласие на проводимое исследование.

Критерии невключения для участников исследования

1. Тяжелая соматическая патология;
2. Аутоиммунные заболевания;
3. Маточная форма аменореи;
4. Синдром преждевременной недостаточности яичников;
5. Гиперпролактинемия;
6. Органическая патология гипоталамо-гипофизарной области.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» МЗ РФ»

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклиническое обследование

Всем пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование, включающее в себя оценку жалоб больных, тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни. Особое внимание уделялось изучению факторов, спровоцировавших развитие ФГА.

Согласно рекомендациям ВОЗ весовой статус пациенток оценивали по ИМТ.

$$\text{Формула расчета: ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$

Критерии, используемые в классификации весового статуса:

- Дефицит I степени – ИМТ 17,00-18,49 (слабая худоба)
- Дефицит II степени – ИМТ 16,00-16,99 (умеренная худоба)
- Дефицит III степени – ИМТ менее 16 (истощение)
- Нормальный диапазон – ИМТ 18,50-24,99
- Избыточный вес I степени – ИМТ 25,00-29,99 (избыточный вес)
- Избыточный вес II степени – ИМТ 30,00-39,99 (ожирение I)

- Избыточный вес III степени – ИМТ более 40 (ожирение II)

Расчет идеальной массы тела производился по формуле Devine:

$$\text{Идеальная масса тела} = 45,5 + 2,3 \cdot (0,394 \cdot \text{рост} - 60)$$

Определение выраженности адекватности питания по проценту от идеальной массы тела (%eIBW) производилось по формуле:

$$\%eIBW = (\text{вес на момент обращения}) / (\text{идеальная масса тела}) \times 100\%$$

Для определения степени выраженности адекватности питания применялась следующая классификация:

- Избыток питания (>110%)
- Норма (90-110%)
- Легкая степень (80,0-89,9%)
- Средняя степень (70,0-79,9%)
- Выраженная степень (<70,0%)

Общеклиническое обследование включало бимануальное гинекологическое исследование, при котором оценивалось развитие наружных половых органов, состояние шейки матки, величина и положение матки и состояние придатков, наличие или отсутствие спаечного процесса в малом тазу, а также болезненность при осмотре.

2.2.2 Ультразвуковое обследование

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате 2000 Toshiba SSA-240 (Япония) трансвагинальным конвексным датчиком частотой 7,5 МГц, с определением толщины эндометрия, объема матки и яичников. Исследования проводились в лаборатории функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» МЗ РФ».

2.2.3 Радиоиммунологические методы определения содержания гормонов в сыворотке крови

Определение эстрадиола (E2), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св.), пролактина, кортизола, общего тестостерона, теттостеронэстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «IMMULITE®2000» (Siemens, США). Определение антимюллерова гормона (АМГ, набор «AMH Gen II ELISE», Beckman Coulter, США), лептина (набор «Leptin Elisa», Diagnostics Biohem Canada Inc., Канада), кисспептина (набор «KISS1», Cloud-Clon Corp., США/Китай), грелина (набор «Human/Mouse/Rat Ghrelin EIA», RayBiotech, США) проводили твердофазным иммуноферментным методом.

Биохимические параметры: холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды измеряли методом спектрофотометрии на автоматическом биохимическом анализаторе «ВА 400» (BioSystems, Испания).

Подготовка образцов плазмы и сыворотки крови для хранения перед проведением твердофазного иммуноферментного метода с целью определения концентрации кисспептина и грелина проводилась согласно следующему протоколу:

- Кровь из вены (утром, натощак, в условиях физиологического покоя) в количестве 4,9 мл берут с использованием вакуумных пробирок с ЭДТА по 4,9 мл в пробирку в строго асептических условиях (пробирки необходимо предварительно охладить при температуре 4С в течение 1 часа);
- транспортировка пробирок должна быть осуществлена немедленно при низкой температуре (рекомендуется использовать холодовую баню);

- на пробирку с кровью следует наклеить этикетку с указанием регистрационного (порядкового) номера, а данные занести в регистрационный журнал.
- центрифугируйте кровь в термостатируемой центрифуге при 1,600xg в течение 15 минут при 4С;
- соберите верхний слой (плазму) пипеткой;
- аликвотируйте образцы для дальнейшего исследования по 500 мкл (3 аликвоты);
- перенесите на аликвотированные пробирки этикетки с указанием плазма;
- замораживание и хранение приготовленных образцов при температуре -80С;
- допустимое время, в течение которого должна быть произведена обработка и закладка на хранение материалов – 15 минут.

2. Сыворотка крови

Сыворотку крови получали путем проведения стандартной процедуры пробоподготовки (центрифугирование при 3000 об/мин в течение 10-15 мин). Аликвотирование на 4 пробы. Хранение при температуре -70С.

2.2.4 Оценка композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани

«Композиционный состав тела» оценивали с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии по программе «Total Body Tissue Quantification» на денситометре «Prodigy» фирмы «Lunar» (США). Проводилась оценка минеральной плотности кости (МПК) позвоночника в проекциях I – IV поясничных позвонков (L1-L4) и шейки бедра. С учетом рекомендаций Международного общества по клинической денситометрии (ISCD) от 2015 года, женщинам с аменореей заключение о низкой минеральной плотности костной ткани устанавливается при Z-критерий $\leq -2,0$ в поясничном отделе позвоночника и/или шейке бедра и расценивается как «МПК ниже уровня, ожидаемого по

возрасту» («низкая МПК»). При Z-критерий $> -2,0$ – «МПК в пределах ожидаемого уровня по возрасту» («нормальная МПК»).

2.2.5 Психиатрическое консультирование

Индивидуальное собеседование с психиатром осуществлялось дистанционно с использованием программы «Skype» и включало полуструктурированное клиническое интервью MINI6 («Международное нейropsихиатрическое интервью»), а также сбор ряда дополнительных данных, касающихся анамнеза и личностных характеристик. Всем пациенткам было проведено психологическое тестирование с помощью Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ), а также опросника расстройств приема пищи (ОРПП) - EDI-2.

2.2.6 Диетологическое консультирование

На первой консультации диетолог проводил сбор анамнеза, включающий сведения о динамике массы тела, пищевом поведении, физических нагрузках в прошлом и в настоящее время, стрессовых ситуаций. Фактическое питание изучалось путем оценки дневников питания, ведению которых пациентки были предварительно обучены. Оценивали профиль потребляемых пищевых веществ, частоту потребления основных продуктов и блюд, объем потребления продуктов, и рассчитывали общую калорийность рациона, его химический состав, риски недостатка и избытка потребления основных витаминов с учетом "Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ" частотным методом с количественной оценкой потребленных пищевых продуктов в компьютерной программе "Анализ состояния питания человека" (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН 2003-2006).

2.2.7 Оценка функционального резерва гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

Для оценки функционального резерва гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы проводилась проба с кломифен-цитратом.

Методика проведения пробы с кломифен-цитратом

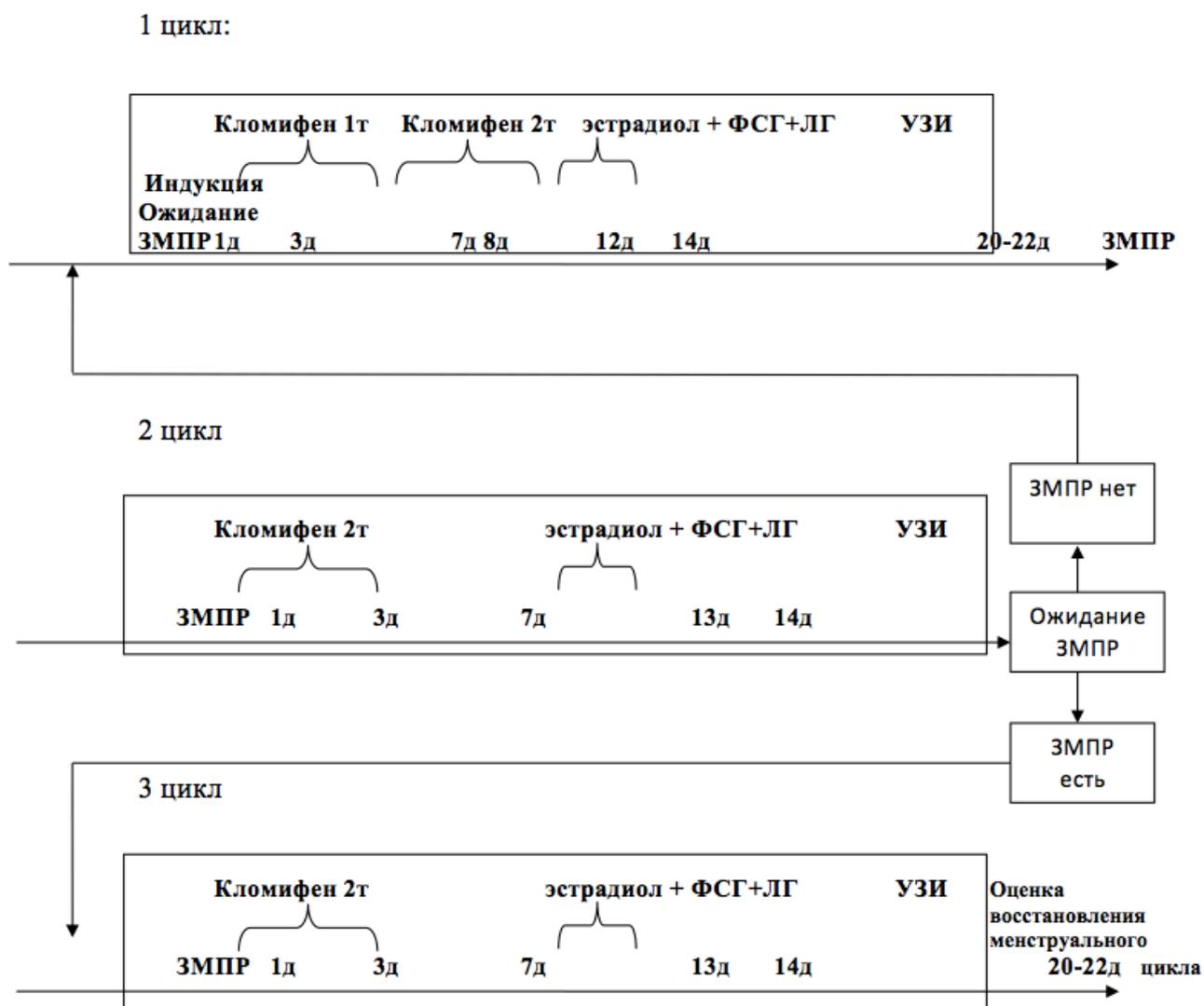
1. Индукция закономерной менструальноподобной реакции (ЗМПР) путем назначения гестагенов в течение 10 дней.
2. Прием кломифен-цитрата с 3 по 7 день цикла в дозе 50 мг/сут.
3. Прием кломифен-цитрата с 8 по 12 день цикла в дозе 100 мг/сут.
4. Исследование уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола на 12-14 день цикла.
5. Ультразвуковое исследование органов малого таза для оценки толщины эндометрия, состояния фолликулярного аппарата яичников проводится на 20-22 день цикла.
6. При отсутствии самостоятельной менструации на 35 день цикла следует вызвать ЗМПР путем назначения гестагенов в течение 10 дней и приступить к пробе с кломифен-цитратом заново.
7. В случае самостоятельной менструации в течение 2 последующих циклов проводится исследование уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола на 2-3 и 13-14 день цикла, прием кломифен-цитрата 100 мг/сут с 3 по 7 день цикла. Ультразвуковое исследование органов малого таза для оценки толщины эндометрия, состояния фолликулярного аппарата яичников проводится на 20-22 день цикла.
8. Оценка результата после 3-х циклов прием кломифен-цитрата.

Проба считается положительной в случае возобновление самостоятельных регулярных менструаций в течение 3 менструальных циклов после проведения трех циклов приема кломифен-цитрата.

Проба считается отрицательной в случае отсутствия ответной реакции на 2 цикл приема кломифен-цитрата.

Проба считается сомнительной в случае появления ЗМПР в циклах приема кломифен-цитрата, однако после отмены кломифен-цитрата возобновления самостоятельных менструаций не наблюдается.

Схема применения с кломифен-цитратом



2.2.8 Молекулярно-генетическое обследование

Для анализа полиморфизмов в целевых фрагментах использовали таргетное высокопроизводительное секвенирование. Обогащение целевыми фрагментами ДНК проводили с использованием мультиплексной ПЦР. Последовательности праймеров, использованные для ПЦР, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Последовательности праймеров, использованные для ПЦР

Название	Последовательность
fshbs1	5'-gCT CCA gTC ACA CTg TTT gAT TAg -3'
fshbs2	5'-TCA ggC Agg AAg AAC ATT ACA TgC -3'
fshbs3	5'-AgT ggg TgT gCT ACT gTA TCA AAT -3'
fshbs4	5'-TgA TCT CCC TgT CTA TCT AAA CAC T-3'
fshba1	5'-TCT ggC CCC CTA ATC ACA AAT C-3'
fshba2	5'-ACA CCC ACT CCT TTA CCT TCT CAA -3'
fshba3	5'-CCT CCA TgT CCT gAC AAA TCT gTA AT-3'
fshba4	5'-CAA gCC Agg TTg ACA AgC ATA AAT -3'
kisrs1	5'-TAg AAC ggA TTC CCT gCT CC-3'
kisrs2	5'-CCC TgA TCA CAT CCC TTT TAT AAA gC-3'
kisrs3	5'-TTC TTA CCg gCT CTT TCC ATC CTC -3'
kisrs4	5'-gTg gTg gCA gAg ATT CTC TCC T-3'
kisra1	5'-ATA AAA ggg ATg TgA TCA ggg AgC -3'
kisra2	5'-gAA AgA gCC ggT AAg AAg gAg A-3'
kisra3	5'-CAg TgA CCg Agg AAA gAA ggg AAg -3'
kisra4	5'-CCT gAg CAg TCA CAA AAT AgT ATg g-3'
lhcgs1	5'-CCC AgT gAC CCA ATA ACC TCC TTC -3'
lhcgs2	5'-gAg gTg ggg AgT TCT gAA TTg AgT -3'
lhcgs3	5'-CCT ggC TCA gAC ATT TTT CCT CTC -3'
lhcgs4	5'-ggC TTg gTC CTg TAT CTC TTC TAT Ag-3'
lhcga1	5'-TAg AgT ggA ggg ATT Tgg TgA AAg -3'
lhcga2	5'-CAg gAC CAA gCC AAA TAg CTA TAC -3'
lhcga3	5'-CAg AgC ACC TgT TAC AAg gTC TAg -3'
lhcga4	5'-gAg gTg gTA ggT gAT AgA CAT gAg -3'
esrs1	5'-AAG CTC TCC AgT TCC ACA TCT g-3'
esrs2	5'-CTT TTC ACC CgC CAA TCA TCC C-3'
esrs3	5'-CCg CCC TTA CTT CCT TTT CCC TTA -3'
esrs4	5'-ggA ACg TgC ACC TTC AgT Tg-3'
esrs5	5'-AAT ggT CCC TCT gTA Tgg AAg C-3'
esra1	5'-gAT gAT Tgg Cgg gTg AAA AgA g-3'

esra2	5'-ATT Agg gCC TgT ACA TCg TAC TTC -3'
esra3	5'-gCA CAg CCA ACA gTA AAA TTC TgC -3'
esra4	5'-gTg gCC Tgg ATT TCT gAA TTA Tgg -3'
esra5	5'-AgT CTT gCA ACC CTT gAT CAA gTC -3'
lhbs1	5'-TgA gAT gCC CCA ACA TTT CAg ATC -3'
lhbs2	5'-gCC TCg TgT ATC Tgg CTA TAT ACC -3'
lhbs3	5'-gAA Agg TgC Tgg ACT gAA gC-3'
lhbs4	5'-TAg CTT CTg CCC AgT gAg AgA g-3'
lhba1	5'-CCT CAC CTC Tgg CgC TAg A-3'
lhba2	5'-gTg gTg CAg gAA AgC CTC AA-3'
lhba3	5'-ATC ACg gAg Agg ggA CTA AgT C-3'
lhba4	5'-CTC CgC TCA CTA ggA Agg gTT -3'
cgas1	5'-TTC TCT ggg CTT TTT gCA ggA T-3'
cgas2	5'-TgT TTg gAg CCA TTT TCA ggT gAT g-3'
cgas3	5'-AgC ATT TCC Agg CTT ATA CCA CTA -3'
cgas4	5'-TgC ACA gCT CTT CAg ACT ACT g-3'
cgaal	5'-TgA CAg CgT ACT CTC TTT TCA Tgg -3'
cgaal2	5'-CCA AAA ACC Agg CAC gTA TAT TgA -3'
cgaal3	5'-ACT gAg Cgg AgT AgA TAA AgA TAg g-3'
cgaal4	5'-gCg TTC TTT ggC AAg TTT CTT TAT g-3'
leps1	5'-CAg CTg Tgg ATT CTA Agg AAA gTC -3'
leps2	5'-gTg CCA gCC AgA gAC AAC TT-3'
leps3	5'-CCT CTg gAg ggA CAT CAA ggA T-3'
lepa1	5'-TCA ggg CAA gTT gTC TCT gg-3'
lepa2	5'-gTA ggA gCg AgA AAT CCT TgA TgT -3'
lepa3	5'-gAA AgA CCA gCA gAg AAg gAg gAA -3'
leprs1	5'-TTg ggA gCT CAg ggA ACA TAA CAC -3'
leprs2	5'-gCC TCT CCC CAC TTT CTA CAT C-3'
leprs3	5'-TTg AAC ggg CTT gAg gAT TAC TTg -3'
leprs4	5'-TAg ggg Agg AgC TCT gTA CTg T-3'
lepra1	5'-gAg CCC TCC AAg TAA TCC TCA Ag-3'
lepra2	5'-CTC CTg CCA gTC TAg AAC TCC -3'
lepra3	5'-CCg CCC CTg ACA gTA CAg A-3'
lepra4	5'-ggA CCg CgA TgT ACC TTT AAC g-3'
fshrs1	5'-gAA AAA CCC TgT TAg AgC AgT gAC -3'
fshrs2	5'-CCA CAC AgT gCC CTT ATg AgA AgA -3'
fshrs3	5'-ACT TCC Agg CAA gAT AAg CTA CTC -3'
fshrs4	5'-CTT CTg ggT TgC ATT CAA TgA TCC -3'
fshrs5	5'-TCC AgT ggg gAT TTA gTA AAT gC-3'
fshra1	5'-AgA gTA gCT TAT CTT gCC Tgg AAg -3'
fshra2	5'-gTC CCA gCC CTT CAC TTA TTA gTA -3'
fshra3	5'-CCC ACC TgC CTg TTT CTg AAT Ag-3'
fshra4	5'-AAA ggC AAg ggC AAT CTT CAg A-3'
fshra5	5'-gTT gTg ggC Agg ATC TTA gAg AAT -3'
kisss1	5'-ggg Agg gAT AgC CTT Agg AgA TAT -3'
kisss2	5'-ATg gTg gCA ggC ACC TgT AAT C-3'

kisss3	5'-CTg Agg CAg gAg AAT TgC TTg AA-3'
kisss4	5'-Cgg TgA AAC CCT gAC TCT ACT AAA -3'
kissa1	5'-CgA gTA gCT ggg ATT ACA gg-3'
kissa2	5'-gCg CCC ggC CTT TTA TTA TCA TTA -3'
kissa3	5'-Tgg TTC ACg CCA TTC TCC Tg-3'
kissa4	5'-AgA gCC ATg gAA AgT TCA gg-3'

Библиотеки из ПЦР-продуктов подготавливали согласно рекомендациям производителя (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Секвенирование проводили на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific Inc., США) согласно протоколу производителя. Первичный анализ данных осуществляли с помощью программного обеспечения Torrent Server 4.4.3. Выравнивание на референсный геном версии GRCh37/hg19 проводили с помощью программного модуля TMAP (Thermo Fisher Scientific Inc., США).

Поиск отличий от референсного генома осуществлялся с использованием плагина VariantCaller (v5.4.0.46 Thermo Fisher Scientific Inc., США).

Частоту встречаемости обнаруженных полиморфизмов в российской популяции оценивали с помощью секвенирования пулированных образцов. Проводили секвенирование 10 пулов из 827 образцов (51–114 образцов/пул). Перед смешиванием ДНК оценивали ее концентрацию с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для оценки частоты встречаемости полиморфизмов в популяции суммировали частоты встречаемости, полученные для каждого пула, с учетом количества образцов в пуле.

Наличие отличий по частоте встречаемости между выборкой больных и контрольной выборкой оценивали с использованием теста Фишера.

2.2.9 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных выполнена на компьютере с использованием прикладных программ Statistica for Windows v. 10.0, SPSS Statistics (IBM Версия 23). За критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Все полученные количественные клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Определялось среднее значение (M), медиана (Me), стандартное отклонение (σ) и высчитывался 95% доверительный интервал. Для оценки характера распределения данных применялся тест Колмогорова-Смирнова, согласно которому параметрические методы статистики применялись в случае нормального распределения данных, непараметрические методы – в случае ненормального распределения. Для оценки достоверности различий между группами также использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Непараметрический критерий Вилкоксона применялся при сравнении двух зависимых переменных. В случае наличия нескольких переменных для сравнения использовался метод дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Для бинарных данных определялась частота (%), отношение рисков (OR) и его доверительный интервал (ДИ) (англ. confidence interval).

Оценка сопряженности номинальных переменных проводилась путем определения коэффициента Крамера на основе критерия хи-квадрат. Критерий χ^2 применяется для сравнения групп по качественным признакам, принимающим только 2 значения. Оценка диагностической значимости исследуемых показателей оценивалась по результатам ROC-анализа. Для оценки вероятностей были использованы методы регрессионного анализа (бинарная логистическая регрессия, множественная логистическая регрессия).

Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. Вероятность события определялась по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} * 100 \quad (1), \text{ где}$$

p – вероятность принадлежности к одной из анализируемых групп классификации z – регрессионная функция, имеющая вид:

$$z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + a \quad (2)$$

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Представленность ФГА в структуре гинекологической патологии

В период 2015-2017гг в отделении гинекологической эндокринологии (ОГЭ) Центра было принято 36060 больных: в 2015 г – 12293 больных, в 2016г – 11598 больных, в 2017г – 12169 больных.

По поводу аменореи за период 2015-2017гг суммарно на прием обратилось 2175 больных, среди них в 2015г было принято 654 пациентки, в 2016г – 721 пациентка, в 2017г – 809 больных (рисунок 1).

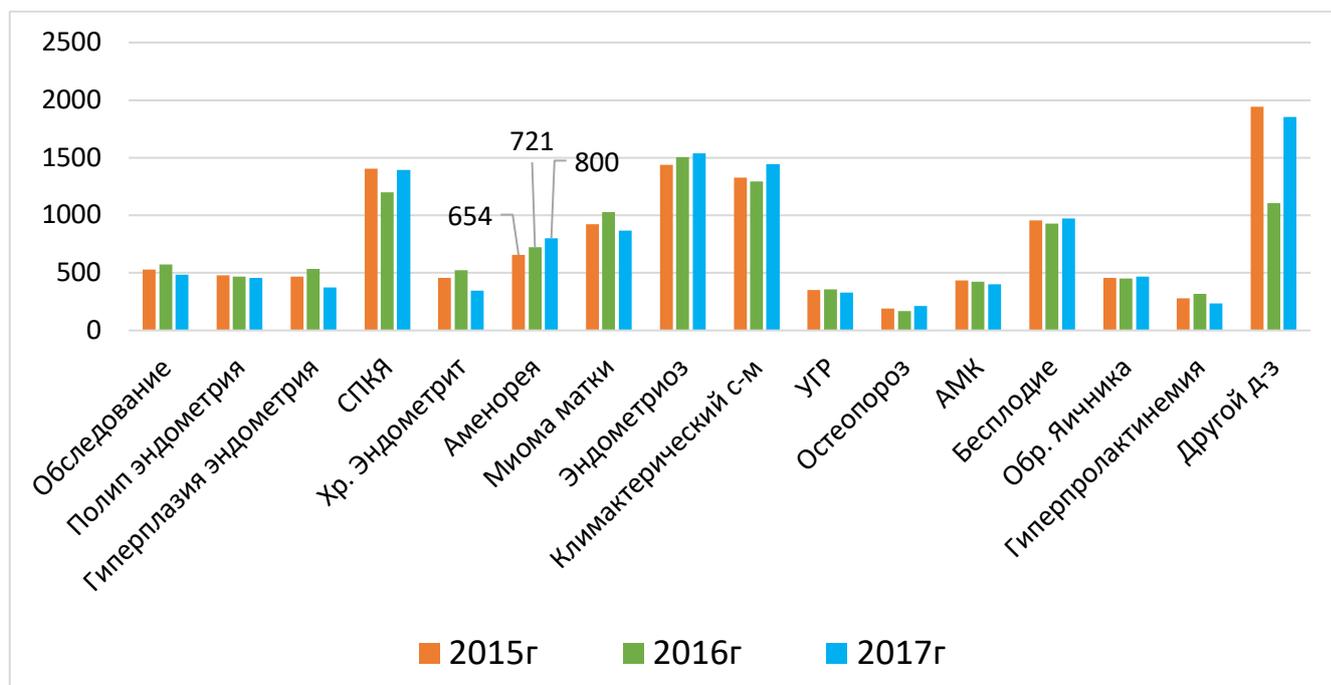


Рисунок 1. Структура гинекологической патологии по обращаемости в отделение гинекологической эндокринологии в период 2015-2017гг.

Наряду с увеличением общего количества больных, обратившихся по поводу аменореи, отмечался рост доли аменореи в структуре гинекологической патологии в период с 2015 по 2017гг. (рисунок 2).

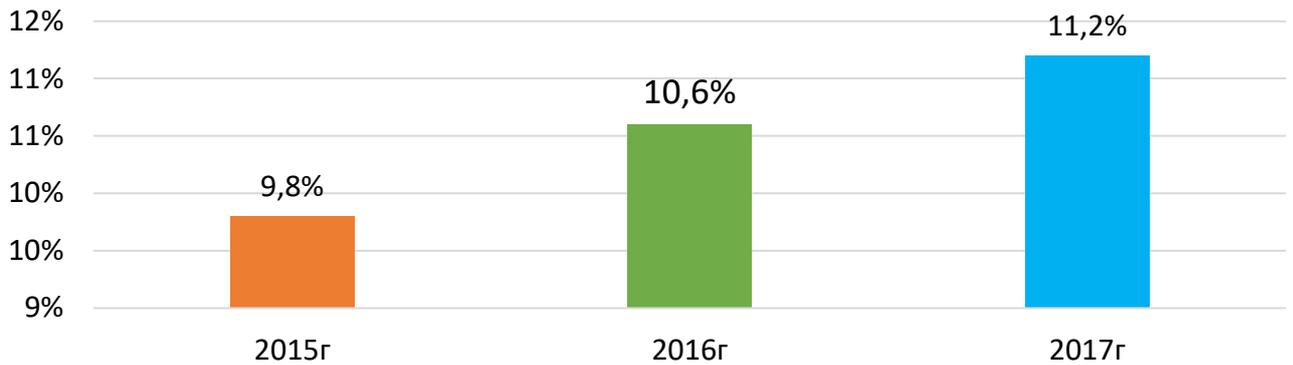


Рисунок 2. Доля аменореи в структуре гинекологической патологии в период 2015-2017гг.

Анализ представленности различных форм аменореи показал, что доля ФГА на момент 2017г. была максимальной и составила 38,2% от всех форм аменореи (рисунок 3). Реже встречалась преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), в том числе ятрогенного генеза – в 32% случаев.

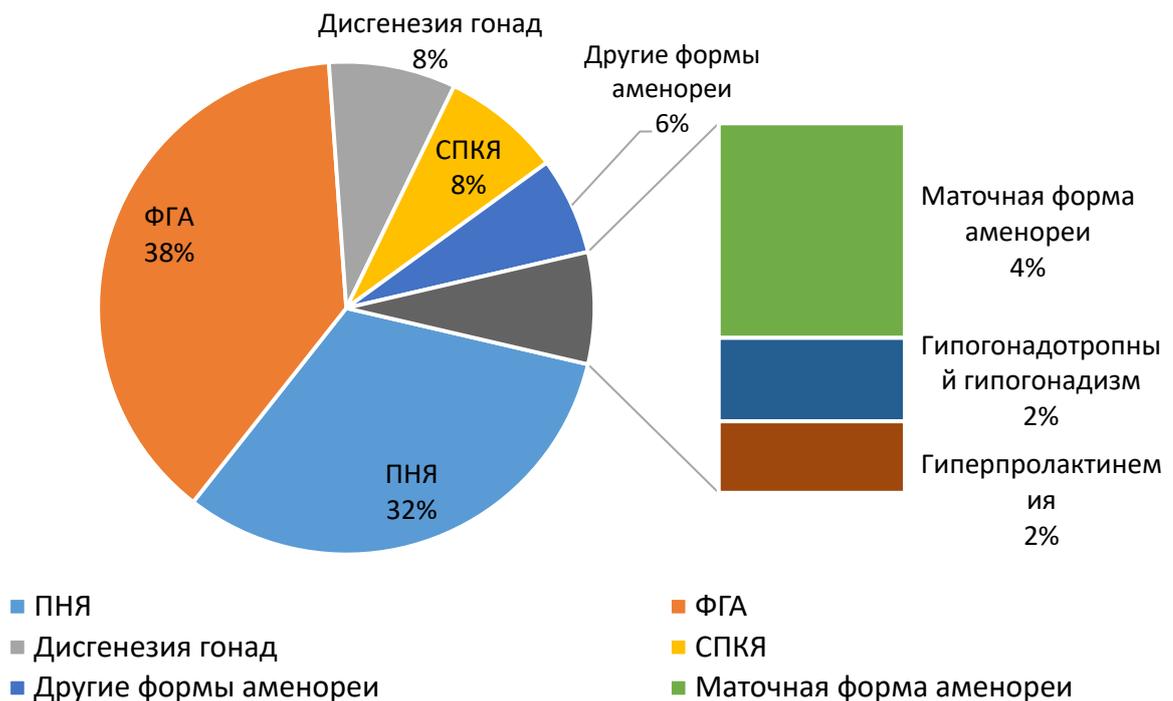


Рисунок 3. Доля аменореи в структуре аменореи

Полученные данные, с учетом роста заболеваемости ФГА, а также увеличения доли больных с ФГА в структуре гинекологической патологии, подтверждают актуальность выбранной работы по изучению особенностей ФГА.

3.2 Особенности клинического течения пациенток с ФГА

Результаты представленной работы основаны на данных комплексного клинико-лабораторного обследования 133 женщин, обратившихся по поводу функциональной гипоталамической аменореи, 56 здоровых женщин с нормальным ИМТ (18,5-25,0 кг/м²) и 44 женщин с регулярным ритмом менструаций и дефицитом массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²).

При оценке анамнеза жизни пациенток основной группы было отмечено, что к наиболее частым перенесенным инфекционным заболеваниям можно отнести ветряную оспу 75 (56,39%) и краснуху 47 (35,33%), реже были указания на корь 34 (25,56%), эпидемический паротит – 17 (12,78%). У 6 (4,51%) женщин основной группы в анамнезе была аппендэктомия, у 12 (9,02%) - тонзилэктомия. Черепно-мозговые травмы были у 8 (6,01%) пациенток. По структуре экстрагенитальных заболеваний статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 2).

Таблица 2. Частота и характер экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток

Измеряемые параметры	Основная группа n=133	Контрольная группа n=56	Группа сравнения n=44
Заболевания органов дыхания, n (%)	7 (5,26%)	2 (3,57%)	3 (6,81%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	18 (13,53%)	7 (12,5%)	7 (12,5%)
Заболевания мочевыделительной системы, n (%)	19 (14,28%)	10(17,85%)	9 (20,45%)
Заболевания щитовидной железы, n (%)	5 (3,75%)	2 (3,57%)	1 (2,27%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	8 (6,01%)	3 (5,35%)	2 (4,54%)

- показатели статистически значимо не различались ($p>0,05$)

Представленные данные по частоте встречаемости и структуре экстрагенитальной патологии у пациенток исследуемых групп указывают на

отсутствие статистически значимых различий между группами. Все соматические заболевания на момент вступления в исследование находились в стадии стойкой ремиссии и не требовали терапевтических мероприятий.

Среди гинекологических заболеваний ведущее место занимали инфекции, передаваемые половым путем. Так, ранее перенесенные ИППП были отмечены у 10 больных (7,5%). Эктопия шейки матки была выявлена у 4 (3,0%) женщин. Наличие миомы матки с субсерозным или интерстициальным расположением узлов диаметром до 3 см отмечалось у 7 (5,2%) женщин основной группы. Наружный генитальный эндометриоз встречался у 4 (3,0%) пациенток. Кисты яичников были отмечены у 3 (2,25%) больных, в одном случае проводилась лапароскопия по поводу дермоидной кисты (таблица 3). Необходимо отметить, что у 5 (3,75%) женщин основной группы был эпизод аменореи в анамнезе, чего не было отмечено в группе контроля.

Как следует из приведенных выше данных, значимых различий в частоте перенесенных ранее гинекологических заболеваний в группах обследованных пациенток выявлено не было.

Таблица 3. Структура перенесенных гинекологических заболеваний в исследованных группах

Гинекологические заболевания	Основная группа n=133	Группа контроля n=56	p
Инфекции, передаваемые половым путем, n (%)	10 (7,5%)	5 (8,9%)	0,56
Миома матки малых размеров, n (%)	7 (5,2%)	4 (7,14%)	0,43
Наружный генитальный эндометриоз I – II ст., n (%)	4 (3,0%)	2 (3,57%)	0,83
Кисты яичников, n (%)	3 (2,25%)	3 (5,35%)	0,93
Апоплексия яичников	2 (1,5%)	2 (3,57%)	0,32
Эктопия шейки матки, n (%)	4 (3,0%)	3 (5,35%)	0,56
Эпизод аменореи в анамнезе, n (%)	5 (3,75%)	0	0,43

Возраст менархе колебался от 10 до 16 лет, составил в среднем $13,17 \pm 1,3$ лет в основной группе, $12,2 \pm 1,7$ лет - в контрольной и $13,1 \pm 1,4$ в группе

сравнения. Статистический различий в возрасте менархе между группами выявлено не было ($p>0,05$). Начало менструаций до 11 лет (раннее) имело место у 1 (0,75%) и у 3 (3,0%) пациенток ($p>0,05$), после 15 лет (позднее) – у 13 (9,77%) и у 4 (4,0%) ($p>0,05$), соответственно. Первичная аменорея отмечена у 2 (1,5%) больных с ФГА. Нарушения менструального цикла с менархе по типу олигоменореи наблюдались у 24 (18,04%) больных с ФГА, при этом среднее количество менструаций в год составило $3,44\pm 1,7$. Необходимо отметить, что диагноз СПКЯ при этом был установлен лишь у 8 (6,0%) больных с ФГА.

Беременности в анамнезе, закончившаяся родоразрешением через естественные родовые пути отмечены у 12 (9,02%) больных с ФГА, при этом 22 (16,54%) пациентки при обращении указывали на заинтересованность в беременности в течение текущего года.

Оценка возраста возникновения ФГА показала, что наиболее часто ФГА манифестирует у женщин в возрасте 18-25 лет – 50% (66/133), однако примерно с одинаковой частотой встречается как у женщин до 18 лет – 22% (29/133), так и в возрасте 25-30 лет – 20% (27/133). Более того, возникновение ФГА было характерно для 8% (11/133) больных в возрасте 30-35 лет. Средний возраст возникновения ФГА составил $21,12\pm 6,99$. Данные представлены на рисунке 4.

Максимальная длительность аменореи у пациенток с ФГА к моменту включения в исследования составила 15 лет, при этом 50% больных продолжительность ФГА составляла от 1 до 2 лет, а у 40% больных свыше 2 лет. Более раннее возникновение ФГА являлось прогностически неблагоприятным фактором и было ассоциировано с большей длительностью аменореи. Подтверждением этому служит выявленная отрицательная корреляция между этими показателями ($r = -0,336$ $p < 0,01$).

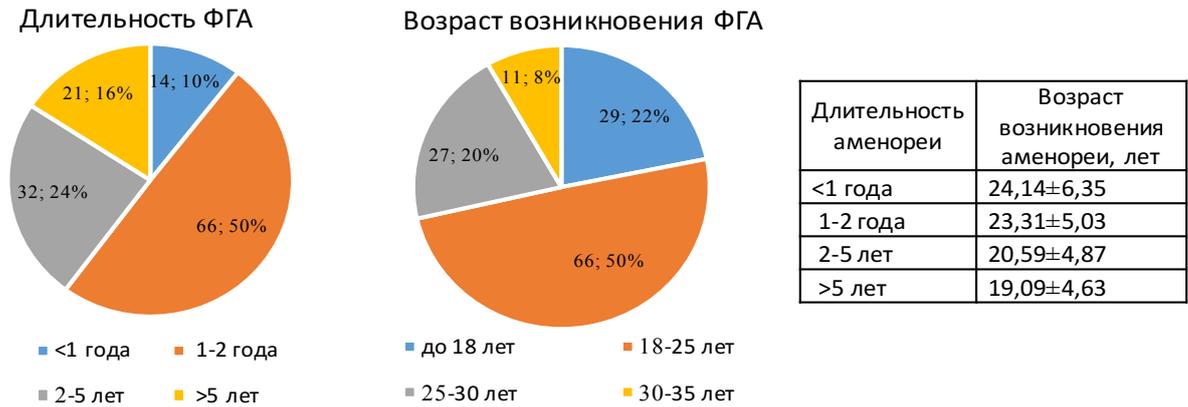


Рисунок 4. Характеристика пациенток с ФГА по возрасту возникновения ФГА и ее длительности

Известно, что ФГА развивается на фоне стресса, диеты или чрезмерных физических нагрузок. Из 133 больных с ФГА 67 (50,27%) пациенток указали на наличие стрессового фактора в анамнезе, 65 (72,18%) – на приверженность диете, а у 56 (42,10%) больных были отмечены чрезмерные физические нагрузки. При этом комбинация факторов наблюдалась у 74 (55,64%) больных с ФГА. Снижение массы тела перед возникновением ФГА было отмечено у 101 (75,94%) пациентки с ФГА. Время, за которое происходило снижение массы тела в среднем составило $8,76 \pm 8,85$ мес, при этом доля потерянной массы тела варьировала от 4,62% до 35,35% от исходной и в среднем составила $15,94 \pm 8,01\%$. Потеря массы тела менее 10% от исходной отмечалась у 27 (27,6%) больной с ФГА, 10-15% – у 24 (23,8%) больной, 15-20% – у 25 (24,8%) пациенток и более 20% – у 25 (24,8%) пациенток с ФГА. Полученные результаты позволили рассчитать скорость потери массы тела у больных с ФГА, которая в среднем составила $2,26 \pm 2,96$ кг/мес, что соответствовало потере $3,75 \pm 4,72\%$ от исходной массы тела в месяц. Скорость и доля потери массы тела от исходной отрицательно коррелировали с возрастом возникновения ФГА ($r = -0,227$ $p < 0,01$ и $r = -0,237$ $p < 0,01$ соответственно).

Поскольку развитие ФГА ассоциировано со снижением массы тела, был проведен анализ взаимосвязи снижения массы тела с провоцирующими

факторами возникновения ФГА. Как видно из таблицы 4 наиболее часто потеря массы тела была ассоциирована с приверженностью диете ($p < 0,001$).

Не было выявлено достоверных отличий в частоте потери массы тела среди пациенток, где провоцирующим фактором развития ФГА были изолированный стресс и комбинация стресса и чрезмерных физических нагрузок ($p = 0,034$ и $p = 0,109$). Более того, у 88,89% больных не было отмечено потери массы тела при наличии чрезмерных физических нагрузок без указаний на стресс или диету ($p < 0,001$).

Таблица 4. Частота потери массы тела в зависимости от провоцирующего фактора

Провоцирующий фактор	Кол-тво больных	Потеря массы тела	Без потери массы тела	p
Диета	29 (21,8%)	27 (93,1%)	2 (6,9%)	0,034
Стресс	16(12,03%)	5 (31,25%)	11 (68,75%)	<0,001
Физ. нагрузки	9 (6,76%)	1 (11,11%)	8 (88,89%)	<0,001
Диета + стресс	27 (20,3%)	27 (100%)	0	<0,001
Диета+ физ. нагрузки	23(17,29%)	22 (95,65%)	1 (4,35%)	<0,001
Стресс+физ. нагрузки	7 (5,26%)	2 (28,57%)	5 (71,43%)	0,109
Стресс+Диета+физ. нагрузки	17(12,78%)	17 (100%)	0	<0,001
Неизвестно	5 (3,76%)	0	5 (100%)	<0,001
Всего	133 (100%)	101(75,94%)	32 (24,06%)	<0,001

Дальнейший анализ показал, что к моменту включения в исследование в группе женщин со снижением массы тела, восстановление массы тела до исходных значений (перед началом снижения веса) наблюдалось у 51 (50,49%) пациентки, однако это не привело к восстановлению ритма менструаций.

Учитывая высокую частоту потери массы тела и приверженность диете у пациенток с ФГА было проведено диетологическое консультирование с анализом фактического питания. Это позволило выявить у 50% пациенток неадекватно низкую энергетическую ценность рациона (таблица 5). Однако, достоверных различий в потреблении макро- и микронутриентов, между пациентками с нормальным ИМТ и дефицитом массы тела ($p > 0,05$) не выявилось.

Сниженное потребление белка наблюдалось у каждой восьмой пациентки, а у 70,8% – превышение рекомендуемой суточной нормы потребления белка. Как выяснилось, пациентки, занимающиеся фитнесом, увеличивали квоту животного белка (белое мясо птицы, куриное яйцо, обезжиренный творог) по рекомендации фитнес-тренеров для «увеличения мышечной массы». С этой же целью 12,5% пациенток дополнительно использовали белок в питании, в виде протеиновых батончиков, основ для протеиновых коктейлей или изготовления мороженого, выпечки.

Таблица 5. Характеристика энергетической ценности и суточного потребления макронутриентов у пациенток с ФГА

Показатель	Референсный интервал	Потребление макронутриентов		
		сниженное	норма	избыток
Энергетическая ценность, ккал/сут	2000-2500	1429±327 67 (50,3%)	2211±116 36 (27,1%)	3030±427 30 (22,6%)
белок, г/сут	61-72	48,0±11,8 16 (12,0%)	67,4±2,3 22 (16,5%)	111,1±37,1 95 (71,5%)
жир, г/сут	67-83	47,6±10,7 19 (14,3%)	74,2±3,9 30 (22,6%)	128,6±32,5 84 (63,1%)
Углеводы, г/сут	289-366	144,6±51,5 121 (90,9%)	316,8±25,8 9 (6,8%)	375,6 3(2,3%)

Примечание: в таблице представлены средние значения, стандартное отклонение, количество больных и их доля от общего числа исследуемых пациенток в группе.

Лишь 22 (16,5%) пациенток включали в питание продукты, содержащие белок растительного происхождения (различные бобовые, тофу, хумус). 24 (18,0%) пациенток полностью исключили рыбу из рациона, и лишь у 7 (14,5%) пациенток потребление рыбы соответствовало рекомендуемым нормам. 14 (29,1%) пациенток использовали молочные продукты обезжиренные и/или с пониженной жирностью.

У 2/3 пациенток выявлено избыточное потребление жиров в сутки и лишь у каждой седьмой – их сниженное поступление. Суточное потребление насыщенных жирных кислот составило 37,4±14,3 г/сут, полиненасыщенных

жирных кислот (ПНЖК) – $21,05 \pm 9,97$ г/сут, n-6 ПНЖК – $18,72 \pm 8,81$ г/сут, n-3 ПНЖК – $2,42 \pm 1,11$ г/сут. Соотношение между ПНЖК n-6 и n-3 в среднем составило 7,81:1. Рекомендованное соотношение ПНЖК n-6 и n-3 наблюдалось в питании 94 (70,7%) пациенток. Льняное и тыквенное масло в своем рационе использовали 4% женщин, столько же - льняную кашу, семена чиа и киноа. 22 (16,5%) женщин включали в рацион арахисовую пасту и различные виды урбеча (густая жидкая масса, получаемая из растёртых семян льна, абрикосовых косточек или орехов). Дополнительный прием поливитаминных комплексов, включая биологически активные добавки к пище, содержащие ПНЖК омега-3, отмечен у 5 (3,8%) пациенток.

Важно отметить, что у практически всех пациенток был выявлен дефицит потребления сложных углеводов. В момент начала снижения массы тела для «оздоровления питания» и уменьшения калорийности рациона пациентки отказывались не только от легкоусвояемых углеводов (конфеты, сахар, кондитерские изделия), но и от хлеба, круп, макаронных изделий, фруктов. Впоследствии, даже при расширении меню эти источники углеводов не включались в питание. Несмотря на то, что большинство пациенток позиционировали свое питание, как «здоровое и правильное», у 100 (75,2%) пациенток адекватность потребления овощей и фруктов составила 50% и менее. 25 % больных вместо хлеба использовали различные виды хлебцев, 22 (16,5%) женщин придерживались лактоовоовегетаринства. Однако даже у них потребление овощей и фруктов не соответствовало рекомендованному.

Количество добавленного сахара варьировало в широких пределах 0,7 – 112 г/сут, в среднем составило $30,1 \pm 29,2$ г/сут. Анализ дневников питания выявил, что чаще всего вместо сахара пациентки употребляли мед или шоколад с высоким содержанием какао-бобов. Сахарозаменители использовали 5 (3,8%) пациенток.

У всех пациенток отмечался дефицит потребления пищевых волокон. Только 6% женщин использовали дополнительно клетчатку или отруби, но даже в этом случае показатели не соответствовали рекомендуемому.

Полученные результаты указывают на то, что для больных с ФГА характерно нарушение рекомендуемого соотношения между белками (10-15%), жирами (25-30%) и углеводами (60-70%). У пациенток с ФГА отмечалось выраженное по отношению к рекомендуемой норме, снижение доли потребления углеводов.

Для оценки значимости массы тела и ИМТ в генезе ФГА, была проведена сравнительная характеристика пациенток с ФГА и женщин контрольной группы по росто-весовым показателям. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Характеристика пациенток по росто-весовым показателям

Показатель		Основная группа n=133	Группа сравнения n=44	Контрольная группа n=56	p
Рост, м	Среднее значение \pm станд. откл.	1,65 \pm 0,06	1,65 \pm 0,04	1,63 \pm 0,06	0,06
	Диапазон значений	1,28-1,86	1,51-1,76	1,48-1,82	
Масса тела, кг	Среднее значение \pm станд. откл.	55,13 \pm 7,45	47,48 \pm 5,96	57,32 \pm 6,97	0,04
	Диапазон значений	40-85	35-55	47,0-76,4	
ИМТ, кг/м ²	Среднее значение \pm станд. откл.	20,18 \pm 3,42	17,41 \pm 2,49	21,42 \pm 2,49	0,03
	Диапазон значений	13,84-29,46	15,4-18,4	18,5-24,9	

Анализ полученных данных показал, что нормальное значение ИМТ наблюдалось у 97(72,93%) больных с ФГА, повышенное значение ИМТ, соответствующее избыточной массе тела, было отмечено только у 4 (3,0%) пациенток с ФГА. Снижение ИМТ, указывающее на дефицит массы тела наблюдалось у 32 (24,07%) больных с ФГА.

При сравнении распределения женщин в зависимости от степени дефицита ИМТ в основной группе и группе сравнения были выявлены статистические различия в частоте встречаемости снижения ИМТ I степени. Как видно из

таблицы 7 достоверных отличий в частоте встречаемости снижения ИМТ II и III степени выявлено не было.

Таблица 7. Распределение пациенток в зависимости от показателей ИМТ

ИМТ (кг/м ²)	17,0-18,49	16,0-16,99	<16,0
Группа			
Основная группа (n=32)	23 (17,29%)	5 (3,76%)	4 (3,0%)
Группа сравнения (n=44)	36 (81,89%)	6(13,63%)	2(4,48%)
p	0,023	0,096	0,631

Согласно гипотезе, что в развитии аменореи большое значение имеет дефицит снижение массы тела, возникающий на фоне недостаточности питания, нам представилось целесообразным сравнить пациенток с ФГА с женщинами с регулярным менструальным циклом для оценки значимости различий расчетных показателей идеальной массы тела и адекватности питания (таблица 8).

Расчет идеальной массы тела производился по формуле Devine:

$$\text{Идеальная масса тела} = 45,5 + 2,3 * (0,394 * \text{рост} - 60)$$

Определение выраженности адекватности питания по проценту от идеальной массы тела (%eIBW) производилось по формуле:

$$\%eIBW = \frac{\text{вес на момент обращения}}{\text{идеальная масса тела}} \times 100\%.$$

Для определения степени выраженности адекватности питания применялась следующая классификация:

- Избыток питания (>110%)
- Норма (90-110%)
- Легкая степень (80,0-89,9%)
- Средняя степень (70,0-79,9%)
- Выраженная степень (<70,0%)

Таблица 8. Характеристика пациенток с ФГА в зависимости от адекватности питания и ИМТ в сравнении с контрольной группой

Группа по ИМТ		Адекватность питания				
		Избыток >110%	Норма 90,0- 109,99	Легкая ст 80,0- 89,99	Средняя ст 70,0- 79,99	Выраженный дефицит <70,0
Основная группа (n=133)	Избыток (>25,0 кг/м ²)	4 (3,0%)	-	-	-	-
	Норма (18,5-25,0 кг/м ²)	11 (8,28%)	76 (57,14%)	10 (7,52%)	-	-
	Дефицит I ст (17,0-18,49 кг/м ²)	-	-	23 (17,3%)	-	-
	Дефицит II ст (16,0 - 16,99 кг/м ²)	-	-	1 (0,75%)	4 (3,0%)	-
	Дефицит III ст (<16,0 кг/м ²)	-	-	-	3 (2,25%)	1 (0,75%)
Контрольная группа (n=56)	Избыток (>25,0 кг/м ²)	-	-	-	-	-
	Норма (18,5-25,0 кг/м ²)	18 (18,0%)	34 (34,0%)	4 (4,00%)	-	-
Группа сравнения (n=44)	Дефицит I ст (17,0-18,49 кг/м ²)	-	3 (3,0%)	30 (30,0%)	-	-
	Дефицит II ст (16,0 - 16,99 кг/м ²)	-	-	3 (3,0%)	6 (6,0%)	-
	Дефицит III ст (<16,0)	-	-	-	2 (2,0%)	-

Анализ кумулятивной частоты степени выраженности адекватности питания показал отсутствие различий по избытку, а также недостаточности питания между пациентками с ФГА и женщинами с регулярным ритмом менструаций. Интересным представляется факт, что нормальная адекватность питания достоверно чаще встречалась среди пациенток с ФГА в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций (таблица 9).

Таблица 9. Распределение пациенток в зависимости от адекватности питания

Адекватность Питания,% Группа	>110	90,0-109,99	80,0-89,99	70,0-79,99	<70,0	Итого
Основная группа (n=133)	15 (11,28%)	76 (57,15%)	34 (25,56%)	7 (5,26%)	1 (0,75%)	133 (100%)
Гр. контроля + сравнения (n=100)	18 (18,0%)	37 (37,0%)	37 (37,0%)	8 (8,0%)	0 (0%)	100 (100%)
p	0,146	0,01	0,161	0,4	0,385	

Заключение

1. Было выявлено, что более раннее возникновение ФГА является неблагоприятным признаком и ассоциирована с большей потерей массы тела и большей длительностью аменореи.
2. Дефицит массы тела наблюдался у каждой четвертой пациентки с ФГА. Потеря массы тела наиболее часто наблюдалась при ограничительном типе питания, но более чем в половине случаев наблюдалась комбинация таких факторов, как стресс, диета и чрезмерные физические нагрузки.
3. Даже после восстановления массы тела до исходной перед манифестацией ФГА не было отмечено восстановление ритма менструаций у пациенток с ФГА.
4. Женщины группы сравнения, несмотря на дефицит массы тела и ИМТ имели регулярный менструальный цикл. Это указывает, что дефицит массы тела не может рассматриваться как единственный фактор, приводящий к возникновению ФГА.
5. У 91,7% пациенток с ФГА отмечалось выраженное по отношению к рекомендуемой норме снижение доли потребления углеводов, что приводило к нарушению рекомендуемого соотношения между белками, жирами и углеводами и в 50% случаев – к снижению суточной энергетической ценности рациона.

3.3 Гормональный профиль пациенток с ФГА

Гормональное и биохимическое обследование было проведено всем пациенткам с ФГА (n=133), а также женщинам контрольной группы (n=56) и группы сравнения (n=44). Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты гормонального обследования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

Показатель	Норма	Основная группа n=133	Контрольная группа n=56	Группа сравнения n=44	p
ФСГ, МЕ/л	3,0-15	5,1 ± 2,3	7,4 ± 2,1	7,9 ± 2,1	*#
ЛГ, МЕ/л	3,0-21	2,4 ± 2,3	6,0 ± 2,1	6,2 ± 2,4	*#
Эстрадиол, пмоль/л	>150	75,1 ± 56,3	209,2 ± 47,1	254,3 ± 166,2	*#
АМГ, нг/мл	>1	6,5 ± 4,3	3,2 ± 1,4	3,51 ± 1,42	*#
Пролактин, мМЕ/л	109-557	184,9 ± 121,5	342 ± 127,4	384 ± 157,2	-
ТТГ, мЕд/л	0,4-4,0	1,4 ± 0,7	1,49 ± 0,4	1,5 ± 0,5	-
Кортизол, нмоль/л	79-477,8	393,5 ± 175,3	350 ± 150,4	332 ± 145,4	-
Тестостерон общий, нмоль/л	1,0 – 2,5	0,9 ± 0,5	0,94 ± 0,4	0,89 ± 0,4	-
ПССГ, нмоль/л	18,0–144,0	66,5 ± 24,0	69,6 ± 32,4	68,9 ± 31,4	-
Индекс свободного тестостерона, %	0,8 – 0,3	1,8 ± 1,1	1,8 ± 1,4	1,9 ± 1,5	-

* – достоверность различий между пациентками с ФГА и женщинами основной группой p<0,001;

– достоверность различий между пациентками с ФГА и женщинами группы сравнения p<0,001

Согласно данным таблицы средние концентрации ЛГ и ФСГ были значимо ниже у пациенток с ФГА в сравнении с женщинами контрольной группы и

группы сравнения($p<0,001$). Не было отмечено снижения уровней гонадотропных гормонов менее 3,0 МЕ/л ни у одной женщины в группе контроля и сравнения. У пациенток с ФГА нормогонадотропная форма аменореи была выявлена у 35 (26,3%) больных. Снижение уровня ЛГ при нормальном уровне ФСГ было отмечено у 76 (57,1%) пациенток, а одновременное снижение уровней ФСГ и ЛГ – у 22 (16,5%) (рисунок 5).

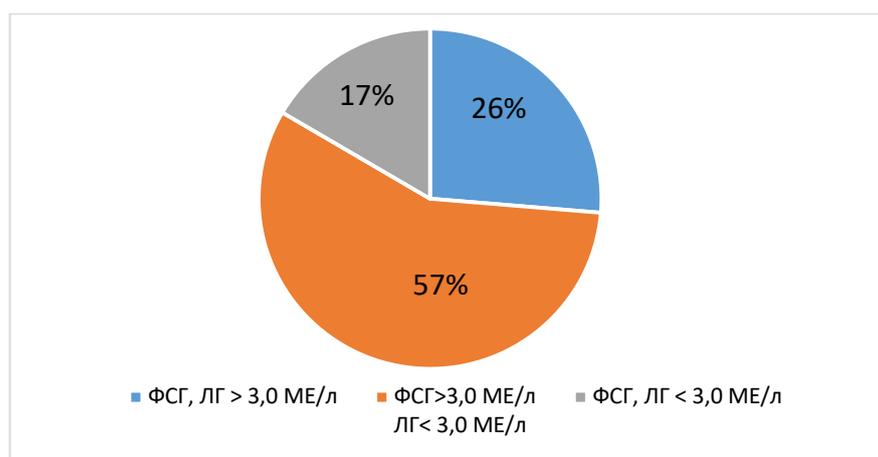


Рисунок 5. Соотношение различных форм ФГА у пациенток основной группы

Средняя концентрация эстрадиола у пациенток с ФГА была достоверно ниже в сравнении с женщинами группы контроля и сравнения. У пациенток с ФГА уровни эстрадиола варьировали от очень низких значений (менее 37 пмоль/л) до нормальных. Уровень эстрадиола менее 100 пмоль/л был отмечен у 103 (77,45%) больных, в пределах 100-150 пмоль/л – у 16 (12,03%) больных. Нормальное содержание эстрадиола – лишь у 14 (10,52%) больных. Как видно из таблицы 11 наиболее выраженная гипоестрогения была характерна для 90,9% пациенток с гипогонадотропной формой ФГА при одновременном снижении как ЛГ, так и ФСГ.

Таблица 11. Оценка эстрогенной насыщенности у пациенток с ФГА

Уровень эстрадиола, пмоль/л	Нормогонадотропная (ФСГ, ЛГ > 3,0 МЕ/л) n=35	Гипогонадотропная (ЛГ < 3,0 МЕ/л, ФСГ > 3,0 МЕ/л) n=76	Гипогонадотропная (ФСГ, ЛГ < 3,0 МЕ/л) n=22
Менее 100	25 (71,4%)	58 (76,3%)	20 (90,9%)
100 - 150	5 (14,3%)	10 (13,2%)	1 (4,5%)
Более 150	5 (14,3%)	8 (10,5%)	1 (4,5%)

Анализ клинико-anamнестических данных пациенток с нормо- и гипогонадотропной формами ФГА представлен в таблице 12. Полученные данные свидетельствуют, об отсутствии различий по возрасту, росту-весовым показателям и данным анамнеза между пациентками исследуемых групп ($p > 0,05$).

Таблица 12. Клинико-anamнестические данные пациенток с нормо- и гипогонадотропной формами аменореи

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, кг	62,5 ± 7,7	59,3 ± 8,2	59,7 ± 7,7
Конечная масса тела, кг	52,7 ± 6,9	49,7 ± 5,4	48,3 ± 6,0
Время снижения массы тела, мес	10,6 ± 11,2	10,1 ± 10,2	10,6 ± 10,6
Скорость потери массы тела, кг/мес	1,7 ± 1,7	2,6 ± 3,3	2,3 ± 3,7
Скорость потери массы тела, % в мес	2,7 ± 2,9	4,4 ± 5,3	3,7 ± 5,7
Процент потерянной массы тела, %	15,4 ± 7,9	15,4 ± 7,4	18,5 ± 9,7

- показатели статистически значимо не различались ($p > 0,05$)

Концентрация пролактина в сыворотке крови у пациенток с ФГА варьировала от 49,8 мЕд/л до 557 мЕд/л. Гипопрولاктинемия была выявлена у 28 (21,1%) больных.

У пациенток основной группы концентрация ТТГ в сыворотке крови варьировала от 0,4 мМЕ/л до 3,09 мМЕ/л. Ни в одном случае не было выявлено отклонений в концентрации ТТГ от референсных значений.

Концентрация кортизола у пациенток с ФГА варьировала от 106 до 1590 нмоль/л. Гиперкортизолемиа была выявлена у 31 (23,3%) больной с ФГА.

Средние значения общего тестостерона сыворотки крови, глобулина, связывающего половые стероиды (ПССГ, глобулин связывающий половые стероиды), а также индекса свободного тестостерона (рассчитывается по формуле: тестостерон общий (нмоль/л) * 100% / ПССГ (нмоль/л)) не превышали аналогичных показателей в группе контроля и сравнения. Содержание общего тестостерона положительно коррелировало с концентрациями ЛГ ($r=0,195$ $p<0,05$), пролактина ($r=0,215$ $p<0,05$) и кортизолом.

Сравнительный анализ гормонального профиля пациенток с различными формами ФГА представлен в таблице 13. Полученные результаты указывают, что пациентки с гипогонадотропной формой ФГА имели более низкие средние концентрации эстрадиола в сравнении с больными с нормогонадотропной формой ФГА. Не было выявлено различий между группами в средних показателях АМГ, пролактина, кортизола, тестостерона, ПССГ и ТТГ. Частота гипопрولاктинемии и гиперкортизолемиа также не отличалась между группами ($p>0,05$).

Таблица 13. Сравнительный анализ гормонального профиля пациенток с нормо- и гипогонадотропными формами ФГА

Показатель	Нормогонадотропные (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	p
ЛГ, МЕ/л	5,4 ± 1,9	1,5 ± 1,0	0,5 ± 0,6	*#^
ФСГ, МЕ/л	6,7 ± 3,9	5,52 ± 1,4	1,5 ± 0,9	#^
ЛГ/ФСГ	1,0 ± 0,5	0,3 ± 0,3	0,4 ± 0,4	*^
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	-
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	-
Индекс свободного тестостерона, %	1,6 ± 1,1	1,5 ± 1,2	1,4 ± 1,3	-
ТТГ, мЕд/л	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1,5 ± 0,6	-

* – достоверность различий между пациентками с нормогонадотропной и гипогонадотропной (ФСГ > 3,0 МЕ/л, ЛГ < 3,0 МЕ/л) формами ФГА, $p < 0,001$; # – достоверность различий между между пациентками с нормогонадотропной и гипогонадотропной (ФСГ, ЛГ < 3,0 МЕ/л) формами ФГА, $p < 0,001$;

^ – достоверность различий между между пациентками с различными формами гипогонадотропной аменореи (ФСГ, ЛГ < 3,0 МЕ/л) и (ФСГ > 3,0 МЕ/л, ЛГ < 3,0 МЕ/л), $p < 0,001$;

Для оценки нейромедиаторного обмена методом ИФА определялись концентрации серотонина, адреналина, дофамина и норадреналина в сыворотке крови, данные представлены в таблице 14. Снижение концентрации серотонина ниже нормативных значений наблюдалось у 37 (27,81%) больных с ФГА. Проведенный анализ показал, что частота снижения ИМТ в группе больных с низким серотонином составила 35,1% (13/37) и была в 1,75 раз выше в сравнении с женщинами с нормальным уровнем серотонина, где частота снижения ИМТ составила 19,79% (19/96). Концентрации адреналина, норадреналина и дофамина находились в пределах референтных интервалов у всех пациенток с ФГА. Концентрация серотонина коррелировала с временем, за которое происходило снижение массы тела у пациенток с ФГА ($r=0,218$ $p < 0,05$), скоростью потери массы тела ($r=-0,301$ $p < 0,05$), а также концентрацией норадреналина ($r=-0,262$ $p < 0,05$). Между содержанием адреналина и норадреналина также отмечалась положительная корреляционная зависимость ($r=0,682$ $p < 0,01$).

Таблица 14. Характеристика нейромедиаторного обмена пациенток с ФГА

Показатель	Нормативные значения	Результаты
Серотонин, нг/мл	50-220	80,73 ± 60,0
Дофамин, пг/мл	<87	43,42 ± 22,92
Адреналин, пг/мл	<110	57,53 ± 31,41
Норадреналин, пг/мл	70-750	384,3 ± 214,57

Поскольку в качестве основного нейромедиатора, участвующего в регуляции секреции ГнРГ и гонадотропинов рассматривается кинспептин, была проведена оценка его содержания в сыворотке и плазме крови у пациенток с ФГА в сравнении с женщинами контрольной группы и группы сравнения. Анализ концентрации кинспептина выявил значительную вариацию его значений в исследуемых группах. Как видно из таблицы 15 не было выявлено достоверных различий в концентрации кинспептина в сыворотке и плазме между пациентками с ФГА и женщинами группы контроля и сравнения.

Таблица 15. Уровень кинспептина в сыворотке и плазме у женщин исследуемых групп

Исследуемый параметр		Основная группа n=133	Контрольная группа n=56	Группа сравнения n=44
Кинспептин в плазме, пг/мл	Ср. значение ± S D (вариация)	153,2 ± 49,18 (57,9- 357,3)	151,3 ± 46,12 (21,2-330,8)	141,5 ± 54,11 (32,4-349,1)
Кинспептин в сыворотке, пг/мл		107,7 ± 42,19 (22,7-216,5)	106,2 ± 51,97 (21,3-230,8)	99,43 ± 43,6 (10,42-277,7)

Примечание: не было выявлено статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$)

Была выявлена положительная корреляция между уровнем кинспептина, адреналином ($r=0,64$ $p=0,01$) и норадреналином ($r=0,56$ $p=0,04$). Ковариационный анализ (ANCOVA), а также анализ корреляционной зависимости между уровнем кинспептина, клиничко-анамнестическими и эндокринно-метаболическими параметрами не выявил значимых корреляционных зависимостей, однако

обращает на себя внимание, что доля больных с уровнем киспептина более 150 пг/мл была максимальной у пациенток с нормогонадотропной формой ФГА, а снижение концентрации киспептина в сыворотке крови менее 100 пг/мл в большей степени наблюдалось у больных с гипогонадотропной формой (рисунок 6).

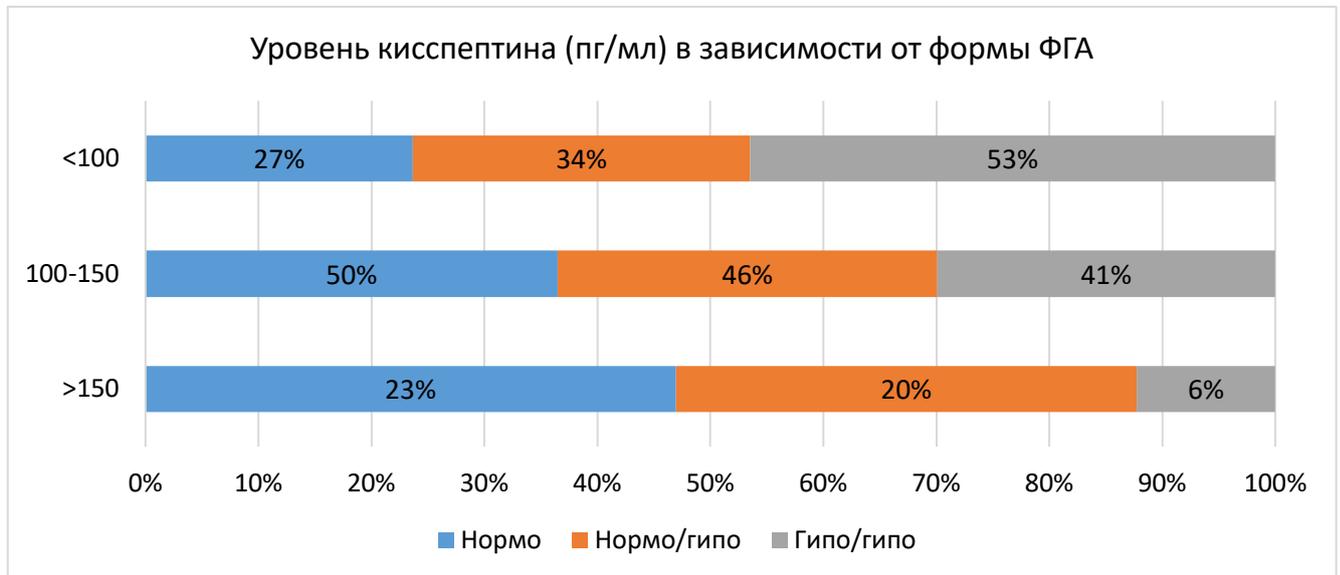


Рисунок 6. Уровень киспептина у больных в зависимости от формы ФГА

Примечание: нормо – нормогонадотропная форма (ЛГ,ФСГ > 3 МЕ/л); нормо/гипо – снижение уровня ЛГ (< 3МЕ/л) при нормальном уровне ФСГ (> 3 МЕ/л); гипо/гипо – одновременное снижение уровней ФСГ и ЛГ(ЛГ,ФСГ < 3 МЕ/л)

Оценка овариального резерва на основании определения концентрации АМГ, показала широкий разброс показателей. Диапазон полученных значений составил от 0,63 до 21 нг/мл. Средний уровень АМГ в основной группе был в 2 раза выше в сравнении с группой контроля и сравнения. Как видно из таблицы 13 не было достоверных различий в средних показателях АМГ между пациентками с нормо- и гипогонадотропными формами аменореи. Снижение уровня АМГ менее 1,0 нг/мл было выявлено у 5 (3,75%) пациенток с ФГА, что может указывать на снижение овариального резерва у этих больных. Высокие значения уровня АМГ определялись в соответствии с возрастом согласно нормативным диапазонам, представленным в таблице 16.

Таблица 16. Нормативные значения АМГ у женщин до 34 лет

Возраст, лет	Концентрация АМГ, нг/мл
<20	1,0 – 6,4
20-24	1,0 – 6,2
25-29	1,0 – 5,2
30-34	1,0 -4,1

Высокие значения АМГ были выявлены у 67 (50,4%) больных. Частота Повышение уровня АМГ было отмечено у 51,3% (39/76) – с гипогонадотропной формой ФГА, (ФСГ>3,0 МЕ/л, ЛГ<3,0 МЕ/л), у 50% (11/22) – с гипогонадотропной формой ФГА при одновременном снижении ФСГ и ЛГ менее 3,0 МЕ/л и у 48,6% (17/35) больных с нормогонадотропной формой ФГА ($p>0,05$). Учитывая, что увеличение уровня АМГ ассоциировано с СПКЯ, в рамках исследования был проведен анализ результатов УЗИ органов малого таза и характера менструального цикла до формирования ФГА. Объемы правого яичника варьировал от 0,8 см³ до 25,6 см³, в среднем составили 7,78±4,43 см³. Объемы левого яичника варьировал от 0,5 см³ до 24,3 см³, в среднем составили – 7,22±4,45 см³. Увеличение размеров хотя бы одного из яичников более 10 см³ наблюдалось у 38 (28,57%) пациенток с ФГА. Размеры яичников коррелировали с концентрацией АМГ ($r=0,811$ $p<0,01$), ЛГ ($r=0,667$ $p<0,05$), соотношение ЛГ/ФСГ ($r=0,665$ $p<0,05$).

Клинико-anamnestические данные и эндокринно-метаболический профиль пациенток с ФГА на фоне нормальных и повышенных значений АМГ представлены в таблицах 17 и 18.

Таблица 17. Клинико-anamnestические данные пациенток с нормальными и высокими уровнями АМГ

Показатель	Нормальный уровень АМГ n=66	Высокий уровень АМГ n=67
Возраст, лет	25,7 ± 5,6	25,2 ± 4,5
Масса тела, кг	55,1 ± 6,6	55,2 ± 8,3
Рост, м	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1
ИМТ, кг/м ²	19,9 ± 2,4	20,1 ± 2,6

Возраст менархе, лет	13,2 ± 1,3	13,2 ± 1,3
Возраст возникновения аменореи, лет	20,7 ± 7,9	21,6 ± 6,0
Длительность аменореи, годы	3,5 ± 4,4	3,2 ± 3,3
Исходная масса тела, кг	61,2 ± 8,7	59,6 ± 7,6
Конечная масса тела, кг	50,8 ± 6,9	50,1 ± 5,6
Время снижения массы тела, мес	9,6 ± 11,0	7,9 ± 6,2
Скорость потери массы тела, кг/мес	2,6 ± 3,7	2,0 ± 2,1
Скорость потери массы тела, % в мес	4,1 ± 5,6	3,3 ± 3,7
Процент потерянной массы тела, %	16,5 ± 7,7	15,4 ± 8,3

Примечание: показатели статистически не отличались ($p > 0,05$).

До дебюта ФГА олигоменорея с менархе присутствовала у 28 (21,05%) пациенток. Частота олигоменореи у больных с нормальными значениями АМГ составила 13,6% (9/66) и статистически не отличалась от группы пациенток с высокими значениями АМГ – 22,4% (15/67).

Таблица 18. Гормональный профиль пациенток с ФГА на фоне нормальных и высоких значений АМГ

Показатель	Нормальный уровень АМГ n=66	Высокий уровень АМГ n=67	p
ЛГ, МЕ/л	2,4 ± 2,1	2,3 ± 2,3	0,45
ФСГ, МЕ/л	5,3 ± 2,4	4,8 ± 2,1	0,65
ЛГ/ФСГ	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,54
Эстрадиол, пмоль/л	83,5 ± 59,5	66,7 ± 52,2	0,03
АМГ, нг/мл	3,3 ± 1,6	9,7 ± 3,7	0,001
Пролактин, мМЕ/л	196,4 ± 144,6	173,3 ± 93,6	0,12
Кортизол, нмоль/л	366,2 ± 112,2	420,4 ± 218,1	0,15
Тестостерон общий, нмоль/л	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,5	0,05
ПССГ, нмоль/л	64,5 ± 23,8	68,7 ± 24,4	0,56
Индекс свободного тестостерона, %	1,4 ± 1,1	1,6 ± 1,2	0,53
ТТГ, мЕд/л	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,6	0,45

Как видно из таблицы 6 средний уровень общего тестостерона был выше в группе больных с высоким АМГ, хотя и не было выявлено биохимической гиперандрогении.

Из 67 пациенток с высокими значениями АМГ увеличение объема яичников более 10 см³ было выявлено у 41,79% (28/67) больных, в группе с нормальным АМГ – лишь у 15,15% (10/66) больных ($p < 0,01$).

Поскольку у всех пациенток на момент включения в исследования присутствовала аменорея и не было выявлено клинической и биохимической гиперандрогении для диагностики СПКЯ было решено использовать сочетание увеличенных размеров яичников с повышенным уровнем АМГ. Это наблюдалось у 28 (21,1%) пациенток с ФГА (при сочетании перчисленных признаков в комплексе с олигоменореей с менархе – у 14,9% больных). В этой группе больных уровень общего тестостерона был выше в сравнении с пациентками с высоким АМГ и нормальными объемами яичников, хотя и не выходил за рамки референсных интервалов ($1,2 \pm 0,6$ нмоль/л и $0,9 \pm 0,5$ нмоль/л соответственно, $p = 0,05$). Для этой группы больных также была характерна более высокая частота олигоменореи с менархе в сравнении с женщинами с высоким АМГ и нормальными объемами яичников (35,71% (10/28) и 12,82% (5/39) соответственно, $p = 0,01$). Представляется интересным, что среди пациенток с высоким уровнем АМГ, его значения статистически не различались между больными с увеличенными объемами яичников и нормальными объемами яичников ($11,2 \pm 2,1$ нг/мл и $8,4 \pm 3,2$ нг/мл).

Заключение

1. ФГА представлена 3 основными формами: нормогонадотропная (26%), гипогонадотропная при снижении одного из гонадотропинов (ЛГ или ФСГ) (74%), гипогонадотропная ЛГ и ФСГ (17%).
2. Наиболее выраженное подавление ГГЯ оси отмечалось у пациенток с гипогонадотропной формой ФГА при одновременном снижении ЛГ и ФСГ, что в 90% случаев было ассоциировано с выраженной гипоэстрогенией, а также снижением уровня кисспептина в сыворотке крови.

3. У каждой пятой больной ФГА была выявлена гипопролактинемия, гиперкортизолемиа и гипосеротонинемия.
4. У каждой второй пациентки с ФГА было выявлено повышение АМГ, у каждой третьей – увеличенные объемы яичников, у каждой четвертой – олигоменорея с менархе. Сочетание высокого уровня АМГ и увеличенных объемов яичников позволило определить СПКЯ подобный фенотип у 28 (21,05%) больных с ФГА.

3.4 Метаболический профиль пациенток с ФГА

Функциональная активность репродуктивной оси зависит от адекватности энергетических запасов. Одну из главных ролей в обеспечении энергетического гомеостаза и гипоталамического контроля над репродуктивной функцией играет лептин, секретируемый жировой тканью. В связи с этим, дальнейшие наши исследования были направлены на изучение роли жировой ткани и лептина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у больных с ФГА, женщин с дефицитом массы тела и без него. Для выполнения данной задачи, было проведено сравнение содержания жировой ткани и уровня лептина в исследуемых группах, а также проведена оценка композиционного состава тела в зависимости от роста-весовых показателей.

Оценка композиционного состава тела (результаты представлены в таблице 19) демонстрирует более низкие параметры, характеризующие количество жировой ткани и ее распределение у пациенток с ФГА в отличие от группы контроля. Среднее процентное содержание жировой ткани у пациенток с ФГА было достоверно ниже в сравнении с женщинами контрольной группы ($25,34 \pm 7,04\%$ и $31,08 \pm 6,33\%$ ($p=0,0003$)). Не было выявлено достоверных различий в процентном содержании жировой ткани между пациентками с ФГА и женщинами группы сравнения с дефицитом массы тела, у которых среднее содержание жировой ткани составило $23,98 \pm 4,08\%$. Были выявлены достоверные различия между группами пациенток с ФГА и контролем по всем показателям, кроме абсолютной массы жировой, мышечной и костной ткани. При сравнении

пациенток с ФГА и женщин группы сравнения различия были обнаружены в отношении таких показателей как ArmsFat% и Legs/Total. Было выявлено, что для женщин группы сравнения характерны более низкие показатели абсолютного содержания жировой, мышечной и костной ткани чем для пациенток с ФГА. Необходимо отметить, что все показатели композиционного состава тела у женщин группы сравнения были достоверно ниже в сравнении с группой контроля.

Таблица 19. Показатели композиционного состава тела пациенток с ФГА и женщин контрольной группы

Показатель DXA	ФГА n=133	Группа сравнения n=44	Группа контроля n=56	P
Total body fat,%	25,3 ± 7,0	23,9±4,0	31,1±6,3	*#
andrFat%	24,2±9,4	23,07±4,1	32,2±9,6	*#
gynFat%	36,6±6,8	36,4±5,0	40,8±7,6	*#
Legs Fat%,	29,8± 7,3	29,3±4,7	35,3±6,5	*#
ArmsFat%	23,7±8,1	20,3±4,5	28,0±6,7	* ×#
TrunkFat%	23,6±7,6	25,8±7,4	30,6±7,3	*#
A/G	0,6±0,1	0,6±0,1	0,77±0,1	*#
Trunk/Total	0,6±1,3	0,4±0,03	0,46±0,04	*#
Legs/Total	0,4±0,1	0,4±0,03	0,4±0,1	*×#
(Arms+Legs)/Trunk	1,1±0,2	1,2±0,15	1,07±0,2	*#
Жировая ткань, гр	14163±6360	10763±2072	15625±3375	×#
Мышечная ткань, гр	38930±4700	34540±3730	37649±3401	×#
Костная ткань, гр	2247±454	2119±286	2278±215	×#

* - различия между женщинами с ФГА и группой контроля (p<0,001)

× - различия между женщинами с ФГА и группой сравнения (p<0,001)

- различия между женщинами группы контроля и группы сравнения (p<0,001)

Был проведен сравнительный анализ композиционного состава тела у пациенток с ФГА при низких (менее 18,5 кг/м²) и нормальном значениях ИМТ

(более 18,5кг/м²). Выявлены достоверные отличия между пациентками с ФГА и женщинами группы контроля и сравнения (таблица 20). Показатели процентного содержания жировой ткани, ее распределение, а также содержание жировой ткани на ногах были достоверно ниже у пациенток с ФГА. В то же время снижение содержания жировой ткани на руках и туловище было более выраженным у пациенток с ФГА и нормальным ИМТ в сравнении с женщинами контрольной группы с нормальным ИМТ. Представляется интересным, что абсолютное содержание мышечной ткани было достоверно выше в группе пациенток с ФГА с низким ИМТ в сравнении с женщинами группы сравнения, что может быть обусловлено чрезмерными физическими нагрузками у женщин с ФГА.

Таблица 20. Показатели композиционного состава тела пациенток с ФГА и женщин контрольной группы в зависимости от ИМТ

Показатели DXA	ФГА n=133		Группа сравнения n=44	Группа контроля n=56	P
	ИМТ <18,5	ИМТ >18,5			
Total body fat,%	20,7±6,1	26,7±6,7	23,9±4,0	31,0±6,3	*x
andrFat%	18,8±8,1	25,8±9,1	23,0±4,1	32,2±9,	*x
gynFat%	32,3±6,1	37,9±6,4	36,4±5,0	40,8±7,6	*x
Legs Fat%,	24,8±6,6	31,3±6,9	29,3±4,7	35,3±6,5	*x
ArmsFat%	19,5±8,3	25,0±7,7	20,3±4,5	28,0±6,7	x
TrunkFat%	19,1±6,7	24,9±7,43	25,8±7,4	30,63±7,35	x
A/G	0,5±0,1	0,6±0,1	0,62±0,08	0,77±0,15	*x
Trunk/Total	0,8±1,9	0,6±1,09	0,42±0,03	0,46±0,04	x
Legs/Total	0,4±0,1	0,4±0,1	0,44±0,03	0,4±0,05	
(Arms+Legs)/Trunk	1,2±0,2	1,166±0,2	1,23±0,2	1,07±0,2	x
Жировая ткань, гр	9992±3345	1542±6508	10763±2072	15625±3375	
Мышечная ткань, гр	37478±3192	39332±4977	34540±3730	37649±3401	*
Костная ткань, гр	2133±302	2280±485	2119±286	2278±215	

* – Различия между женщинами с ФГА и женщинами группы сравнения (p<0,05);
x – Различия между женщинами с ФГА и женщинами контрольной группы с (p<0,05).

Для выявления взаимосвязи между ИМТ и содержанием жировой ткани в организме был проведен корреляционный анализ. ИМТ коррелировал с процентным содержанием жировой ткани, при этом наибольшая связь была отмечена с показателем Total body fat,% ($r=0,558$ $p<0,0001$). Проведение метода линейной регрессии позволило вывести формулу зависимости между содержанием жировой ткани и ИМТ.

$$\text{Total body fat (\%)} = -8,374 + 1,677 \times [\text{ИМТ}]$$

Характер взаимосвязи между содержанием жировой ткани и ИМТ представлен на рисунке 7. Таким образом, можно полагать, что увеличение ИМТ на 1 кг/м^2 может приводить к увеличению содержания жировой ткани приблизительно на 1,7%.

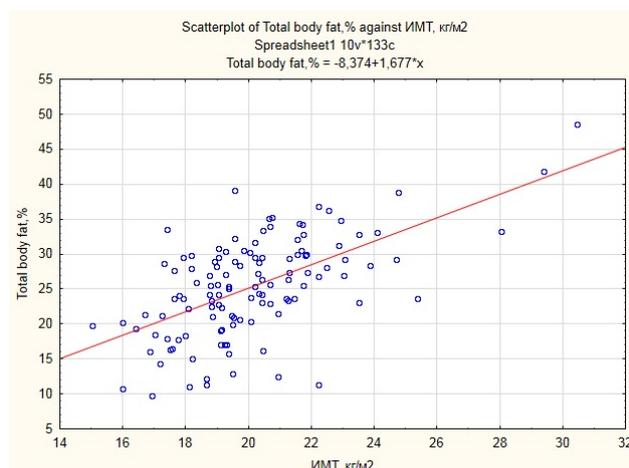


Рисунок 7. Характер взаимосвязи между содержанием жировой ткани и ИМТ у пациенток с ФГА

Проводилась оценка диагностической значимости ИМТ и показателя Total body fat (%). Диагностическая значимость ИМТ оказалась более низкой (AUC- 0,678 (0,54 до 0,79, ДИ 95%). Наибольшая чувствительность и специфичность выявлена для показателя Total body fat(%) (рисунок 8). Его пороговый уровень для диагностики дефицита жировой ткани составил 30,95% (AUC- 0,75 (0,71 до 0,81, ДИ 95%).

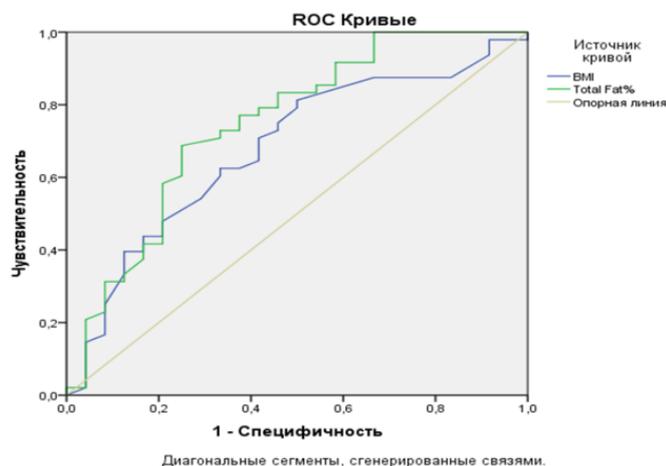


Рисунок 8. ROC-анализ, оценка диагностической значимости показателя жирового компонента Total body fat (%), ИМТ при ФГА

Необходимо отметить, что снижение ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$ было выявлено у 32 (24,06%) больных с ФГА, однако при проведении оценки композиционного состава тела, значение показателя total body fat (%) ниже порогового уровня (30,95%) выявлены у 108 (81,2%) женщин с ФГА, у 24 (42,85%) в группе контроля и у 42 (95,45%) в группе сравнения. Это указывает, что дефицит жировой ткани достоверно чаще встречается у женщин с ФГА в сравнении с женщинами контрольной группы ($p=0,011$). Представляется интересным, что частота дефицита жировой ткани у женщин группы сравнения была выше чем у пациенток с ФГА, однако статистической значимости достигнуто не было ($p=0,08$).

Для оценки степени выраженности дефицита жировой ткани больные были условно разделены на подгруппы: Total Fat% < 10% трактовался, как выраженный дефицит, 10-20% - как умеренный дефицит, 20-30,95% - незначительный дефицит. Так, незначительный дефицит жировой ткани, почти в равной степени, выявлен у 77 (57,89%) больных с ФГА, у 23 (41,07%) женщин группы контроля и у 32 (72,72%) женщин группы сравнения. Умеренный дефицит отмечался у 30 (22,55%) больных с ФГА, у 7 (15,9%) женщин группы сравнения и лишь у 1 (1,78%) женщины контрольной группы. $p < 0,05$. Выраженный дефицит жировой ткани был выявлен только у 1 пациентки в группе женщин с ФГА.

Дефицит жировой ткани TotalFat%<30,95% при нормальных показателях ИМТ определен у 76,23% (77/101) больных с ФГА и у 42,85% (24/56) в группе контроля ($p>0,05$). При низком значении ИМТ дефицит жировой ткани обнаружен у 96,88% (31/32) женщин с ФГА и у 90,9% (40/44) женщин группы сравнения ($p>0,05$).

Функциональная оценка жировой ткани проводилась по концентрации лептина. Средний уровень лептина у больных с ФГА составил $3,36\pm 2,83$ нг/мл и оказался значительно ниже, чем в группе контроля ($11,3\pm 7,59$ нг/мл, $p<0,001$) и группе сравнения ($5,82\pm 3,56$, $p<0,001$).

Концентрация лептина коррелировала с такими показателями композиционного состава тела, как andr Fat, gyn Fat, Total body fat, Arms Fat, legs Fat, Trunk Fat (r от 0,583 до 0,592, $p<0,001$). Взаимосвязь лептина с ИМТ оказалась слабее ($r=0,492$, $p=0,001$). Результаты ROC-анализа показали, что лептин имеет высокую диагностическую значимость при ФГА. Его пороговый уровень составил 4,84 нг/мл (AUC- 0,896 (0,85 и 0,93) CI 95%). Это позволило определить частоту гиполептинемии (<4,8 нг/мл), которая была выявлена у 80,45% (107/133) больных с ФГА, у 25% (11/44) женщин группы сравнения и у 10,71% (6/56) женщин контрольной группы.

Было выявлено, что среди больных с ФГА гиполептинемия встречалась достоверно чаще чем в группе контроля и сравнения ($p<0,05$). При низких значениях ИМТ гиполептинемия была выявлена у всех пациенток с ФГА (таблица 21).

Таблица 21. Распределение женщин с ФГА и контрольной группы по концентрации лептина в зависимости от снижения ИМТ

ИМТ, кг/м ²	Концентрация лептина, нг/мл	ФГА	Группа сравнения	Группа контроля	p
<18,5	<4,8	32 (100%)	11 (25%)	-	<0,001
	>4,8	0	33 (75%)	-	
>18,5	<4,8	75 (74,25%)	-	6 (10,71%)	<0,001
	>4,8	26 (25,75%)	-	50 (89,29%)	

Учитывая, что концентрация лептина коррелирует с содержанием жировой ткани была проведена оценка частоты гиполептинемии в зависимости от снижения содержания жировой ткани менее 30,95%. При дефиците жировой ткани гиполептинемия была выявлена у 87,96% (95/108) больных с ФГА. Гиполептинемия среди пациенток с ФГА с нормальным содержанием жировой ткани присутствовала в 48% (12/25) случаев. Учитывая это, проведен анализ частоты выявления гиполептинемии среди пациенток с ФГА на фоне одновременного наличия нормального значения ИМТ и содержания жировой ткани. На рисунке 9 продемонстрировано, что у 101 (75,94%) пациентки с ФГА и нормальным ИМТ в 23,77% (24/101) отмечается нормальное содержание жировой ткани, а в 76,23% (77/101) – дефицит. Несмотря на то, что у 24 пациенток отмечался нормальный ИМТ и нормальное содержанием жировой ткани, гиполептинемия была выявлена у 45,83% (11/24) больных.

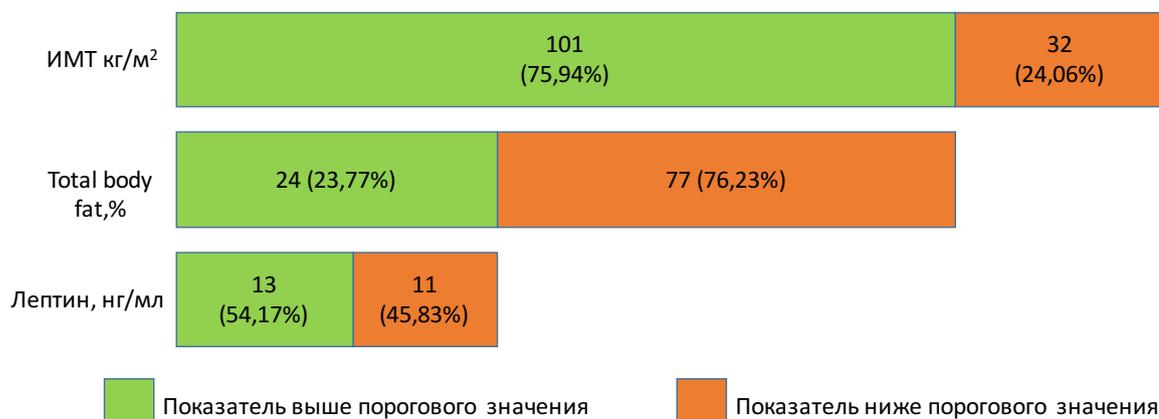


Рисунок 9. Распределение пациенток с ФГА по ИМТ, содержанию жировой ткани и лептину

Использование метода линейного регрессионного анализа позволило вывести формулу для расчета процентного содержания жировой ткани (%Total Fat), необходимой для достижения порогового уровня лептина (4,8нг/мл) ().

$$\text{Лептин (нг/мл)} = -1,51 + 0,1887 \times [\text{Total body fat}]$$

Необходимое содержание жировой ткани для достижения концентрации лептина равной 4,8 нг/мл составило 33,4%. Можно считать, что увеличение

жировой ткани на 5% ведет к увеличению лептина приблизительно на 1,0 нг/мл (рисунок 10).

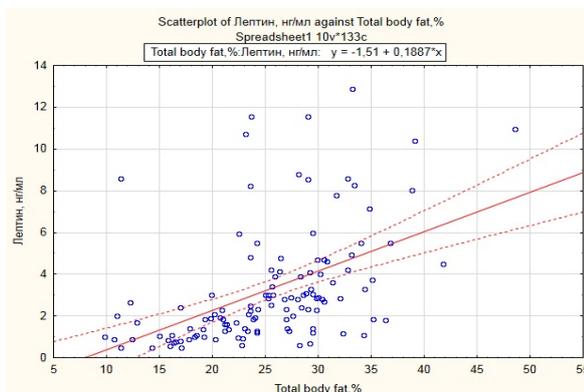


Рисунок 10. Взаимосвязь %Total body fatc уровнем лептина в сыворотке крови пациенток с ФГА

Использование метода множественной регрессии позволило создать модель расчета содержания жировой ткани (%), на основе имеющихся факторов, среди которых ИМТ и концентрация лептина обладали наибольшей диагностической значимостью. Формула модели описывается уравнением:

$$\text{Total body fat (\%)} = -9,612 + 1,612 \times [\text{ИМТ}] + 0,817 \times [\text{Лептин}]$$

Поскольку лептин находится в антагонистических отношениях с грелином, была проведена оценка его концентрации у пациенток с ФГА и женщин группы контроля и сравнения. Среднее содержание грелина в сыворотке крови у пациенток с ФГА составило $111,7 \pm 89,63$ нг/мл, у женщин группы контроля и сравнения – $80,51 \pm 47,79$ нг/мл и $83,99 \pm 34,52$ нг/мл соответственно. Не было выявлено достоверных отличий в концентрации грелина между больными и женщинами группы контроля и сравнения ($p > 0,05$). Уровень грелина больных с ФГА, у которых на момент включения в исследование было отмечено восстановление массы тела до исходной перед дебютом заболевания составил $67 \pm 23,02$ нг/мл и был достоверно ниже в сравнении с больными, у которых восстановление массы тела отмечено не было ($154,7 \pm 120,6$ нг/мл).

3.5 Оценка минеральной плотности костной ткани у пациенток с ФГА

При оценке состояния костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) использовался Z-критерий (число стандартных отклонений от среднестатистических показателей для женщин соответствующего возраста и расы) в качестве сравнительной оценки по отношению к здоровой популяции.

Среднее значение МПК по Z-критерию у пациенток с ФГА составило в поясничном отделе $-0,86 \pm 0,92$, в шейке бедра – $-0,57 \pm 0,96$. Низкая МПК в поясничном отделе позвоночника была обнаружена у 15,03% (n=20) у пациенток, низкая МПК в шейке бедра – у 10,52% (n=14) пациенток с ФГА. У всех пациенток с низкой МПК в шейке бедра также была выявлена низкая МПК в поясничном отделе позвоночника.

С целью выявления факторов, влияющих на снижение МПК, был проведен сравнительный анализ пациенток с ФГА в зависимости от снижения МПК. Согласно представленным данным в таблице 22 пациентки с ФГА и низкой МПК отличались меньшей массой тела и ИМТ, а также более выраженной потерей массы тела.

Таблица 22. Клинико-anamнестические данные пациенток с ФГА с нормальной и низкой МПК

Показатель	Нормальная МПК n=113	Низкая МПК n=20	p
Возраст, лет	25,51±4,85	25,0±6,2	0,464
Масса тела, кг	55,53±6,87	50,38±7,52	0,003
Рост, м	1,64±0,17	1,63±0,42	0,164
ИМТ, кг/м ²	20,23±2,38	18,79±1,74	0,031
Возраст менархе, лет	13,17±1,19	13,15±1,83	0,706
Возраст возникновения аменореи, лет	21,56±6,23	18,6±4,0	0,116
Длительность аменореи, годы	3,35±3,8	3,42±4,36	0,564
Исходная масса тела, кг	60,08±7,8	62,06±9,82	0,608

Конечная масса тела, кг	50,59±5,88	49,43±8,01	0,375
Время снижения массы тела, мес	8,79±9,06	8,59±7,91	0,779
Скорость потери массы тела, кг/мес	2,08±2,51	3,19±4,71	0,194
Скорость потери массы тела, % в мес	3,47±4,19	5,0±6,92	0,215
Процент потерянной массы тела, %	15,18±7,66	19,94±8,84	0,034

Учитывая более низкие показатели массы тела у пациенток с низкой МПК представляется целесообразным провести сравнительный анализ показателей композиционного состава тела в зависимости от снижения МПК. Как видно из таблицы 23 различия наблюдались в отношении абсолютных показателей мышечной ткани. Также были выявлены достоверные отличия в костной ткани, что закономерно.

Таблица 23. Показатели композиционного состава тела пациенток с ФГА с нормальной и низкой МПК

Показатели денситометрии	Нормальная МПК n=113	Низкая МПК n=20	p
Total body fat, %	25,19±6,88	25,71±8,67	0,521
andrFat%	24,21±9,14	24,26±12,04	0,86
gynFat%	36,43±6,51	37,37±9,26	0,282
Legs Fat%,	29,49±7,27	30,54±9,07	0,375
ArmsFat%	23,55±8,29	24,52±9,17	0,552
TrunkFat%	23,46±7,47	23,89±9,51	0,573
A/G	0,64±0,16	0,6±0,21	0,595
Trunk/Total	0,73±1,7	0,42±0,42	0,098
Legs/Total	0,43±0,43	0,43±0,43	0,209
(Arms+Legs)/Trunk	1,17±1,17	1,26±0,22	0,128
Жировая ткань, гр	14283±6362	12779±5831	0,673
Мышечная ткань, гр	39249±4716	36375±3138	0,001
Костная ткань, гр	2273±462	1921±503	0,001

Не было достоверных отличий в уровнях гормонов между пациентками исследуемых групп (таблица 24).

Таблица 24. Сравнительный анализ гормонального профиля пациенток с ФГА с нормальной и низкой МПК

Показатель	Нормальная МПК n=113	Низкая МПК n=20	p
ФСГ, МЕ/л	5,05 ± 2,07	5,02 ± 3,1	0,19
ЛГ, МЕ/л	2,28 ± 2,12	2,98 ± 2,81	0,608
Эстрадиол, пмоль/л	70,53 ± 49,75	100,77 ± 81,36	0,09
АМГ	6,69 ± 4,33	5,38 ± 3,87	0,153
Пролактин, мМЕ/л	188,52 ± 123,74	164,62 ± 109,03	0,47
ТТГ, мЕд/л	1,34 ± 0,71	1,45 ± 0,68	0,559
Кортизол, нмоль/л	399,38 ± 184,89	360,16 ± 102,84	0,489
Тестостерон общий, нмоль/л	1,00 ± 0,53	0,9 ± 0,53	0,494
ПССГ, нмоль/л	65,87 ± 24,43	70,43 ± 22,36	0,435
Киспептин, пг/мл (сыв.)	107,49 ± 52,83	110,2 ± 15,39	0,419
Лептин, нг/мл	3,22 ± 2,72	4,04 ± 3,11	0,161
Грелин, нг/мл	123,82 ± 99,14	73,38 ± 15,66	0,483

Известно, что низкая МПК ассоциирована с более низкими значениями массы тела, ИМТ, мышечной ткани, более значимой потерей массой тела. Поэтому, в рамках исследования был проведен анализ зависимости МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра от клиничко-anamнестических данных с целью поиска факторов риска снижения МПК.

Как выяснилось наиболее часто низкая МПК наблюдалось в группе пациенток со снижением массы тела (рисунок 11). Так, было выявлено, что частота низкой МПК при наличии снижения массы тела в анамнезе увеличивается в 4 раза. У пациенток с низкой МПК в 80% случаев наблюдалось снижение массы тела.

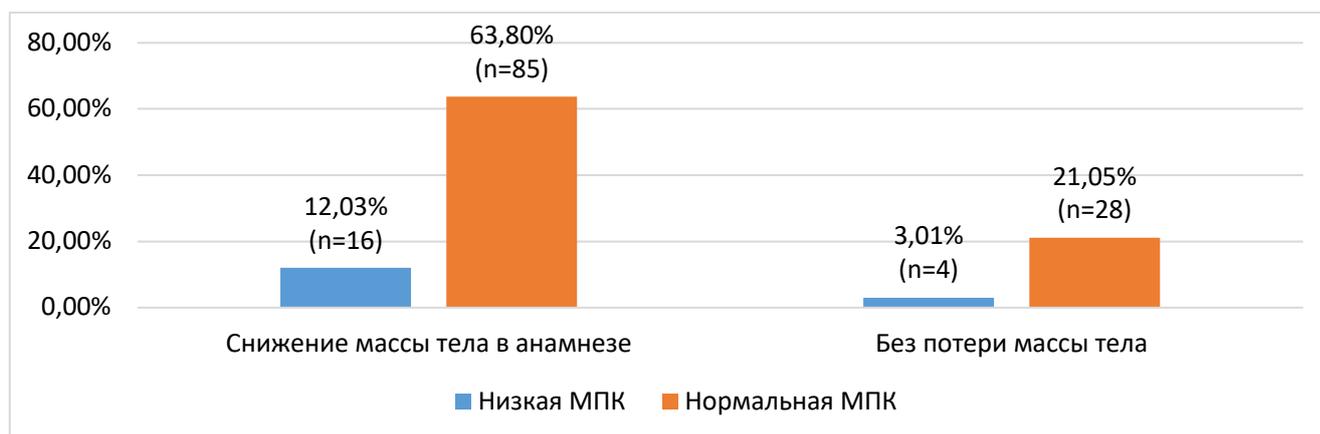


Рисунок 11. Характеристика МПК в зависимости от снижения массы тела в анамнезе

Средние значения Z-критерия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра в зависимости от снижения массы тела в анамнезе представлены в таблице 25. Средние значения Z-критерия в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра были достоверно ниже в группе пациенток со снижением массы тела в сравнении с его отсутствием ($p=0,04$).

Таблица 25. Средние значения Z-критерия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра в зависимости от снижения массы тела

Z-критерий	Снижение массы тела	Количество пациенток	Среднее значение \pm ст. отклонение
Поясничный отдел позвоночника	Было	101 (75,94%)	-0,95 \pm 0,87
	Не было	32 (24,06%)	-0,56 \pm 1,02
Шейка бедра	Было	101 (75,94%)	-0,63 \pm 0,95
	Не было	32 (24,06%)	-0,36 \pm 0,97

Поскольку снижение массы тела у пациенток с ФГА ассоциировано с приверженностью к диете в рамках расстройств приема пищи был проведен анализ частоты встречаемости низкой МПК в этой группе пациенток. Согласно данным представленным в рисунке 12 видно, что частота встречаемости низкой МПК в группе пациенток с ограничительным типом питания (приверженность диете) составила 17,7%(17/96) и была в 2,1 раза выше в сравнении с группой без

него, где частота низкой МПК была выявлено лишь у 8,1%(3/37) больных ($p=0,01$).

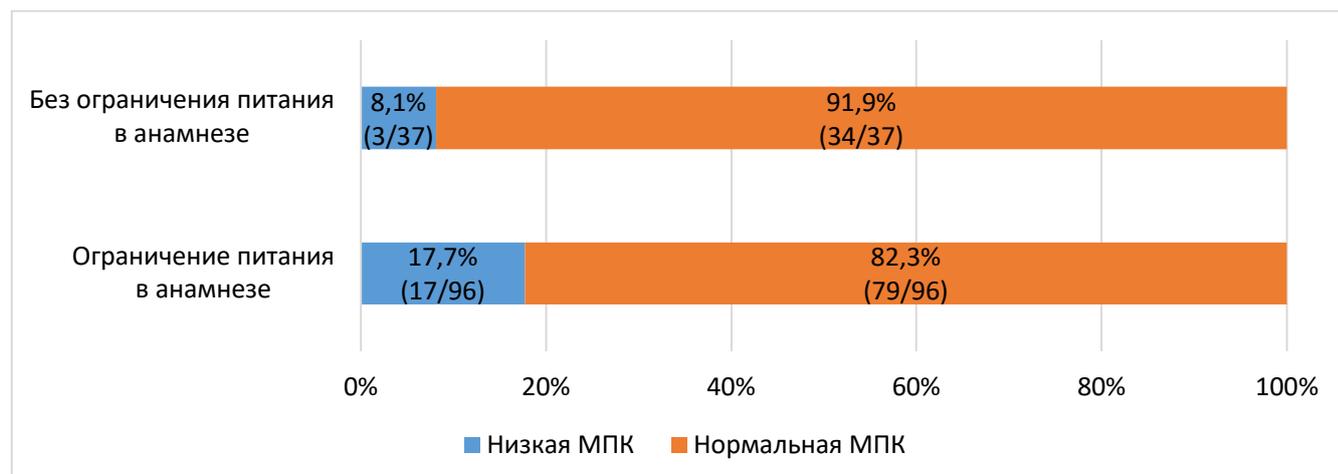


Рисунок 12. Характеристика МПК в зависимости от наличия ограничительного типа питания в анамнезе

Проведение корреляционного анализа позволило выявить зависимость МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра от таких показателей как масса тела, ИМТ, возраст менархе, процент снижения массы тела, концентрация лептина, содержание жировой, мышечной и костной ткани. Данные о характеристиках корреляционных связей представлены в таблице 26.

Таблица 26. Характеристика корреляционных связей между Z-критерием и клинико-лабораторными данными у пациенток с ФГА

Показатель	Z-критерий			
	Поясничный отдела позвоночника		Шейка бедра	
	r	p	r	p
Лептин	0,245	0,011	0,068	0,486
Возраст менархе	0,2	0,039	0,078	0,567
Процент потерянной массы тела	-0,259	0,019	0,123	0,232
ЛПВП	0,112	0,648	-0,260	0,022
Масса тела	0,319	0,001	0,281	0,002
ИМТ	0,335	0,01	0,215	0,029
Жировая ткань, гр	0,212	0,028	0,023	0,321
Мышечная ткань, гр	0,295	0,037	0,364	0,001
Костная ткань, гр	0,202	0,02	0,123	0,627

По результатам проведенного корреляционного анализа было выявлено, что несмотря на статистическую достоверность полученных результатов, сила корреляционной зависимости между исследуемыми показателями была слабой. Учитывая это, исследуемые параметры были заложены в модель множественной регрессии для расчета Z-критерия поясничного отдела позвоночника на основании вышеупомянутых показателей. Проведение метода множественной регрессии позволило выявить значимые факторы модели, среди которых наибольшая диагностическая значимость была у доли потерянной массы тела (%) и масса тела (кг) ($R=0,427$ $p=0,01$).

Формула модели Z-критерий (L_1-L_4)= $-2,421 - 0,034*[A] + 0,038*[B]$

A – доля потерянной массы тела, %

B – масса тела, кг

Заключение:

1. Снижение ИМТ наблюдалось у 24 % больных, в то время как дефицит жировой ткани у 81%, а гиполептинемия у 80% больных с ФГА. Это указывает, что оценка содержания жировой ткани и уровня лептина являются более значимыми диагностическими показателями энергетического дефицита чем ИМТ.
2. Нормальное содержание жировой ткани и умеренный дефицит были характерны для каждой пятой, в то время как незначительный дефицит наблюдался у каждой второй больной с ФГА.
3. Гиполептинемия была характерна для всех больных с дефицитом ИМТ, при нормальном ИМТ гиполептинемия была выявлена у 75% больных.
4. Даже при нормальном ИМТ и нормальном содержании жировой ткани гиполептинемия встречалась в 45,83% случаев.
5. Уровень грелина был достоверно выше у женщин с ФГА, не восстановивших исходную массу тела перед дебютом заболевания.
6. Низкая МПК была выявлена у каждой пятой пациентки с ФГА и была связана с более низким ИМТ и более выраженной потерей массы тела на

фоне ограничительного типа питания перед дебютом заболевания.

7. Ограничительный тип питания на фоне приверженности диете с потерей массы тела увеличивает риск развития низкой МПК от 2,1 до 4 раз.
8. Для больных с ФГА и низкой МПК характерно более выраженные потеря как костной, так и мышечной ткани.

3.6 Психический статус пациенток с ФГА

Поскольку развитие ФГА связано с такими факторами как стресс, снижение массы тела, чрезмерные физические нагрузки, которые, как часто формируются на фоне психологических нарушений и расстройств личности, в рамках исследования была проведена оценка психического состояния и психопатологических особенностей пациенток с ФГА.

В работу вошли результаты обследования 104 (78,19%) пациенток, которые дали добровольное информированное согласие на проведение психиатрического обследования. Оставшиеся 29 (21,81%) пациенток отказались от проведения обследования. Все больные с ФГА прошли индивидуальное собеседование с психиатром, которое включало полуструктурированное клиническое интервью MINI-6 («Международное нейропсихиатрическое интервью»), а также сбор ряда дополнительных данных, касающихся анамнеза и личностных характеристик. Всем пациенткам было проведено психологическое тестирование с помощью Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ), а также опросника расстройств приема пищи (ОРПП) - EDI-2.

Результаты психодиагностического обследования личностных особенностей больных с помощью теста ММИЛ и последующего факторного анализа полученных данных показали, что больные с ФГА характеризуются наличием четырех основных типов поведения: параноидного (n=23), соматоформного (n=25), депрессивного (n=30) и гипертимного (n=23) (рисунок 13).

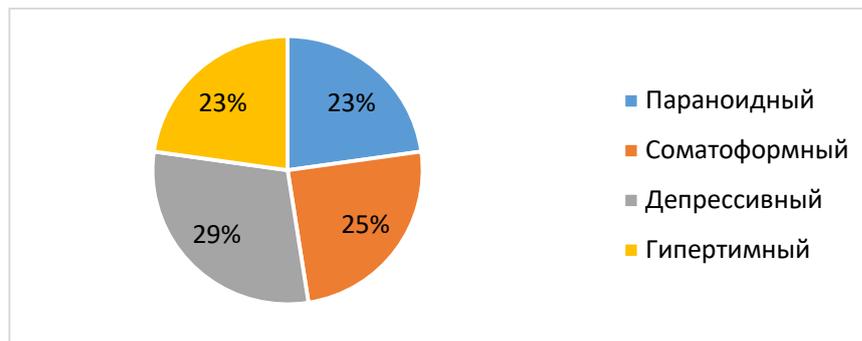


Рисунок 13. Структура типов поведения больных с ФГА

Как следует из диаграммы, усредненный профиль ни в одно из выделенных подгрупп не выходил за границы нормы – 70 Т-баллов, что указывало на отсутствие признаков психопатии. Однако, каждая из выделенных групп больных характеризовалась специфическими особенностями поведения (данные отражены на рисунке 14).

Так пациентки из соматоформной группы отличались большим количеством жалоб на соматическое неблагополучие, психовегетативными расстройствами, демонстративностью, а также склонностью конверсиям и психической диссоциации.

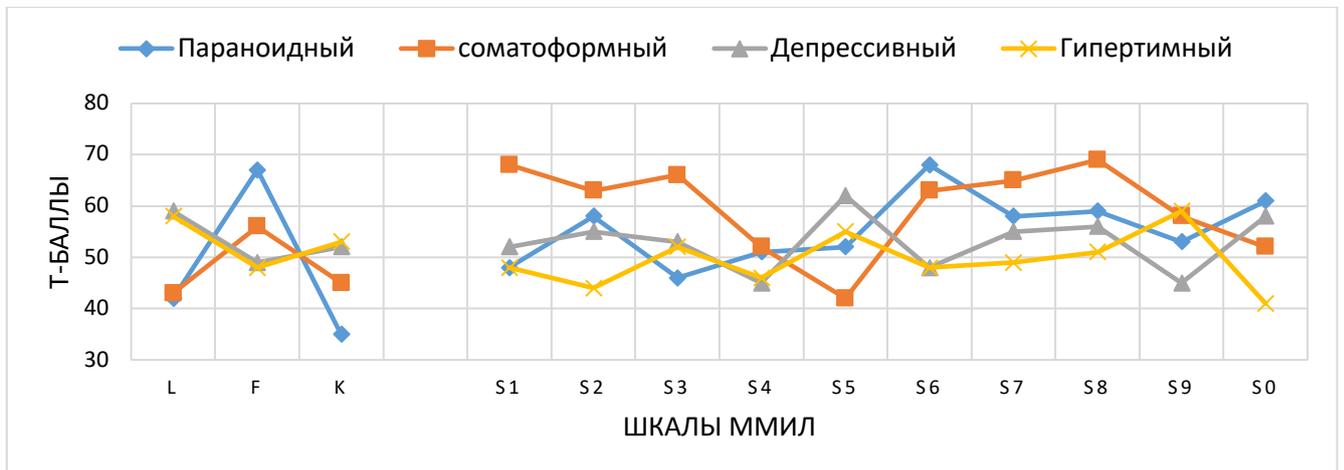


Рисунок 14. Основные стили поведения больных с ФГА (по результатам факторного анализа данных ММИЛ)

L – Шкала лжи; F - Достоверность; К – Конформность; S1 - Соматизация; S2 - Депрессия; S3 - Демонстративность; S4 - Протест/ Импульсивность; S5 - Полорольевые интересы; S6 - Паранойальность; S7 - Психастения; S8 - Аутизация; S9 - Гипомания; S0 - Социальная включенность.

Больные с преобладанием параноидного паттерна поведения характеризовались склонностью к сверхценным образованиям, внешне обвиняющим стилем реагирования, невысокой общительностью и напряженно-гипотимным фоном настроения.

Депрессивный паттерн поведения определялся анергией, общим снижением силы побуждений, пониженной самооценкой, относительной социальной изоляцией, а также пессимизмом. Интересно, что у больных этой подгруппы обнаруживался отчетливый пик по 5-й шкале (мужские/ женские интересы). Это свидетельствует об имеющихся у пациенток затруднениях, в сфере гендерной идентичности. Отмечается преобладание «мужских» интересов и способов достижения целей, малая чувствительность к нюансам межличностных отношений, а также высокая внутренняя детерминированность поведения.

Четвертый – гипертимный тип поведения характеризуется повышенным настроением, активностью и уверенностью в себе. При этом также как и в предыдущей группе больных имеет место тенденция к поведенческой маскулинизации.

Дополнительные психологические характеристики выделенных паттернов поведения можно получить при анализе данных тех же самых пациентках, прошедших обследование с помощью теста ОРПП.

Как следует из рисунка 15, у больных с соматоформным, депрессивным и гипертимным паттернами поведения отмечалась выраженное стремление к снижению массы тела, которое сочеталось с аскетичным образом жизни и выраженной неудовлетворенностью своим телом. Другой психологической особенностью этих пациенток являлось переживание собственной психологической несостоятельности и неэффективности. Это было особенно характерно для больных с параноидным и депрессивным стилем поведения, но часто отмечалось и при других вариантах поведения больных с ФГА.

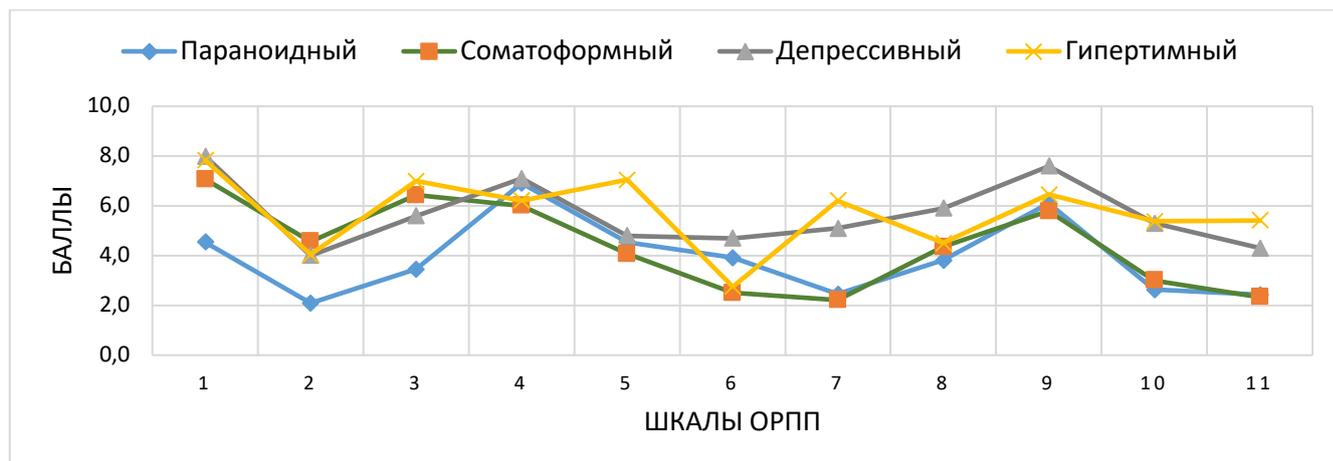


Рисунок 15. Результаты тестирования больных ФГА с помощью ОРПП

1 - Стремление похудеть; 2 - Булимия; 3 - Неудовлетворенность телом; 4 - Неэффективность; 5 - Перфекционизм; 6 - Межличностное недоверие; 7 - Интероцепция; 8 - Страх взросления; 9 - Аскетизм; 10 - Контроль импульсов; 11 - Социальная небезопасность.

Особенности больных с гипертимным стилем поведения выражались в присутствии им перфекционизме, склонности к фиксации на interoцептивных ощущениях, а также ощущении недостаточности социального комфорта.

Для оценки достоверности выявленных особенностей обследование с помощью теста ОРПП было проведено на всех пациентках с ФГА и женщинах контрольной группы (n=56). Как видно на рисунке 16 профили пациенток с ФГА и женщин контрольной группы отличались.

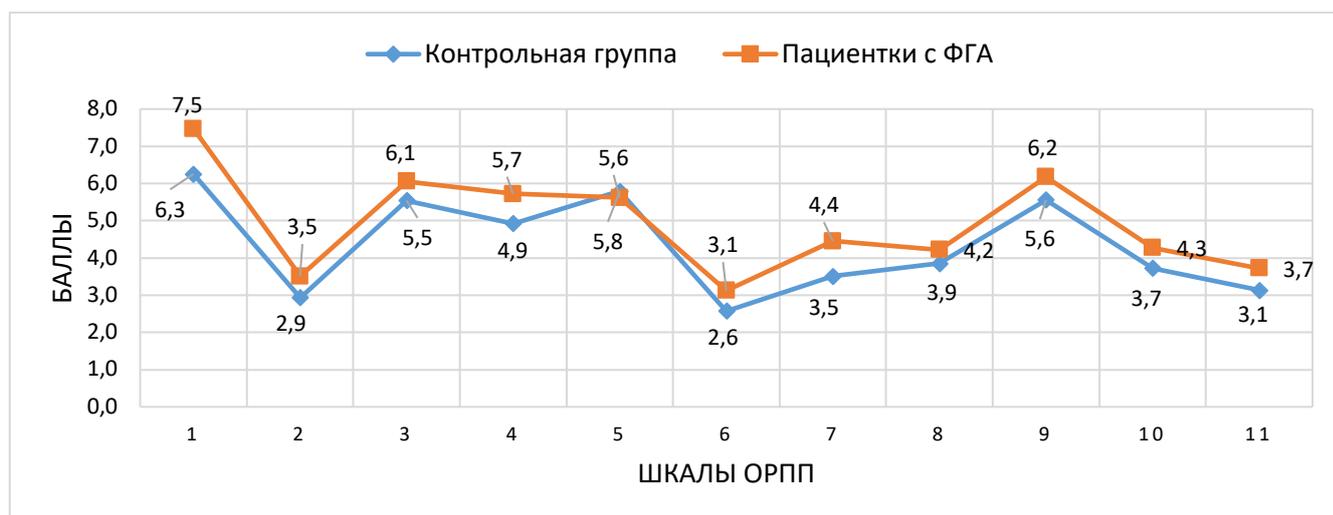


Рисунок 16. Результаты тестирования больных с ФГА и женщин контрольной группы с помощью ОРПП

1 - Стремление похудеть; 2 - Булимия; 3 - Неудовлетворенность телом; 4 - Неэффективность; 5 - Перфекционизм; 6 - Межличностное недоверие; 7 - Интерорецепция; 8 - Страх взросления; 9 - Аскетизм; 10 - Контроль импульсов; 11 - Социальная небезопасность

Достоверность этих отличий по каждой шкале приведена в таблице 27.

Таблица 27. Сравнение результатов опросника EDI-2 у пациенток с ФГА и женщин группы контроля

Шкала опросника EDI-2	Основная группа n=104	Контрольная группа n=56	p
Стремление похудеть	7,47±6,06	3,8±3,30	0,001
Булимия	3,51±5,34	1,77±1,96	0,377
Неудовлетворенность телом	6,06±5,83	4,5±5,78	0,066
Неэффективность	5,72±3,71	3,32±1,74	0,001
Перфекционизм	5,62±3,78	6,14±3,52	0,45
Межличностное недоверие	3,12±3,53	1,45±1,69	0,001
Интерорецепция	4,45±4,82	1,61±2,34	0,001
Страх взросления	4,22±3,84	3,11±3,30	0,081
Аскетизм	6,18±4,41	4,3±2,69	0,03
Контроль импульсов	4,27±4,62	2,61±2,50	0,118
Социальная небезопасность	1,95±2,14	3,73±3,75	0,018

После проведения психометрических методик было проведено клинического психопатологического обследования, в результате которого психические расстройства были диагностированы у 97 (93,27%) пациенток с ФГА (таблица 28).

Таблица 28. Общая частота психических расстройств (ведущих и коморбидных) у больных ФГА на момент обследования и в анамнезе

Психические расстройства	В настоящее время		В анамнезе Абс., %
	Ведущее Абс., %	Коморбидное Абс., %	
Расстройства приема пищи	36 (34,61%)	18 (17,3%)	15 (14,42%)
Расстройства биполярного спектра	14(13,46%)	2 (1,92%)	
Биполярное аффективное расстройство	10 (9,61%)	2 (1,92%)	
Циклотимия	4 (3,85%)		
Депрессивные расстройства	21 (20,19%)	3 (2,88%)	8 (7,69%)
Депрессивный эпизод	9 (8,66%)	3 (2,88%)	
Рекуррентная депрессия	4 (3,84%)		
Дистимия	8 (7,69%)		
Тревожно-фобические расстройства	3 (2,88%)	2 (1,92%)	
Паническое расстройство	2 (1,92%)	2 (1,92%)	
Генерализованное тревожное расстройство	8 (7,69%)	2 (1,92%)	1 (0,96%)
Обсессивно-компульсивное расстройство	1 (0,96%)	1 (0,96%)	
Расстройство адаптации пролонгированное	8 (7,69%)	2 (1,92%)	4 (3,84%)
Соматоформные расстройства	3 (2,88%)		
Расстройства сна	1 (0,96%)	1 (0,96%)	
Алкогольная зависимость			1 (0,96%)
Расстройства личности		47 (45,19%)	
Без текущих психических расстройств	7 (6,73%)		
Психические расстройства диагностированы	97 (93,27%)		29 (27,88%)
Всего клинически обследовано	104 (100%)		

Учитывая характер встречаемости психической патологии, все больные с ФГА были классифицированы на 5 групп в зависимости от ведущего психического расстройства: 36 (34,62%) больных с расстройством приема пищи (РПП), 14 (13,46%) – с расстройствами биполярного спектра (РБС), 21 (20,19%) – с диагнозом депрессивного эпизода или рекуррентной депрессии (депрессия), 26

(25,0%) – с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и 7 (6,73%) женщин без текущих психических расстройств (БПР). У 4 больных этой группы отмечались психические расстройства в анамнезе и были признаки диссимулятивного поведения. Данные анамнеза пациенток с ФГА приведены в таблице 29. Как видно из таблицы не было выявлено различий в средних значениях роста, массы тела и ИМТ.

Таблица 29. Клинико-anamнестические данные пациенток с ФГА с различными формами психической патологии

Параметр	РПП n=36	РБС n=14	Депрессия n=21	ГТР n=26	БПР n=7	P- value
Масса тела, кг	53,3±7,3	54,4±4,4	56,7±6,8	56,2±6,6	60,0±12,6	-
Рост, м	1,6±0,07	1,6±0,03	1,66±0,06	1,6±0,06	1,65±0,07	-
ИМТ, кг/м ²	19,7±2,9	19,5±1,5	20,6±2,5	20,0±1,9	22,0±4,0	-
Возраст	24,5±4,4	25,5±4,23	27,7±5,6	26,1±6,0	24,8±6,0	-
Возраст менархе	13,4±1,5	13,7±0,9	13,1±1,0	13,0±1,4	13,0±1,4	-
Возраст нарушения менструального цикла	18,6±5,8	23,2±5,67	24,6±5,7	20,8±8,6	20,4±6,7	* #
Длительность аменореи, годы	4,4±4,5	1,8±1,03	2,6±2,4	3,0±4,3	4,1±4,9	-
Исходная масса тела, кг	58,1±6,2	62,6±9,9	56,7±5,7	64,1±8,6	59,5±11,9	^ ψ
Минимальная масса тела, кг	47,7±5,8	52,2±6,1	48,8±5,4	53,1±6,3	52,2±7,8	^
Время снижение массы тела, мес	8,7±8,0	16,6±18,7	7,8±7,9	8,3±5,2	6,5±3,8	-
Скорость потери массы тела, кг/мес	2,3±2,9	1,3±1,4	1,6±1,3	2,0±2,0	1,14±0,6	-
Скорость потери массы тела, %/мес	3,9±4,6	1,9±1,9	2,9±2,1	3,2±3,8	1,85±0,7	-
Общий процент потерянной массы тела, %	17,7±6,6	15,3±12,1	13,8±5,75	16,6±7,1	11,4±6,6	-

Примечание: *- РПП-РБС; # –РПП-Депрессия; ^–РПП-ГТР; ψ–Депрессия-ГТР

Однако, при анализе частоты встречаемости психических расстройств у пациенток с низкими (n=25) и нормальными значениями ИМТ(n=79) было

выявлено, что у 44% (11/25) больных с ИМТ менее 18,5 кг/м² наблюдается РПП (рис 17).

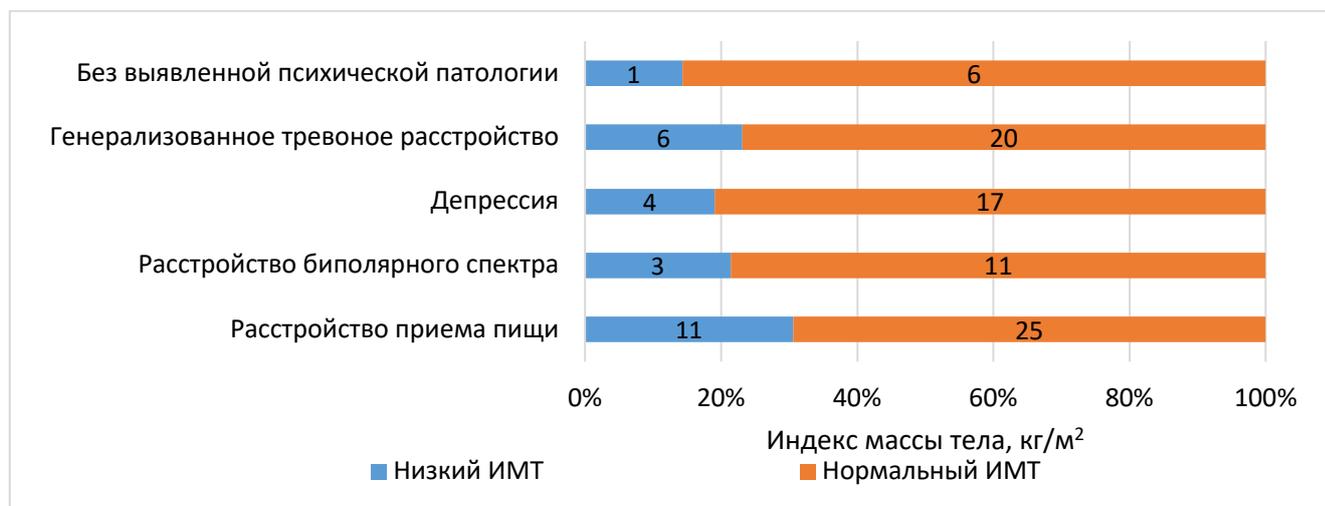


Рисунок 17. Частота снижения ИМТ у пациенток с ФГА с различной психической патологией

Для пациенток с РПП было характерно более раннее развитие ФГА в сравнении с пациентками с депрессией и РБС. Для пациенток с РПП были также характерны большая потеря массы тела в сравнении с пациентками других групп, хотя и не было достигнуто статистической значимости.

Анализ клинико-anamнестических данных с использованием метода кросстабуляции позволил выявить достоверные статистические различия между группами ($p < 0,001$). Выяснилось, что 85,7% (18/21) пациенток с депрессией связывали развитие ФГА со стрессом, в то время как в группе пациенток с РПП – 30,5% (11/36). Одновременно с этим приверженность диете была более характерна для пациенток с РПП и наблюдалась у 83,33% (30/36) больных. Отсутствие чрезмерных физических нагрузок (спорта) было в большей степени характерно для пациенток с депрессией (80,95% (17/21) из них не указали спорт как причину развития ФГА). Необходимо отметить, что 100% (7/7) больных без выявленной психической патологии указали, что развитие ФГА связано со спортом.

Несмотря на то, что развитие ФГА при каждом психическом расстройстве можно связать с ведущим фактором, более чем в половине случаев наблюдалась

их комбинация. Так комбинация факторов была выявлена у 44% больных с РПП, у 57,1% больных с РБС, у 71,4% – с депрессией, 46,2% – с ГТР и у 53,8% больных без выявленной психической патологии. В чистом виде «стресс», как причину ФГА, указали 30,8% (8/26) больных с ГТР, «диету» – 44,4% больных с РПП, «спорт» – 28,6% больных без выявленной психической патологии.

Снижение массы тела было отмечено у 75% (78/104) обследованных больных. Не было достигнуто статистической значимости в частоте снижения массы тела между пациентками с различной психической патологией ($p=0,115$). Тем не менее, снижение массы тела было характерно для 83,3% (30/36) больных с РПП и 85,7% (18/21) больных с депрессией. Частота снижения массы тела в группах больных с РБС составила – 57,1% (8/14), с ГТР – 69,2% (18/26), и у больных без выявленной психической патологии – 57,1% (4/7).

Оценка композиционного состава тела показала, что среднее содержание жировой ткани не отличалось между группами ($p=0,226$) (рис 18).

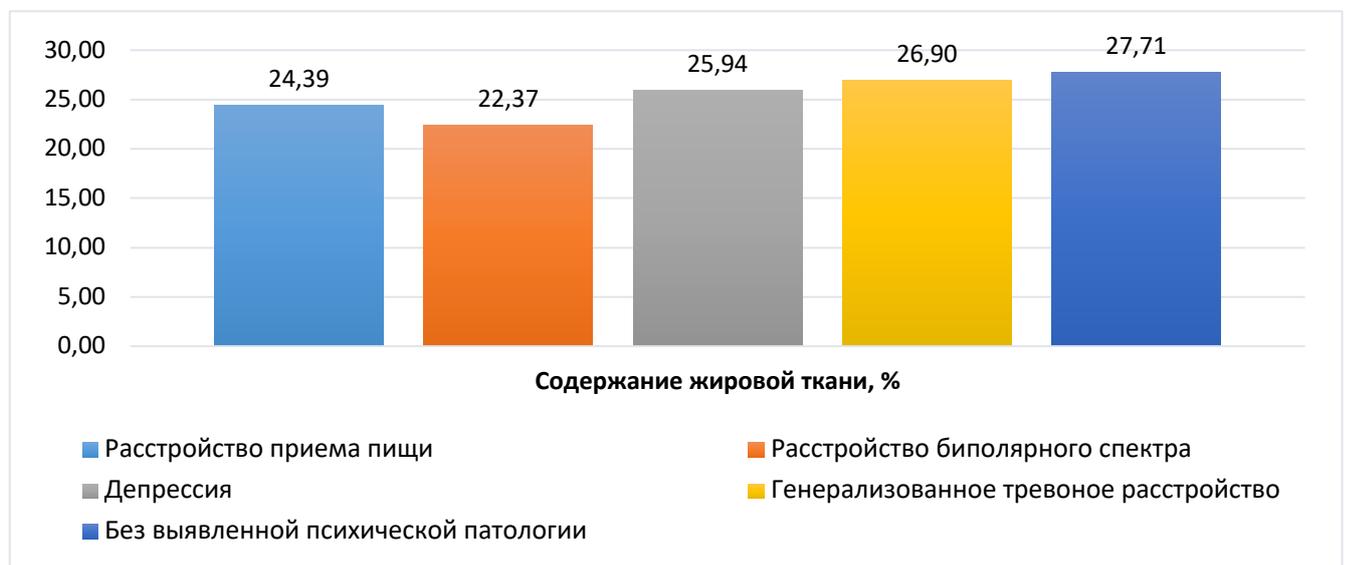


Рисунок 18. Оценка содержания жировой ткани у пациенток с ФГА в зависимости от психической патологии

Однако, при рассмотрении степени дефицита жировой ткани, в зависимости от психической патологии, было выявлено, что снижение жировой ткани менее 20% наблюдалось у 25 (24,03%) больных с ФГА и было характерно

преимущественно для пациенток с РПП – 44% (11/25) и в меньшей степени для пациенток с РБС ($p=0,03$) (рисунок 19).

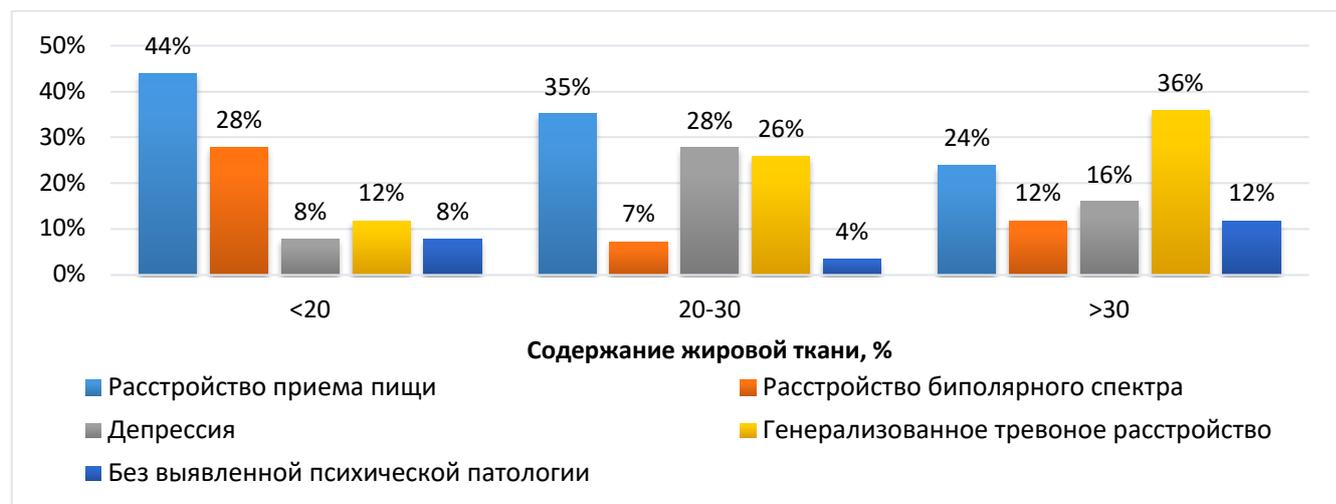


Рисунок 19. Оценка содержания жировой ткани у пациенток с ФГА

Поскольку известно, что у пациенток с РПП помимо снижения содержания жировой ткани часто наблюдается низкая МПК, в рамках исследования была проведена оценка МПК в поясничном отделе позвоночника и шейки бедра у пациенток с ФГА и различной психической патологией (таблица 30). Как выяснилось были выявлены статистические различия между группами только в отношении Z-критерия поясничного отдела позвоночника ($p=0,022$). Не было выявлено достоверных различий по Z-критерию шейки бедра между группами ($p=0,098$)

Таблица 30. Состояние МПК у пациенток с ФГА с различной психической патологией

Группа	Z-критерий	
	Поясничный отдел позвоночника	Шейка бедра
РПП (n=19)	-1,28±0,98	-0,9±0,99
РБС (n=8)	-0,38±0,71	-0,27±0,74
Депрессия (n=11)	-0,61±0,83	-0,3±0,85
ГТР (n=19)	-0,83±0,94	-0,43±0,93
БПР (n=6)	-0,78±1,0	-0,33±1,1

Учитывая выявленные достоверные отличия в Z-критерии поясничного отдела позвоночника было проведено сравнение пациенток с ФГА по частоте низкой МПК.

Как видно на рисунке 20 МПК ниже ожидаемой возрастной (Z-критерий $< -2,0$) нормы отмечена у 15,38% (16/104) больных: у 68,75% (11/16) пациенток с РПП, у 6,25% (1/16) больной с депрессией, у 18,75% (3/16) – с ГТР и у 6,25% (1/16) пациентки с ФГА без выявленной психической патологии. Не было выявлено низкой МПК среди пациенток с РБС. Низкая МПК была ассоциирована с РПП ($p=0,026$).

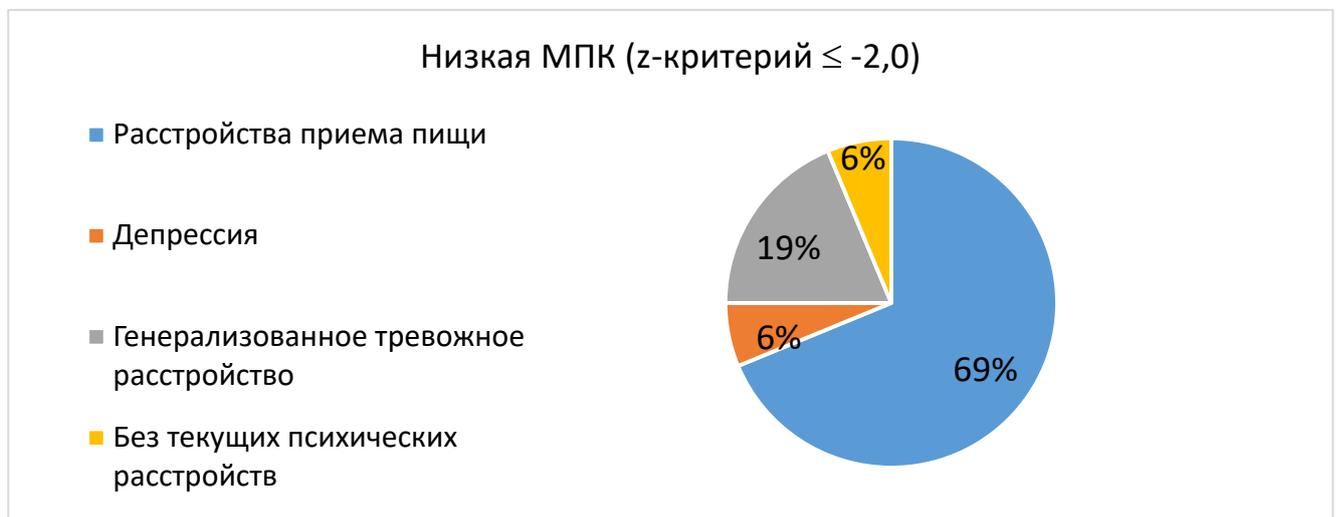


Рисунок 20. Частота низкой МПК у пациенток с ФГА с различной психической патологией

Таким образом, среди пациенток с РПП низкая МПК была выявлена у 30,55% (11/36) больных, среди больных с депрессией у 5% (1/20), с ГТР – у 11,5% (3/26) и у женщин без выявленных психических расстройств у 14,2% (1/7).

Учитывая выявленные изменения метаболического профиля всем пациенткам проводилась оценка гормональных параметров (таблица 31).

Как видно из таблицы не было выявлено различий в гормональном профиле пациенток с различной психической патологией, за исключением кортизола и серотонина. Обращает на себя внимание, что уровень кортизола был выше в группах пациенток с РПП и РБС в сравнении с остальными группами ($p=0,002$).

Уровень серотонина был наименьшим в группе пациенток с депрессией и достоверно отличался от концентраций серотонина пациенток других групп.

Таблица 31. Гормональный профиль пациенток с ФГА с различной психической патологией

Параметр	РПП n=36	РБС n=14	Депрессия n=21	ГТР n=26	БПР n=7	P- value
ФСГ, МЕ/л	5,3±2,6	5,6±2,4	4,6±1,9	5,2±1,9	4,0±2,9	-
ЛГ, МЕ/л	2,5±2,3	2,5±1,3	1,9±1,9	1,9±1,8	2,6±3,4	-
Эстрадиол, пмоль/л	70,8±47,8	91,1±86,1	78,1±49,5	67,3±41,6	42,6±21,1	-
АМГ	6,5±4,1	4,8±3,9	6,6±4,0	7,3±5,7	6,2±4,4	-
Пролактин, мМЕ/л	201,8±130,0	237,1±208,8	192,3±114,2	143,3±71,5	150,8±69,7	-
ТТГ, мЕд/л	1,2±0,6	1,5±1,1	1,6±0,7	1,2±0,6	1,9±0,7	-
Кортизол, нмоль/л	446,5±231,5	423,4±113,7	369,1±124,3	324,6±125,5	409,9±172,0	^ ψ
Тестостерон общий, нмоль/л	1,02±0,6	0,9±0,4	1,0±0,6	0,9±0,5	1,2±0,4	-
ПССГ, нмоль/л	60,6±22,3	73,7±28,4	63,2±25,2	68,7±20,3	75,0±34,4	-
Серотонин, нг/мл	82,0±61,8	78,7±40,0	65,1±38,9	76,3±58,4	93,8±109,2	#
Дофамин, пг/мл	47,5±24,9	38,8±19,4	53,1±23,4	35,1±19,8	38,5±27,8	-
Адреналин, пг/мл	53,1±32,9	62,6±28,2	62,5±37,8	59,5±27,2	56,6±22,7	-
Норадреналин, пг/мл	402,8±220,1	466,2±179,8	387,0±208,4	389,1±209,5	392,8±222,4	-
Киспептин, пг/мл (сыв.)	120,6±44,8	112,4±37,2	119,2±73,1	113,7±58,8	105±67,3	-
Лептин, нг/мл	3,1±3,1	3,48±2,7	3,5±2,9	2,7±1,2	4,4±2,39	-
Грелин	103,2±70,6	121,7±43,1	89,6±34,1	141,5±41,2	90,1±23,4	-

Примечание: # –РБС-Депрессия; ^–РПП-ГТР; ψ–РБС-ГТР

Отмечено, что уровень лептина достоверно не отличался между пациентками различных исследуемых групп. Частота гиполептинемии представлена на рисунке 21.

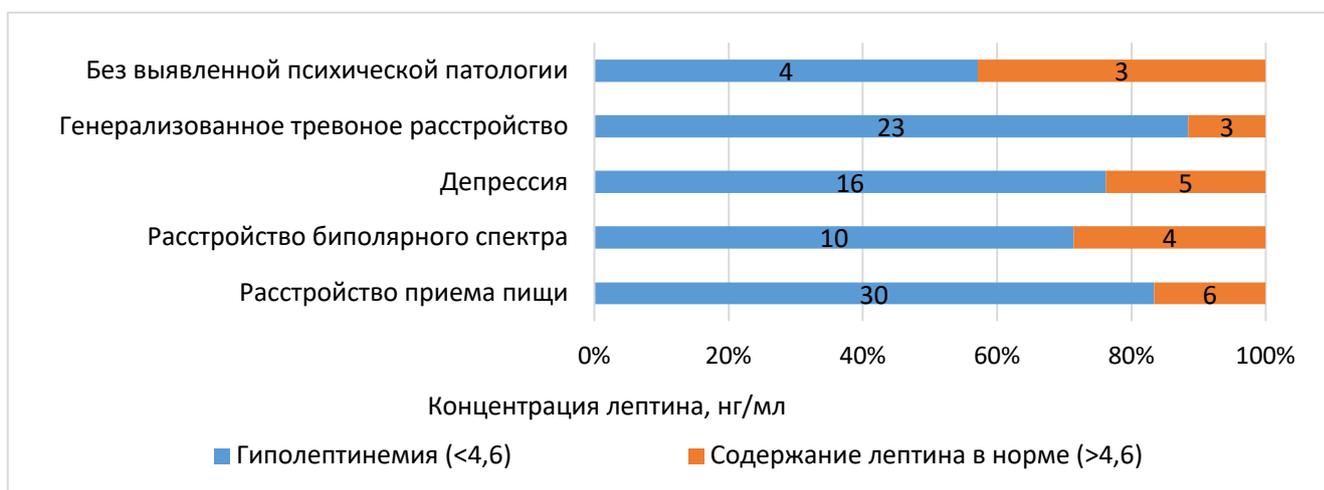


Рисунок 21. Частота гиполептинемии у пациенток с ФГА с различной психической патологией

Как выяснилось, характер психической патологии не влияет на частоту гиполептинемии. Так у большей части пациенток всех групп концентрация лептина была снижена, частота гиполептинемии варьировала от 57,14 % до 88,46% и значимо не различалась между группами ($p=0,446$).

Заключение:

1. У 93,27% больных с ФГА выявляются психические расстройства, такие как РПП, РБС, депрессии и ГТР
2. Для больных с ФГА характерны 4 типа поведения: параноидный, соматоформный, депрессивный, гипертимный.
3. У больных с ФГА наличие стресса в анамнезе ассоциировано с развитием депрессии, приверженность диете – с РПП, однако более чем в половине случаев наблюдается комбинация факторов риска.
4. Частота дефицита массы тела, жировой ткани и гипотелептинемии не зависит от типа психического расстройства, наибольшая потеря массы тела, жировой ткани и гиполептинемия свойственны больным с РПП
5. МПК ниже ожидаемой возрастной нормы была отмечена у 15,38% больных с ФГА, и в 68,75% случаев была связана с наличием РПП

ГЛАВА 4. ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОК С ФГА

4.1 Гормонотерапия пациенток с ФГА

Известно, что общепринятым подходом в лечении пациенток с ФГА является применение ЗГТ и назначение КОК с целью коррекции дефицита эстрогенов.

К моменту включения в исследование 93 (69,92%) пациентки указали, что получали гормонотерапию, из них 23 (24,73%) пациентки получали только комбинированные оральные контрацептивы (КОК), 50 (53,76%) – только заместительную гормонотерапии (ЗГТ), 20 (21,51%) – КОК+ЗГТ.

Длительность гормонотерапии варьировала в зависимости от длительности аменореи и в среднем составила $13,6 \pm 12,5$ мес. Сводные данные по длительности гормонотерапии в зависимости от продолжительности ФГА представлены в таблице 32.

Таблица 32. Средняя длительность гормонотерапии (мес.) в зависимости от длительности ФГА

Длительность ФГА	КОК n=23	ЗГТ n=50	КОК + ЗГТ n=20
Менее 1 года (n=5)	4,5± 2,1	2,5±1,9	3,0± 1,6
1-2 года (n=15)	5,2± 2,3	8,19± 3,1	11,5±3,0
2-5 лет (n=53)	11,2±6,3	18,4±6,5	16,5±5,9
Более 5 лет (n=20)	18,4±9,1	38±11,5	20,75±9,9

Среди КОК наиболее часто пациентки получали монофазные КОК – 90,69% (39/43), и значительно реже – четырехфазные КОК – 9,31% (3/43).

Как видно на рисунке 22 в отношении ЗГТ предпочтение отдавалось пероральным формам приема в сравнении с трансдермальными (71% против 29% соответственно). При трансдермальном пути введения эстрогенов в 85% случаев пациентки принимали эстрадиола гемигидрата в непрерывном режиме в дозе 1 мг в сутки, в 15% – в дозе 0,6 мг. Гестагены назначались в циклическом режиме с 16

по 25 день цикла с целью индукции ЗМПР. В отношении пероральных форм введения ЗГТ в 64% случаев пациентки принимали препарат, содержащий 1 мг эстрадиола + 10 мг дидрогестерона, в 22% случаев – эстрадиола валерат 2 мг + дидрогестерон 10мг/микронизированный прогестерон 100 мг, в 14% случаев – эстрадиол валерат 2 мг + норгестрел 0,15 мг.



Рисунок 22. Варианты ЗГТ у пациенток с ФГА

Стимулирующий эффект в виде регуляции ритма менструаций в течение 3-х месяцев после отмены гормонотерапии не был отмечен ни у одной больной.

К моменту включения в исследование 27 пациенток обратились на фоне проводимой ЗГТ. Это послужило поводом для оценки динамики изменения уровней гонадотропинов и эстрадиола на фоне и через 3 месяца после отмены ЗГТ. Как видно из таблицы 33 концентрация эстрадиола статистически не отличалась у пациенток на фоне и через 3 месяца после отмены ЗГТ ($p=0,108$), однако были отмечены достоверные различия в концентрации гонадотропинов. Так, уровень ФСГ через 3 месяца после отмены ЗГТ увеличился в 4,73 раза ($p=0,001206$), ЛГ – в 7,42 раза ($p=0,000886$). Не было выявлено корреляции между уровнями гонадотропинов, эстрадиолом и длительностью ЗГТ ($p>0,05$).

Таблица 33. Динамика изменения уровней гонадотропинов и эстрадиола через 3 мес после отмены ЗГТ

Показатель	На фоне ЗГТ	Через 3 мес после отмены ЗГТ	p
ФСГ, МЕ/л	1,1±1,68	5,21±2,39	<0,001
ЛГ, МЕ/л	0,28±0,55	2,08±1,94	<0,001
Эстрадиол, пмоль/л	124,03±84,62	60,53±36,11	0,108

Учитывая, что гормонотерапия назначалась с целью профилактики потери костной ткани, была проведена оценка низкой МПК у пациенток с ФГА в зависимости от приема ЗГТ или КОК. Как видно на рисунке 23 низкая МПК наблюдалась у 20% (8/40) без гормонотерапии в анамнезе, у 21,7% (5/23) больных, получавших КОК, и у 15% (3/20) больных на фоне ЗГТ и КОК. Частота низкой МПК у пациенток, получавших ЗГТ составила лишь 8% (4/50) и была в 1,8 – 2,7 раз меньше в сравнении с больными без гормонотерапии или при приеме КОК ($p=0,05$). У пациенток с низкой МПК средняя длительность приема гормонотерапии составила $7,36\pm 7,81$ мес и достоверно отличалась от длительности приема гормонотерапии у пациенток с нормальной МПК – $14,5 \pm 12,9$ мес ($p=0,014$)

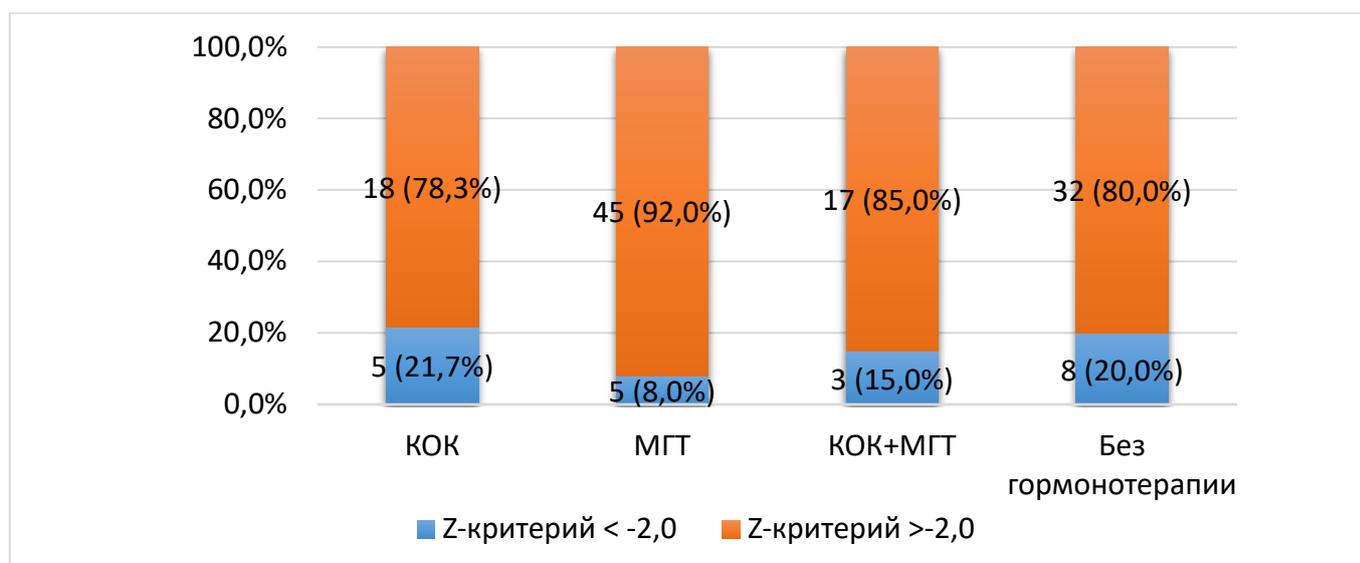


Рисунок 23. Частота низкой МПК у пациенток с ФГА с учетом ранее проведенной гормонотерапии

4.2 Терапия непрямыми индукторами овуляции

Согласно дизайну исследования 84 (63,15%) пациенткам с ФГА оценивались функциональные резервы ГГЯ системы путем применения кломифен-цитрата согласно следующему протоколу:

1. После индукции ЗМПР (прогестагены в течение 10 дней) КЦ в дозе 50 мг/сут назначали с 3 по 7 день цикла, в дозе 100 мг/сут – с 8 по 12 день цикла. При отрицательной пробе с прогестагенами КЦ назначали в любой день. На 12-14 день цикла исследовали уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола, на 20-22 день цикла проводили УЗИ органов малого таза для оценки толщины эндометрия, признаков произошедшей овуляции и состояния фолликулярного аппарата яичников. При появлении менструации в ответ на 1-ый цикл КЦ, в течение 2 последующих циклов КЦ назначали по 100 мг/сут в течение 5 дней (с 3 по 7 день цикла) с УЗИ мониторингом состояния яичников и эндометрия. При отсутствии менструации на 35 день цикла – проводили индукцию ЗМПР путем 10-дневного назначения прогестагенов. Ответ на КЦ расценивали как полный в случае появления менструаций на фоне 3-х циклов КЦ и их сохранения после его отмены, как частичный ответ при появлении менструаций на фоне КЦ и их отсутствии после завершения терапии. При отсутствии менструаций на фоне 2-х последовательных циклов приема КЦ ответ на КЦ расценивали как отрицательный.

По результатам гормонального обследования нормогонадотропная аменорея диагностирована у 19 (22,6%) больных, гипогонадотропная, характеризующаяся низкими показателями ЛГ (≤ 3 МЕ/л) или ФСГ (≤ 3 МЕ/л) – у 77,4% (65/84). Средние уровни ЛГ, ФСГ и E2 у женщин с ФГА составили $2,37 \pm 2,1$ МЕ/л, $5,04 \pm 2,26$ МЕ/л, и $77,5 \pm 87,1$ нмоль/л, соответственно).

Перед назначением КЦ всем пациенткам проводили пробу с прогестагенами для оценки эстрогенной насыщенности и индукции ЗМПР. Положительный ответ был отмечен у 59,5% (50/84) больных. Алгоритм терапии КЦ при ФГА схематично представлен на рисунке 24.

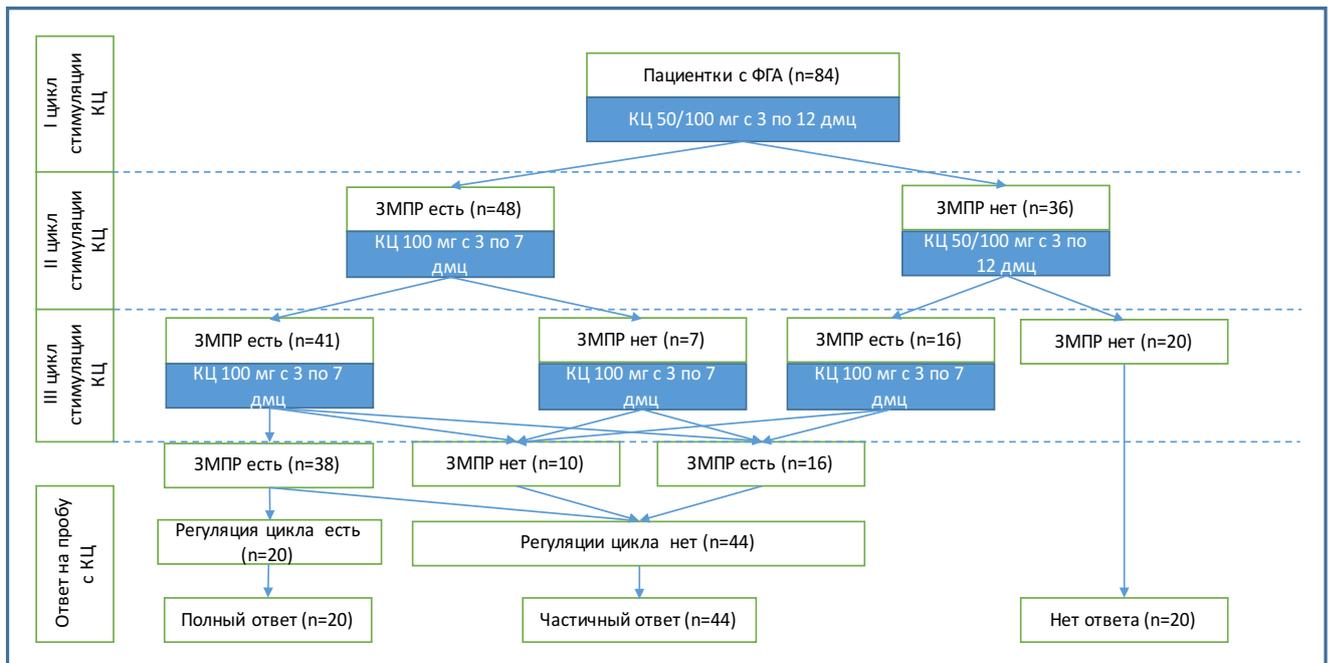


Рисунок 24. Алгоритм терапии КЦ пациенткам с ФГА

В зависимости от характера ответа на пробу ретроспективно все пациентки были разделены на 3 группы:

1. С отсутствием ответа на КЦ (n=20, 23,8%);
2. С частичным ответом на КЦ (n=44, 52,4%);
3. С полным ответом на КЦ (n=20, 23,8%).

Отсутствие менструаций после 1 цикла КЦ отмечено у 36 (43%) больных, для них были характерны более низкие уровни ЛГ без различий в уровнях ФСГ. В группах с частичным и полным ответом на КЦ отмечено 4-кратное увеличение уровня эстрадиола на 12-14 день цикла в сравнении с группой не ответивших на терапию (таблица 1) ($p < 0,05$). В группе с полным ответом частота овуляции составила 50%(10/20), а в группе с частичным ответом – 31,8%(14/44). Среднее значение М-Эхо на 20-22 день цикла было достоверно больше в группе с частичным и полным ответом на терапию. На фоне 1 цикла стимуляции фолликулярные кисты (диаметр от 30 до 50 мм) были выявлены у 20 % (4/20) пациенток с отсутствием ответа, у 29,5% (13/44) – с частичным ответом и у 25% (5/20) – с полным ответом на терапию. Второй цикл стимуляции КЦ начинали после самостоятельного регресса фолликулярных кист яичников.

Как видно из данных таблицы 34, перед назначением 2 курса КЦ более высокие уровни ЛГ и ФСГ на 2-3 день цикла были отмечены у пациенток с полным ответом, хотя средние уровни этих гормонов перед 1-ым и 2-ым курсами КЦ, а также на 12-14 день в двух циклах КЦ существенно не различались. При этом в группе с полным ответом частота овуляции на 2 цикле КЦ была выше, чем с частичным (35 и 25%). Частота развития функциональных кист яичников у пациенток с отсутствием ответа составила 20% (4/20), с частичным ответом – 13,6% (6/44), с полным ответом – 5% (1/20). Значения М-Эхо были аналогичными значениям, полученным на фоне 1 цикла стимуляции ($p>0,05$).

Поскольку отрицательный ответ на КЦ расценивался как отсутствие менструаций на фоне 2-х последовательных циклов терапии, сравнение клинико-лабораторных параметров на фоне 3-го цикла проводилось между пациентками с частичным и полным ответом на терапию.

Исходные уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола перед 3-м циклом терапии не отличались от гормональных параметров перед предыдущими циклами, не было выявлено также достоверных различий в уровнях гонадотропинов и эстрадиола между группами на 12-14 день цикла ($p>0,05$). Тем не менее, частота овуляции при полном ответе была в 2 раза выше, чем при частичном ответе (40% и 27,3% соответственно, $p<0,05$). Частота функциональных кист в яичниках не различалась ($p>0,05$) и составила 11,3% в группе с частичным ответом и 10% – с полным.

Таблица 34. Результаты инструментально-лабораторного обследования на фоне терапии кломифен цитратом у пациенток с ФГА

Ответ на терапию	1 цикл стимуляции							
	Исходно			12-14 день			М-ЭХО на 20-22 дмц	Менструация после 1 цикла стимуляции
	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол		
Отсутствие (n=20)	3,9±2,5	1,2±1,4	51,8±28,7	5,2±2,8	5,1±4,1	475±534	4,1±1,8	0
Частичный (n=44)	5,4±2,4	2,8±2,3	67,4±43,8	4,9±2,1	8,4±5,9	1968±1983	8,8±3,5	63,6% (28/44)
Полный (n=20)	5,2±2,4	2,5±2,3	125,4±159,4	5,85±3,4	10,2±6,1	2051±1981	8,9±2,4	100% (20/20)
p	*	* ^			* ^	* ^	* ^	

Ответ на терапию	2 цикл стимуляции							М-ЭХО на 20-22 дмц	Менструация после 2 цикла стимуляции
	2-3 день цикла			12-14 день					
	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол			
Отсутствие (n=20)	3,3±1,8	1,0±0,6	64,8±37,8	3,9±2,3	5,4±4,2	1136±2431	4,5±1,8	0	
Частичный (n=44)	2,3±2,1	2,0±2,9	98±85	6,5±8,3	7,2±4,1	905±1644	8,3±2,7	65,9% (29/44)	
Полный (n=20)	4,0±1,8	2,9±1,9	90±80	4,7±1,6	5,9±3,8	468±427	8,4±2,1	100% (44/44)	
p	#	^ #					* ^		

Ответ на терапию	3 цикл стимуляции							М-ЭХО на 20-22 дмц	Менструация после 3 цикла стимуляции
	2-3 день цикла			12-14 день					
	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол			
Частичный (n=44)	2,8±2,3	2,9±3,2	67±62	4,8±1,7	6,6±3,8	327±305	8,1±1,9	61,4% (27/44)	
Полный (n=20)	3,6±1,9	2,6±2,1	88±64,5	4,0±1,5	6,0±2,1	380±835	8,5±2,0	100% (20/20)	
p	#								

Примечание: *- достоверные различия между пациентками с отсутствием ответа и частичным ответом; ^ – достоверные различия между пациентками с отсутствием ответа и полным ответом; # – достоверные различия между пациентками с частичным и полным ответом. (p<0,05)

С целью выявления факторов, играющих роль в ответе на терапию КЦ был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей по группам. Установлено, что при отрицательном ответе на пробу с прогестагенами (n=34) отсутствие ответа на КЦ наблюдалось в 32,4% (11/34) случаев, частичный ответ – в 50% (17/34), полный – лишь в 17,6% (6/34). При положительной пробе с прогестагенами (n=50) полный ответ на пробу с КЦ отмечен у 28% (14/50) больных, частичный – у 68% (34/50), отсутствие ответа – лишь у 4% (2/50).

Пациентки с отсутствием ответа на КЦ характеризовались более низкими исходными значениями гонадотропинов и эстрадиола. Доля пациенток с гипогонадотропной формой ФГА при отсутствии ответа на КЦ составила 95%, в то время, как при частичном ответе – 77%, при полном – 60%. Гипоэстрогения (Е2 менее 100 нмоль/л) была характерна для 95% больных с отсутствием ответа на

пробу с КЦ, для 79,5% - с частичным ответом и для 65% - с полным, хотя статистических различий между группами по средним значениям эстрадиола не выявлено ($p>0,05$). Частота гипогонадотропного состояния и гипоэстрогении перед проведением каждого цикла стимуляции представлена в таблице 35.

Таблица 35. Частота представленности гипогонадотропного состояния и гипоэстрогении при частичном и полном ответе на КЦ

Доля	Цикл стимуляции	Отсутствие ответа	Частичный ответ	Полный ответ
Гипогонадотропное состояние, %	I	95% (19/20)	68% (30/44)	60% (12/20)
	II	95% (19/20)	77% (34/44)	45% (9/20)
	III	-	57% (25/44)	40% (8/20)
Гипоэстрогения, %	I	95% (19/20)	79,5% (35/44)	65% (13/20)
	II	95% (19/20)	61% (27/44)	50% (10/20)
	III	-	75% (33/44)	50% (10/20)

Полный ответ на КЦ встречался в 2 раза чаще при нормогонадотропной ФГА (36,8%(7/19)) чем при гипогонадотропной (20% (13/65)). Вместе с тем не удалось выявить зависимости между характером ответа на КЦ и клинико-анамнестическими данными (возраст менархе, длительность аменореи, провоцирующий фактор) ($p>0,05$).

Использование метода множественной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда позволило разработать прогностическую модель по оценке предикции восстановления ритма менструаций у пациенток с ФГА при терапии КЦ.

Формула прогностической модели:

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

Согласно проведенному ROC-анализу, площадь под кривой составила AUC=0,708, что указывает на «хорошее» качество модели. Пороговая точка отсечки (cutoff) составила 0,52 при уровне чувствительности 64% и специфичности 71% (рисунок 22). К наиболее значимым предикторам полного ответа на терапию КЦ относились уровни ЛГ>2,71 МЕ/л, эстрадиола>106,5 нмоль/л, ЛГ/ФСГ>0,88, ИМТ>20,6 кг/м².

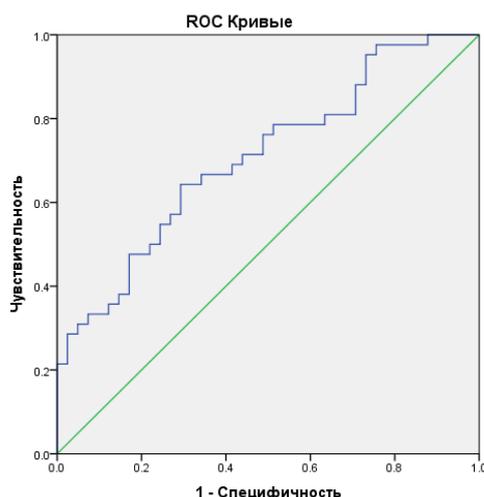


Рисунок 25. ROC-анализ, оценка диагностической значимости прогностической модели по оценке предикции восстановления ритма менструаций у пациенток с ФГА на фоне приема КЦ

4.3 Модификация образа жизни

В ходе дальнейшего исследования был проведен анализ частоты восстановления менструального цикла у пациенток без проведения пробы с КЦ.

Как видно на рисунке 26 тем пациенткам, которым не проводилась проба с КЦ ($n=49$), а также тем больным, у кого ответ на пробу был отрицательным ($n=20$) или частичным ($n=44$), проводилась немедикаментозная терапия, включающая рекомендации по изменению образа жизни, питания, снижению физических нагрузок. После ознакомления с результатами компьютерной оценки адекватности питания с пациентками проводилась беседа, в ходе которой они получали подробные индивидуальные рекомендации по изменению рациона питания для коррекции выявленных нарушений. Также в качестве пособия каждая получала вариант сбалансированного недельного меню и список необходимых продуктов. В случаях выявления недостаточного потребления витаминов и макро- или микроэлементов назначался их прием в рекомендуемых дозах. Пациентки вели дневник питания, где фиксировали рекомендованные изменения в рационе.

Через месяц проводилась контрольная встреча, в ходе которой проверялся дневник питания, проводилась беседа с пациенткой о необходимости и в

дальнейшем придерживаться и в дальнейшем скорректированного рациона питания. Из всех пациенток на фоне немедикаментозной терапии (n=113) самостоятельное восстановление ритма менструаций было отмечено у 39 больных, отсутствие восстановления ритма менструаций – у 74 больных.

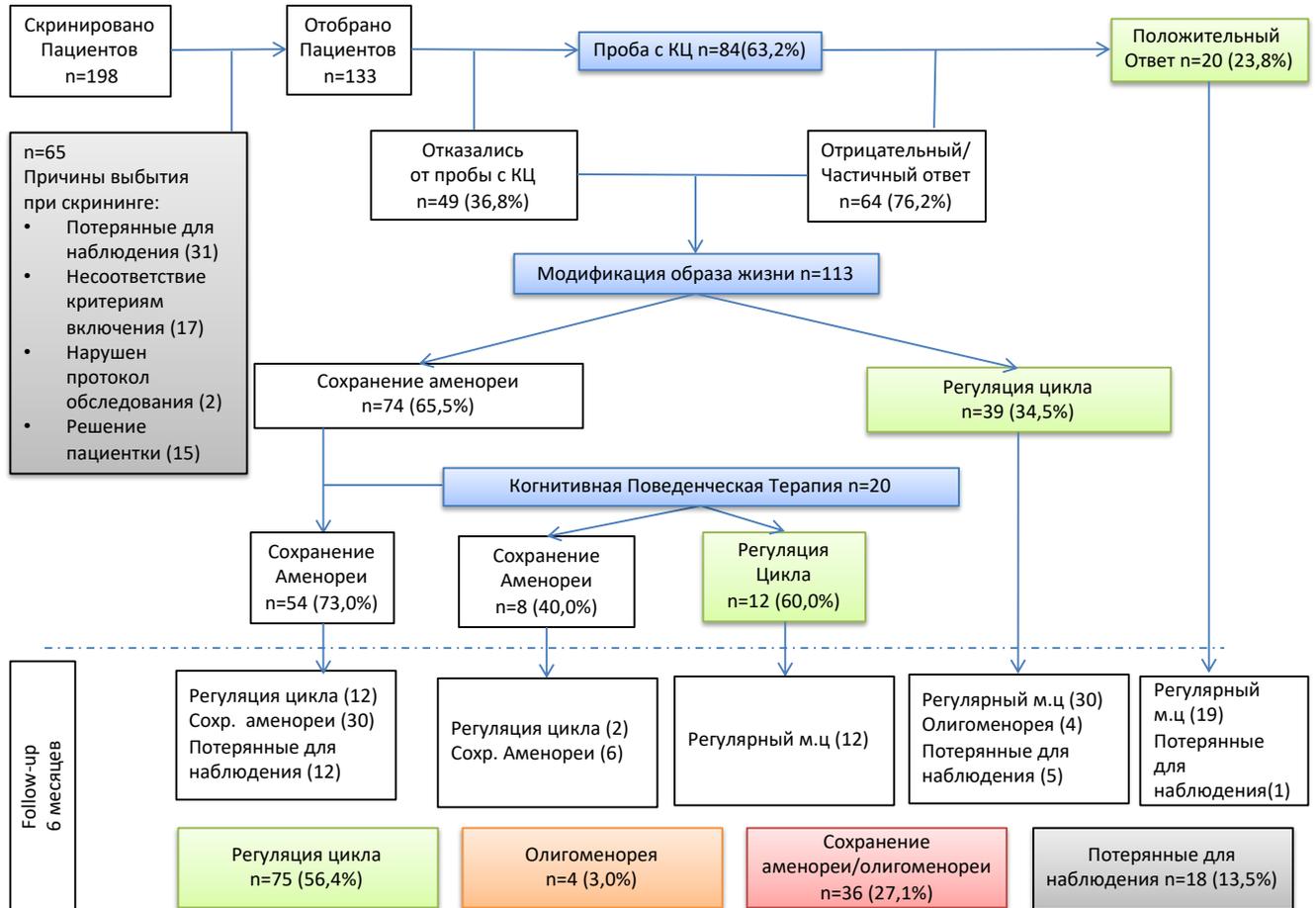


Рисунок 26. Схема ведения пациенток с ФГА

На следующем этапе пациенткам с сохраняющейся ФГА была предложена КПТ, которая проводилась психиатром и включала проведение мероприятия по психической коррекции аномальных поведенческих паттернов и установок, при необходимости назначалась психофармакотерапия по показаниям. Восстановление ритма менструаций на фоне проводимой КПТ среди больных, давших согласие на ее проведение, было отмечено у 60% (12/20) больных. Дальнейшее наблюдение в течение 6 месяцев, соответствующее периоду follow-up, выявило восстановление ритма менструаций у 56,4% (75/133) больных с ФГА.

Восстановление ритма менструаций на фоне проведения терапии КЦ в течение 3-х месяцев отмечено у 23,8% (20/84) пациенток, на фоне модификации образа жизни без КПТ (в течение 6 мес) – у 34,5% (39/113), на фоне КПТ (в течение 1 года) у 60,0% (12/20) больных с ФГА. Эффективность представленных терапевтических подходов к лечению пациенток с ФГА представлена на рисунке 27.

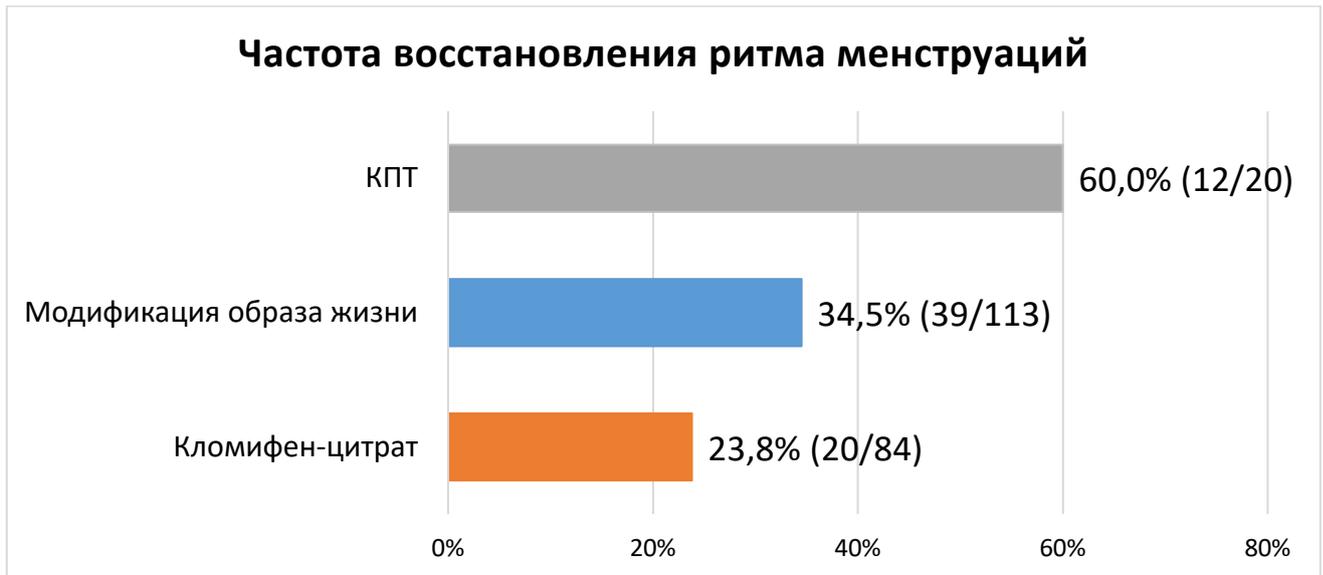


Рисунок 27. Эффективность терапевтических подходов к лечению пациенток с ФГА

В ходе дальнейшего исследования была проведена оценка вероятности восстановления ритма менструаций в зависимости от исходного уровня киспептина в сыворотке крови. Было выявлено, что при концентрации киспептина в сыворотке крови менее 100 пг/мл восстановление ритма менструации было отмечено у 43,5% (20/46) больных. При увеличении сывороточных концентраций киспептина отмечалось увеличение частоты восстановления ритма менструаций. Так при уровне киспептина в пределах 100-150 пг/мл 52,5% (31/59) больных с ФГА восстановили ритм менструации, а при уровне выше 150 пг/мл – 71,4% (20/28) больных (рисунок 28).

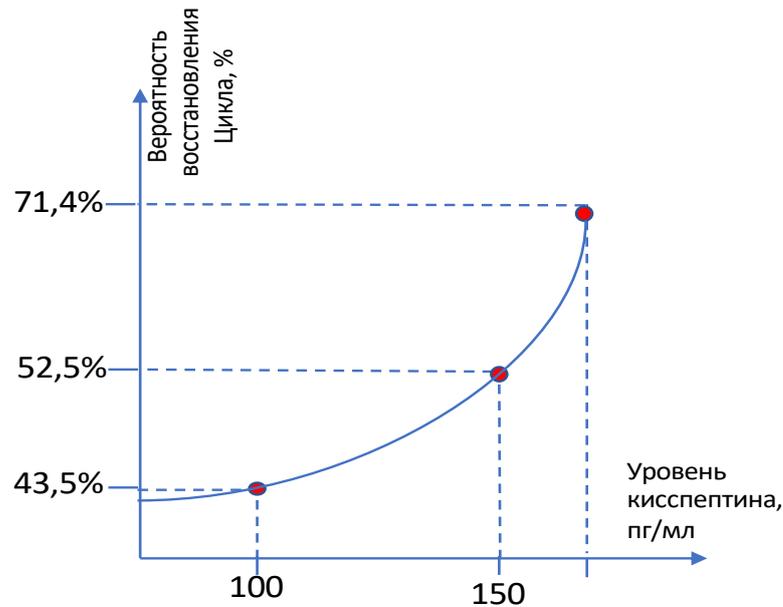


Рисунок 28. Оценка вероятности восстановления ритма менструаций в зависимости от уровня ксипептина в сыворотке крови

Анализ антропометрических данных на фоне ФГА и после восстановления ритма менструаций показал, что восстановление ритма менструаций ассоциировано с концентрациями ЛГ ($p=0,03$) и лептина ($p=0,028$). Не было выявлено достоверных отличий между такими показателями, как масса тела, ИМТ, ФСГ, эстрадиол и содержание жировой ткани (total body fat,%) (таблица 36). При отсутствии динамики по средним значениям ИМТ его увеличение более чем на 5% отмечено у 1/3 (27,8%) больных. 63,3% больных отметили изменение характера питания в сторону увеличения калорийности рациона, в то время как 16,7% пациенток продолжали придерживаться ограничительного типа питания, у оставшихся 20% – характер питания не изменился.

Таблица 36. Характеристика антропометрических данных, гормонального профиля и содержания жировой ткани у пациенток с ФГА после восстановления ритма менструаций

Показатель	На фоне ФГА	На фоне восстановления	p
ФСГ, МЕ/л	5,05±2,24	4,19±1,88	0,083
ЛГ, МЕ/л	2,39 ± 2,24	4,17±2,19	0,003
Эстрадиол, пмоль/л	75,12±56,35	85,09±55,24	0,493
Лептин, нг/мл	3,34±2,78	5,34±4,37	0,028
Масса тела, кг	55,13±7,45	56,01±4,63	0,065
ИМТ, кг/м ²	20,02±2,48	20,52±1,54	0,093
Содержание жировой ткани, %	25,27±7,15	27,13±4,0	0,065

Необходимо отметить, что после восстановления ритма менструаций уровни половых гормонов сильно варьировали. Так диапазон значений для концентрации ЛГ составил 0,09 МЕ/л – 9,6 МЕ/л, для ФСГ – 0,84 – 9,8 МЕ/л, для эстрадиола – менее 37 – 275 пмоль/л. Доля пациенток с гипогонадотропным состоянием составила 20,4%. Концентрация лептина ниже порогового значения (4,6 нг/мл) была выявлена у 21,12% больных.

Обращает на себя внимание, что для 95,0% больных восстановление ритма менструаций было ассоциировано с исчезновением стрессового фактора, предшествовавшего развитию ФГА. Оценка динамики показателей ОРПП показала, что у пациенток с восстановленным ритмом менструаций была отмечена положительная динамика по таким шкалам, как «стремление похудеть» ($p=0,0028$), «неэффективность» ($p=0,042$), «склонность к фиксации на interoцептивных ощущениях» ($p=0,038$), «страх взросления» ($p=0,05$), «аскетизм» ($p=0,026$). По результатам анкетирования основные показатели психического статуса на момент восстановления были схожи с таковыми у женщин группы контроля. Результаты опросника EDI-2 после восстановления ритма менструаций представлены в таблице 37.

Таблица 37. Сравнение результатов опросника EDI-2 у пациенток с ФГА до и после восстановления ритма менструаций

Шкала опросника EDI-2	На фоне ФГА	На фоне восстановления	p
Стремление похудеть	7,4±6,0	2,1±2,7	0,028
Булимия	3,5±5,3	0,3±0,5	0,102
Неудовлетворенность телом	6,0±5,8	2,3±2,4	0,144
Неэффективность	5,7±3,7	3,8±1,9	0,042
Перфекционизм	5,6±3,8	7,8±3,8	0,214
Межличностное недоверие	3,1±3,5	2,0±4,12	0,269
Интерорецепция	4,4±4,8	1,1±1,7	0,068
Страх взросления	4,2±3,8	1,1±1,5	0,05
Аскетизм	6,2±4,4	4,4±2,9	0,026
Контроль импульсов	4,2±4,6	2,8±2,3	0,921
Социальная небезопасность	3,7±3,7	2,6±2,5	0,345

Заключение

1. В ходе проведенного исследования было выявлено, что прием ЗГТ не всегда приводит к восстановлению ритма менструации. Более того, ЗГТ оказывает супрессивное влияние на секрецию гонадотропинов, при этом не приводя к достоверному увеличению уровней эстрадиола. Это ставит под сомнение целесообразность назначения ЗГТ для пациенток с ФГА для восстановления ритма менструаций.
2. Тем не менее, было показано протективное влияние ЗГТ в отношении профилактики низкой МПК. Так у пациенток, получавших ЗГТ, частота низкой МПК оказалась в 2,4 раза меньше по сравнению с теми, у кого ЗГТ не проводилась.
3. Терапия КЦ в режиме «down-step» может способствовать сенсбилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, появлению менструаций у 76,2% больных и последующему их сохранению у каждой третьей из них. При этом наибольшее прогностическое значение в восстановлении ритма менструаций играют уровни ЛГ и эстрадиола.
4. С другой стороны, восстановление ритма менструаций происходит и при модификации образа жизни – примерно у половины пациенток. Наибольшую

эффективность при этом показала когнитивная поведенческая терапия, позволяющая нормализовать ритм менструаций у 60% больных с ФГА.

5. Было выявлено, что восстановление ритма менструаций ассоциировано с исходными концентрациями кинспептина. Содержание кинспептина в сыворотке крови свыше 150 пг/мл было ассоциировано с восстановлением ритма менструаций у 71% больных с ФГА.
6. Достоверно показано, что восстановление ритма менструаций сопровождалось улучшением психического профиля по данным опросника EDI-2. Это указывает, что в восстановлении ритма менструаций у пациенток с ФГА важную роль играют поведенческие факторы.
7. Тем не менее, необходимо отметить, что даже после восстановления регулярного ритма менструаций 38% пациенток имели гипогонадотропное состояние, а уровень гиполептинемия выявлялась у каждой 5 больной. Это указывает на существование более сложных механизмов регуляции ГГЯ оси.

Глава 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕТОК С ФГА

Полученные в ходе исследования данные показали выраженную вариабельность клинико-anamнестических данных и параметров эндокринно-метаболического статуса, а также различия в терапевтической эффективности различных методов лечения среди пациенток с ФГА, вошедших в исследование. Это позволяет предположить возможный вклад наследственных (молекулярно-генетических) факторов, как в развитие ФГА, так и в формирование различных вариантов эндокринно-метаболического профиля. В связи с этим, отмеченная значительная разнородность пациентов по эндокринно-метаболическому статусу в сочетании с невозможностью полноценного объяснения вариантов ФГА на основании клинико-anamнестических данных наталкивают на мысль, что больные с ФГА могут различаться по молекулярно-генетическим факторам.

В рамках исследования было решено провести анализ последовательности регуляторных областей генов *FSHB*, *KISR*, *LHCG*, *ESR*, *LHB*, *CGA*, *LEP*, *LEPR*, *FSHR*, *KISS* как наиболее вероятных кандидатов на регуляторные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы при ФГА у пациенток с наиболее выраженным эндокринно-метаболическими нарушениями, используя технологию NGS (next-generation sequencing — высокопроизводительного секвенирования) в варианте таргетного секвенирования ампликонов.

С этой целью было отобрано 24 пациентки с наиболее значимыми снижениями уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола, кистептина и лептина.

Клинико-anamнестическая характеристика и эндокринно-метаболический статус пациенток представлен в таблицах 38 и 39.

Таблица 38. Клинико-anamнестические данные пациенток с ФГА

Показатель	Пациентки с ФГА n=24
Возраст, лет	25,8 ± 5,16
Масса тела, кг	55,03 ± 6,86
Рост, м	1,65 ± 0,04
ИМТ, кг/м ²	20,26 ± 2,94
Возраст менархе, лет	13,16 ± 1,43
Возраст возникновения аменореи, лет	19,02 ± 7,8
Длительность аменореи, годы	3,6 ± 3,4
Исходная масса тела, кг	59,8 ± 9,4
Конечная масса тела, кг	47,7 ± 3,96
Время снижения массы тела, мес	10,60 ± 10,2
Скорость потери массы тела, кг/мес	1,73 ± 1,23
Скорость потери массы тела, % в мес	2,79 ± 1,82
Процент потерянной массы тела, %	18,8 ± 10,6

Дефицит ИМТ менее 18,5 кг/м² был характерен для 29,2% (7/24) больных, нормальный ИМТ соответственно – для 70,8% (17/24) больных.

Таблица 39. Результаты гормонального и нейромедиаторного обследования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

Показатель	Референсный интервал	Пациентки с ФГА (n=24)
ФСГ, МЕ/л	3,0-15	3,4 ± 2,35
ЛГ, МЕ/л	3,0-21	0,93 ± 0,87
Эстрадиол, пмоль/л	>150	66,9 ± 46,8
АМГ, нг/мл	>1	5,99 ± 4,47
Пролактин, мМЕ/л	109-557	212,2 ± 163,6
ТТГ, мЕд/л	0,4-4,0	1,39 ± 0,67
Т4 свободный, пмоль/л	9,00 – 19,05	9,09 ± 4,07
Кортизол, нмоль/л	79-477,8	388,1 ± 130,2
Тестостерон общий, нмоль/л	1,0 – 2,5	0,99 ± 0,48
ПССГ, нмоль/л	18,0 – 144,0	62,9 ± 19,1
Индекс свободного тестостерона, %	0,8 – 0,3	1,15 ± 1,03
Лептин, нг/мл	1,1 – 17,1	2,74 ± 2,44
Серотонин, нг/мл	50-220	81,2 ± 72,3
Адреналин, пг/мл	<110	53,14 ± 27,8
Норадреналин, пг/мл	70-750	335 ± 198
Дофамин, пг/мл	<87	40,5 ± 21,7

В исследуемой группе пациенток с ФГА нормогонадотропная форма аменореи не встречалась, что было предусмотрено характером выборки. Снижение уровня ЛГ при нормальном уровне ФСГ было отмечено у 13 (54,2%) пациенток, а одновременное снижение уровней ФСГ и ЛГ – у 11 (45,8%) больных. Снижение уровня киспептина в сыворотке крови менее 100 пг/мл было отмечено у 20 (83,33%) больных, у 4 (16,7%) больных уровень киспептина находился в пределах 100-150 пг/мл. Гипоэстрогения была характерна для 23 (95,8%) больных, гиполептинемия – для 22 (91,7%) больных, гипопролактинемия – для 9 (37,5%) больных, гиперкортизолемиа – для 7 (29,2%), снижение уровня серотонина – для 8 (33,3%). Высокие значения АМГ были выявлены у 12 (50%) больных.

Содержание жировой ткани менее 20% было характерно для 8 (33,3%) больных, 20-30% – для 12 (50%) больных, более 30% – для 4 (16,7%) больных с ФГА. Снижение МПК ниже ожидаемой возрастной нормы менее -2,0 по Z-критерию отмечалось у 2 (8,3%) больных (таблица 40).

Таблица 40. Результаты инструментального обследования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

Показатель	Пациентки с ФГА n=24
Объем матки, см ³	17,6 ± 6,4
Объем правого яичника,	7,43 ± 5,57
Объем левого яичника,	7,52 ± 5,84
Содержание жировой ткани, %	23,55 ± 8,85
Z-критерий поясничного отдела позвоночника	- 0,64 ± 1,02
Z-критерий шейки бедра	-0,32 ± 1,1

Психиатрическое консультирование и обследование прошли 19 (79,2%) больных с ФГА, среди которых РПП были выявлены у 5 (26,3%) женщин, РБС – у 3 (15,8%), депрессия – у 4 (21,1%), ГТР – у 5 (26,3%), отсутствие психической патологии – у 2 (10,5%) женщин.

Восстановление ритма менструаций за период наблюдения было отмечено у 10 (41,7%) женщин. Терапия КЦ при этом проводилась 18 (75%) больным. В

зависимости от характера ответа на терапию КЦ больных разделились на 3 группы:

1. Отсутствие ответа – 7 (29,2%) больных
2. Частичный ответ – 8 (33,3%) больных
3. Полный ответ – 3 (12,5%) больных

После предварительной обработки данных всем пациенткам выбранной группы проводили генотипирование для регионов протяжённостью около 800 пар нуклеотидов, прилегающих к участкам начала транскрипции перечисленных генов с 5' стороны. Выбор регионов секвенирования определялся, исходя из, с одной стороны, данных о среднем размере богатых регуляторными последовательностями промоторных областей в геноме человека и, с другой стороны, технологических возможностей по секвенированию и биоинформатическому анализу. В результате генотипирования были выявлены полиморфные локусы, аллельный статус которых различался в исследуемой группе по сравнению с популяционной нормой (таблица 41).

Таблица 41. Локусы, частоты которых отличаются от средних по популяции

Ген	Локус	Позиция в геноме (GRCh38.p12)	Частота минорного аллеля в популяции	Частота минорного аллеля в основной группе	p-value
LEPR	rs1327118	65419886	0,558	0,364	0,018*
KISS	rs3924587	204196426	0,106	0,161	0,107
KISS	rs72749747	204196560	0,033	0,074	0,144
KISS	rs56095702	204196853	0,068	0,091	0,286
KISS	rs3924586	204196915	0,342	0,500	0,102
KISS	rs3924585	204196954	0,098	0,150	0,206
LHCGR	rs12994872	48756083	0,070	0,095	0,225
FSHR	rs7562879	48756256	0,002	0,167	0,011*
LHCGR	rs78295966	48756453	0,017	0,058	0,103
LHCGR	rs7563126	48756494	0,089	0,063	0,226
FSHR	rs1394205	49154446	0,289	0,326	0,130
CGA	rs2242602	87095492	0,260	0,353	0,088
CGA	rs9344675	87095567	0,208	0,265	0,135
CGA	rs2031365	87095874	0,306	0,429	0,079
FSHB	rs10835638	30230805	0,091	0,289	0,004**

FSHB	б/н	30230874	0,021	0,000	0,826
FSHB	rs987316119	30230907	0,003	0,016	0,390
ESR2	rs941697	64338973	0,085	0,031	0,235
ESR2	rs186918491	64338978	0,015	0,029	0,382
ESR2	rs944052	64339114	0,157	0,308	0,043*
KISS1R	rs184749	916737	0,647	0,571	0,139
LHB	rs2387589	49017058	0,523	0,500	0,381
LHB	rs3752210	49017115	0,183	0,071	0,097
LHB	rs575342587	49017193	0,186	0,167	0,412
LHB	б/н	49017198	0,321	0,472	0,043*
LHB	б/н	49017199	0,108	0,000	0,178
LHB	rs1960072	49017245	0,411	0,605	0,019*
LHB	rs2387590	49017319	0,462	0,317	0,027*
LHB	rs3752213	49017349	0,356	0,414	0,098
LHB	rs3752214	49017355	0,609	0,397	0,006**
LHB	rs113572723	49017357	0,098	0,097	0,215
LHB	rs3795046	49017570	0,072	0,500	0,010*
LHB	rs3795047	49017571	0,068	0,250	0,224
LHB	rs3795048	49017585	0,064	0,167	0,293
LHB	rs3795049	49017587	0,066	0,167	0,293
LHB	rs3795050	49017606	0,066	0,167	0,293
LHB	rs3795051	49017633	0,069	0,000	0,885
LHB	rs3795052	49017757	0,067	0,100	0,375

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$

Полученные данные, несмотря на ограниченность выборки, демонстрируют генетические отличия вошедших в исследование пациенток от картины по популяции в среднем.

Анализ взаимосвязи клинико-anamнестических данных пациентов с их генотипом показал, что имеется достаточно выраженное влияние генотипа на ответ пациенток рассмотренной группы на пробу с кломифен-цитратом (таблица 42).

Таблица 42. Взаимосвязь генотипа и Локусы с различающимися в группах частотами

локус	генотип	нет ответа		есть ответ		алле ль	нет ответа		есть ответ		OR	CI		аутосомно- рецессивн ая модель по аллелю
		n	%	n	%		n	%	n	%				
rs1327118	C/C	0	0,0%	2	18,2%	C	3	0,21	9	0,41	2,54	0,55	11,77	
	C/G	3	42,9%	5	45,5%							p=	0,2267649	
	G/G	4	57,1%	4	36,4%	G	11	0,79	13	0,59	0,39	0,08	1,83	0,3870937
rs3924587	C/C	4	57,1%	9	81,8%	C	11	0,79	19	0,86	1,73	0,30	10,08	0,2545237
	C/T	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,5408179	
	T/T	0	0,0%	1	9,1%	T	3	0,21	3	0,14	0,58	0,10	3,38	
rs72749747	C/C	7	100,0%	10	90,9%	C	14	1,00	21	0,95	-	-	-	
	C/T	0	0,0%	1	9,1%							p=		
	t/t	0	0,0%	0	0,0%	t	0	-	1	0,05				
rs56095702	A/A	3	50,0%	9	90,0%	A	9	0,75	19	0,95	6,33	0,58	69,69	0,0736383
	A/G	3	50,0%	1	10,0%							p=	0,09769	
	g/g	0	0,0%	0	0,0%	g	3	0,25	1	0,05	0,16	0,01	1,74	
rs3924586	C/C	2	33,3%	1	10,0%	C	7	0,58	7	0,35	0,38	0,09	1,67	0,2470038
	C/T	3	50,0%	5	50,0%							p=	0,1977034	
	T/T	1	16,7%	4	40,0%	T	5	0,42	13	0,65	2,60	0,60	11,31	0,3296422
rs3924585	a/a	0	0,0%	0	0,0%	a	3	0,25	1	0,05	0,16	0,01	1,74	
	A/G	3	50,0%	1	10,0%							p=	0,09769	
	G/G	3	50,0%	9	90,0%	G	9	0,75	19	0,95	6,33	0,58	69,69	0,0736383
rs12994872	g/g	0	0,0%	0	0,0%	g	2	0,14	1	0,05	0,29	0,02	3,49	
	G/T	2	28,6%	1	9,1%							p=	0,3026289	
	T/T	5	71,4%	10	90,9%	T	12	0,86	21	0,95	3,50	0,29	42,77	0,2796415
rs7562879	a/a	0	0,0%	0	0,0%	a	2	0,14	1	0,05	0,29	0,02	3,49	
	A/G	2	28,6%	1	9,1%							p=	0,3026289	
	G/G	5	71,4%	10	90,9%	G	12	0,86	21	0,95	3,50	0,29	42,77	0,2796415
rs78295966	C/C	7	100,0%	10	90,9%	C	14	1,00	21	0,95	-	-	-	
	C/G	0	0,0%	1	9,1%							p=		
	g/g	0	0,0%	0	0,0%	g	0	-	1	0,05				
rs7563126	a/a	0	0,0%	0	0,0%	a	2	0,14	1	0,05	0,29	0,02	3,49	
	A/G	2	28,6%	1	9,1%							p=	0,3026289	
	G/G	5	71,4%	10	90,9%	G	12	0,86	21	0,95	3,50	0,29	42,77	0,2796415
rs1394205	C/C	4	57,1%	8	72,7%	C	11	0,79	19	0,86	1,73	0,30	10,08	0,4941245
	C/T	3	42,9%	3	27,3%							p=	0,5408179	
	T/T	0	0,0%	0	0,0%	T	3	0,21	3	0,14	0,58	0,10	3,38	
rs2242602	A/A	6	85,7%	5	45,5%	A	13	0,93	15	0,68	0,16	0,02	1,52	0,0876222
	A/T	1	14,3%	5	45,5%							p=	0,0825527	
	T/T	0	0,0%	1	9,1%	T	1	0,07	7	0,32	6,07	0,66	56,03	
rs9344675	g/g	0	0,0%	0	0,0%	g	0	-	5	0,23	-	-	-	

rs11357272 3	C/C	3	42,9%	10	90,9%	C	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
	C/T	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	T/T	1	14,3%	0	0,0%	T	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	
rs3795046	G/G	3	42,9%	10	90,9%	G	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
	G/T	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	T/T	1	14,3%	0	0,0%	T	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	
rs3795047	A/A	3	42,9%	10	90,9%	A	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
	A/T	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	T/T	1	14,3%	0	0,0%	T	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	
rs3795048	A/A	3	42,9%	10	90,9%	A	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
	A/T	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	T/T	1	14,3%	0	0,0%	T	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	
rs3795049	A/A	3	42,9%	10	90,9%	A	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
	A/G	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	G/G	1	14,3%	0	0,0%	G	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	
rs3795050	A/A	3	42,9%	10	90,9%	A	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
	A/C	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	C/C	1	14,3%	0	0,0%	C	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	
rs3795051	A/A	1	14,3%	0	0,0%	A	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	
	A/G	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	G/G	3	42,9%	10	90,9%	G	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
rs3795052	A/A	3	42,9%	10	90,9%	A	9	0,64	21	0,95	11,67	1,19	114,59	0,0264942
	A/C	3	42,9%	1	9,1%							p=	0,0144328	
	C/C	1	14,3%	0	0,0%	C	5	0,36	1	0,05	0,09	0,01	0,84	

 - достоверность различий $p < 0,01$

 - достоверность различий $p < 0,05$

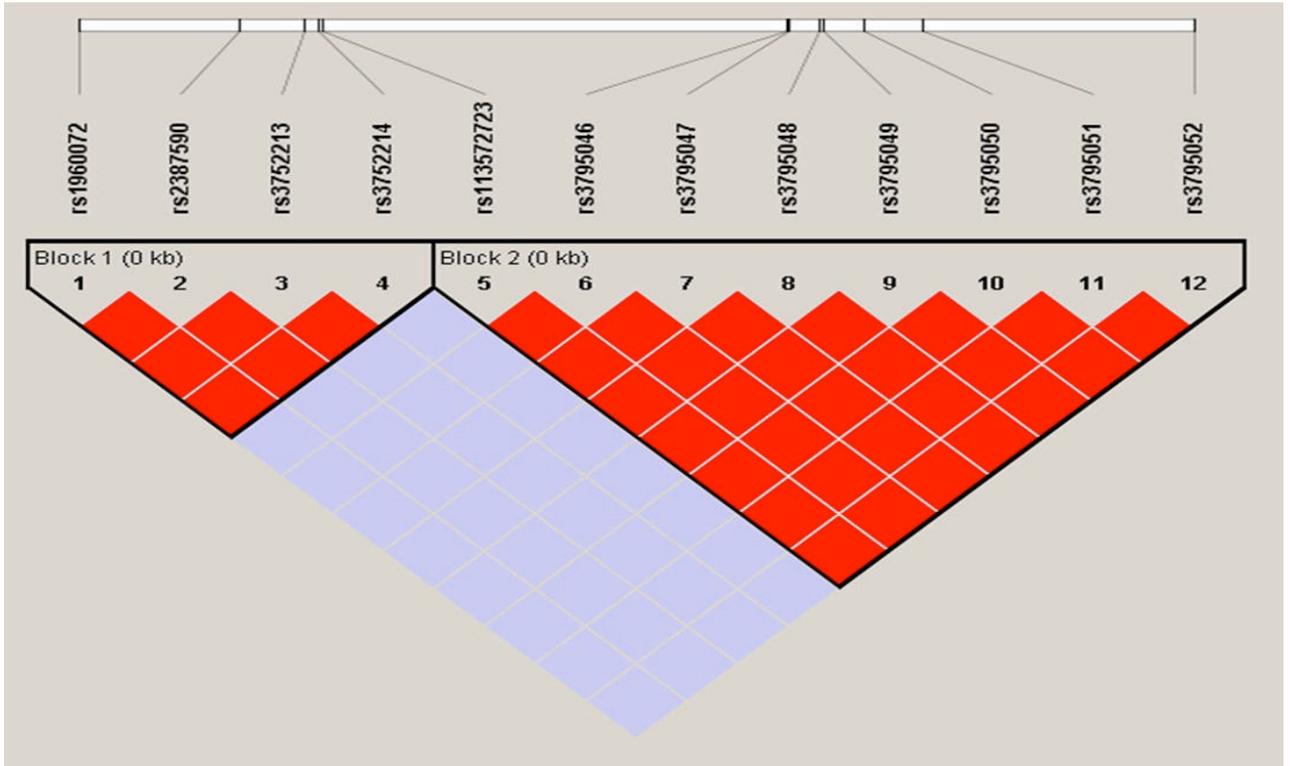
Как представлено в таблице, для трёх локусов — rs1960072, rs3752213, rs3752214 — выявлена статистически значимая ассоциация одного из аллелей с наличием или отсутствием ответа на терапию КЦ. Все три локуса расположены в регуляторной области гена бета-субъединицы лютеинизирующего гормона (LНВ). Еще для ряда локусов из этого же геномного региона показана менее значимая ассоциация.

В ходе дальнейшей работы была проведена проверка сцепленности выявленных локусов генов с помощью сервиса HaploView, предназначенного для анализа сцепления по геномным данным [145]. Результаты гаплотипирования на основании исходных данных секвенирования 24 пациенток представлены на рисунке 29.

Все полиморфные локусы, имеющие более или менее значимую ассоциацию с КЦ, образуют два блока сцепления (рисунок 29А). Распределение блоков и их гаплотипов между пациентками, давшими ответ на КЦ и пациентками, не давшими ответа, также определено (рисунок 29Б). Первый блок содержит 4 локуса, в том числе все 3, характеризующиеся высокой значимостью ассоциации, второй блок — 8 локусов (рисунок 29В). При этом второй блок существует в виде только двух гаплотипов, то есть аллельный статус любого из локусов, входящих в этот блок, однозначно определяет аллельные статусы всех остальных. В отличие от него, первый блок представлен тремя гаплотипами.

Получение сведений о генотипах пациенток позволило использовать их для уточнения математической модели прогнозирования ответа на пробу кломифенцитратом, построенной на основании клинико-анамнестических данных. Так как наиболее статистически значимые полиморфные локусы — rs1960072, rs3752213, rs3752214 — оказались жёстко сцеплены друг с другом (вплоть до совпадения величины р-критерия с точностью до пятого значащего знака, см. таблица 40) — то, очевидно, они не являются независимыми параметрами, и для построения модели достаточно учитывать только один из них; для расчёта был выбран локус rs3752213 C/G.

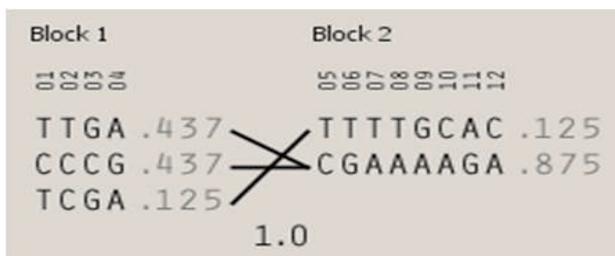
A



Б

Haplotype	Freq.	Case, Control Ratios	Chi Square	p value
Haplotype Associations				
Block 1				
TTGA	0.437	7.0 : 15.0, 9.0 : 7.0	2.268	0.132
CCCG	0.437	14.0 : 8.0, 2.0 : 14.0	9.937	0.0016
TCGA	0.125	1.0 : 21.0, 5.0 : 11.0	4.968	0.0258
Block 2				
CGAAAAGA	0.875	21.0 : 1.0, 11.0 : 5.0	4.968	0.0258
TTTTGCAC	0.125	1.0 : 21.0, 5.0 : 11.0	4.968	0.0258

В



Г

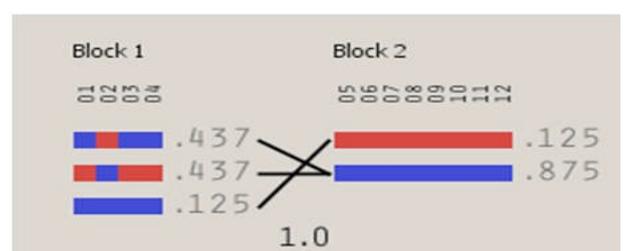


Рисунок 29. Гаплотипы промотора LNB

Моделирование показало, что в рассматриваемой когорте генетический фактор является единственным значимым предиктором ответа пациентки на кломифен-цитрат. Наличие аллеля С в генотипе является протективным фактором

— вероятность формирования ответа в таком случае составляет 90%, тогда как при отсутствии (гомозигота GG) — только 25%, причем полный ответ на применение КЦ у пациенток с генотипом GG не наблюдается. (рисунок 30).

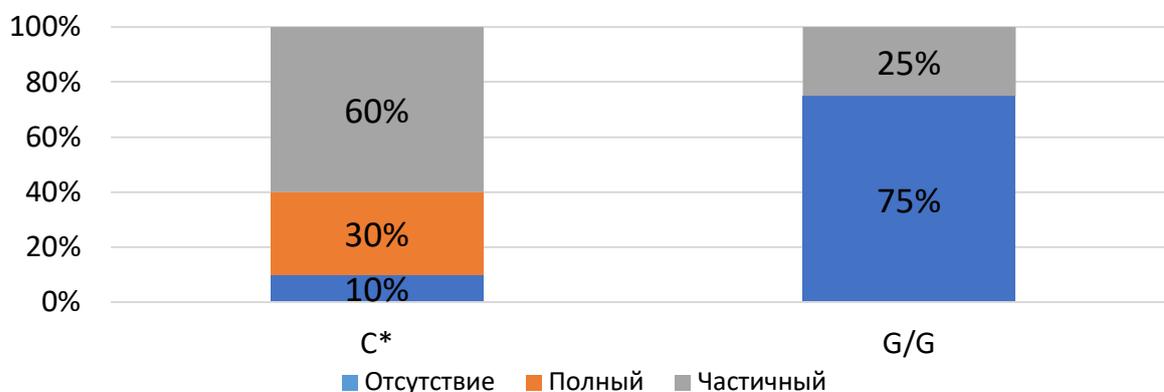


Рисунок 30. Зависимость ответа на КЦ от генотипа по локусу rs3752213

Зависимость формирования ответа на терапию от генотипа по данному локусу характеризуется чувствительностью 0,857 (доверительный интервал 0,421-0,996) и специфичностью 0,818 (0,482-0,977). Отношение шансов составляет 27, положительная прогностическая ценность — 0,75 (0,349-0,968), отрицательная прогностическая ценность — 0,9 (0,556-0,997).

Заключение:

1. Выявлены полиморфные локусы в промоторной области гена LNB, ассоциированные с эффективностью терапии КЦ в отношении восстановления менструального цикла
2. Определены группы сцепления, выявленных локусов
3. Получена математическая модель эффективности терапии в зависимости от генотипа.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В течение последних 10 лет появились новые данные о функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В связи с этим отмечается повышение интереса ученых и исследователей к гинекологическим заболеваниям, обусловленных гипоталамо-гипофизарной дисфункцией. При этом наиболее часто в клинической практике приходится сталкиваться с функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, по данным Marshall LA более чем в 35% случаев приводящим к вторичной аменорее [1]. К типичному варианту подобных нарушений относится функциональная гипоталамическая аменорея.

Согласно данным литературы известно, что наиболее частыми факторами, приводящими к ФГА являются снижение массы тела, чрезмерные физические нагрузки, а также дезадаптация к стрессу. Однако следует отметить, что патогенетические механизмы, приводящие к гипоталамо-гипофизарной дисфункции и формированию ФГА, до сих пор остаются малоизученными.

Считается, что ФГА характерна преимущественно для женщин молодого возраста, однако результаты исследования демонстрируют, что манифестация ФГА в возрасте 18-25 лет была характерна для 50%, а в 20% случаев встречалась у женщин в возрасте 25-30 лет и у 8% больных – в возрасте 30-35 лет. Как выяснилось, более раннее возникновение ФГА являлось прогностически неблагоприятным фактором и было ассоциировано с большей длительностью аменореи.

Полученные результаты также указывают, что пациентки в 72,2% случаев связывали развитие ФГА с приверженностью диете, в 50,3% случаев со стрессом и в 42,1% с чрезмерными физическими нагрузками, при этом комбинация факторов наблюдалась у каждой второй больной. Интересным представляется тот факт, что снижение массы тела в анамнезе наблюдалось, 75,9% больных и наиболее часто было связано с приверженностью диете, однако даже после восстановления массы тела у 84,3% больных отмечалось восстановление ритма менструаций. Это указывает на то, что нормализация массы тела не всегда

приводит к восстановлению менструального цикла, что по всей видимости связано с сохраняющимся энергетическим дефицитом. Подтверждением этому служит тот факт, что у пациенток с ФГА, независимо от ИМТ и провоцирующего фактора ФГА, наблюдалась неадекватная энергетическая ценность суточного рациона в 50,3% случаев, при этом дефицит потребления углеводов был отмечен у 90,9% больных.

Традиционным методом диагностики избытка и недостатка веса считается ИМТ [97]. Согласно клиническим рекомендациям общества эндокринологов, ИМТ может быть использован в качестве антропометрического параметра, важного для диагностики дефицита массы тела [146]. По данным Сметник А.А. в оценке больных с ФГА ИМТ является информативным показателем, имеющим достаточно высокую чувствительность (83%) и специфичность (71%) при ФГА [147]. Однако в литературе появляется все больше исследований, проведенных на пациентках с СПКЯ, а также с НА, recommending рассматривать не ИМТ, а содержание жировой ткани, играющей важную роль в регуляции ГГЯ оси [93,148]. Согласно полученным данным, средние значения ИМТ пациенток с ФГА составили $55,13 \pm 7,45$ кг/м². Установлено, что лишь каждая 5-я женщина с ФГА (24,07%) имела дефицит массы тела. Необходимо отметить, что женщины группы сравнения имели регулярный менструальный цикл, несмотря на дефицит массы тела. Учитывая это, диагностическая значимость ИМТ была относительно низкой и подтверждалась результатами ROC анализа (специфичность - 79% и чувствительность - 54%). В связи с этим очевидна актуальность тестирования иных методов оценки жировой ткани.

С момента первых публикаций о критической массе жировой ткани, необходимой для осуществления нормальной функции женской репродуктивной системы, продолжаются исследования роли жировой ткани в генезе нарушений ГГЯ оси. Еще в 1971 году R.E. Frisch и R. Revelle выявили зависимость возраста менархе от количества жировой ткани. До настоящего времени считалось, что минимальное содержания жировой ткани в организме необходимое для инициации менархе составляет 17%, в то время как содержание по меньшей мере

22% жировой ткани необходимо для поддержания менструальной функции [92]. Дискуссионными также являются вопросы об информативности методов оценки жировой ткани, определения пороговых значений показателей жировой массы, позволяющих диагностировать ее дефицит среди женщин различных возрастных категорий. Во многих исследованиях показано, что метод ДРА более точен в определении количества жировой ткани в отличие от таких методов, как определение толщины кожной складки и биоимпедансометрия [149,150]. ДРА зарекомендовала себя как высокоинформативный метод диагностики “скрытого” ожирения у больных с СПКЯ, а также как метод предикции менархе и восстановления менструального цикла у женщин с ФГА на фоне НА [97,148]. По некоторым данным ДРА обеспечивает наиболее точную диагностику выраженного дефицита жировой ткани у больных НА (ИМТ<15) по сравнению с биоимпедансометрией [5]. Тем не менее в клинических рекомендациях общества эндокринологов от 2017 года ДРА для оценки композиционного состава тела не включена в перечень диагностических мероприятий при ФГА. Указывается, что ДРА следует проводить лишь для оценки минеральной плотности костной ткани, причем больным с длительностью ФГА более 6 месяцев [146]. В изученной литературе сведения о наиболее информативных показателях ДРА для выявления дефицита жировой ткани при ФГА фактически не представлены. Результаты проведенного исследования указывают, что наибольшую чувствительность и специфичность имеет показатель Total body fat (%), его пороговый уровень составил 30,95%. С целью оценки информативности ДРА и определения наиболее достоверного показателя дефицита жировой ткани был проведен сравнительный анализ данных пациенток с ФГА со здоровыми женщинами. Дефицит жировой ткани (<30,95%) по параметру Total body fat (%) выявлен у 81,2 % больных с ФГА, у 44,6% женщин группы контроля и у 95,5% женщин группы сравнения. Несмотря на то, что дефицит жировой ткани достоверно чаще встречался у больных с ФГА в сравнении с женщинами контрольной группы, достоверных отличий между больными женщинами и женщинами группы сравнения выявлено не было. Это указывает на то, что

содержание жировой ткани по всей видимости служит косвенным показателем, отражающим энергетические резервы организма [151].

Более детальный анализ данных показал, что при отсутствии различий в частоте выявления незначительного дефицита жировой ткани (Total body fat 20-30%) при ФГА в 3,2 раза чаще, чем в группе контроля, встречался умеренный дефицит Total body fat <20%). Учитывая это, в развитии ФГА, вероятно, имеет важное значение не столько дефицит жировой ткани, сколько степень его выраженности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что количество жировой ткани менее 20% является значимым фактором для формирования ФГА (OR=3,2, ДИ95% 1,39 – 7,36 p=0,0046) [151]. Схожие сведения приводятся также в ряде работ по НА [102,152]. Это указывает на целесообразность включения ДРА в программу обследования больных с ФГА для выявления “скрытого” дефицита жировой ткани даже при нормальных показателях ИМТ.

Хорошо известна взаимосвязь между содержанием жировой ткани и лептином. Научный интерес к лептину, как маркеру энергетического дефицита и возможному диагностическому критерию ФГА, продолжает расти. Однако до настоящего времени отсутствовали единые рекомендаций о пороговом уровне, указывающем на его дефицит. Согласно полученным результатам содержание лептина у пациенток с ФГА было достоверно ниже в сравнении со здоровыми женщинами. По данным ROC-анализа для ФГА пороговое значение лептина составило 4,84 нг/мл [151]. Это более высокий показатель, чем представленный в работе Ballauf и др. (1,85 нг/мл), выполненной на выборке больных с НА [153]. Видимо, столь существенные различия порогового уровня лептина можно объяснить как методологическими различиями в его детекции, так и более выраженными метаболическими нарушениями и энергетическим дефицитом при НА. По некоторым данным, снижение лептина менее 3 нг/мл может инициировать изменения пульсационной секреции ЛГ, что имеет важное патогенетическое значение в оценке больных с ФГА [84]. Таким образом, на основании полученных данных, гиполептинемия (<4,84 нг/мл) была выявлена у 80,5% больных с ФГА и лишь у 25% женщин группы сравнения и 16,1% женщин

группы контроля. Более того, при нормальных значениях ИМТ и отсутствии дефицита жировой ткани гиполептинемия была обнаружена в 73,9% случаев при ФГА и лишь в 5,6% случаев в группе контроля. Это может свидетельствовать об отрицательном энергетическом балансе, как одной из причин нейрогормональных нарушений при ФГА, несмотря на нормальное содержание жировой ткани и ИМТ [151].

По мнению Lisa F. Schneider в сохранении аменореи даже после восстановления массы тела и содержания жировой ткани может играть роль гормон пищевого поведения – грелин [87]. В исследовании было показано, что у женщин с сохраняющейся ФГА и нормальной массой тела, содержанием жировой ткани и нормальным уровнем лептина концентрация грелина была повышена в группе пациенток с расстройствами пищевого поведения. Авторы подчеркивают, что ввиду гетерогенности этиологических факторов ФГА, механизмы влияния лептина и грелина на гипоталамо-гипофизарную ось могут различаться. Например, у пациенток с нормальным весом могут присутствовать РПП, приводя к повышению уровня грелина и аменорее. С другой стороны, у пациенток с ФГА могут отсутствовать расстройства приема пищи, но уровень лептина может быть низким из-за недостаточности жировой ткани или состояния хронического энергодефицита. Согласно результатам проведенного исследования не было выявлено различий в средних значениях грелина между пациентками с ФГА и здоровыми женщинами. Однако, как выяснилось, уровень грелина был статистически выше у женщин с ФГА без восстановления массы тела после периода ее потери. Повышение уровня грелина у этой категории пациенток, по-видимому, является компенсаторным механизмом, свидетельствующим о необходимости восстановления энергетического баланса.

Данные литературы о влиянии дефицита лептина и грелина при НА на снижение уровней гонадотропинов, преимущественно ЛГ, явились основанием для проведения сравнительного анализа частоты гиполептинемии и дефицита жировой ткани при нормо- и гипогонадотропных состояниях. Как оказалось, степень супрессии ГГЯ оси и снижение уровней гонадотропинов существенно не

зависят от выраженности дефицита жировой ткани и гиполептинемии. Подтверждение этому - корреляционный анализ, который не выявил взаимосвязи уровня лептина с ЛГ и с ФСГ, а связь с показателями ЛГ/ФС и эстрадиолом была слабой ($r=0,205$ и $r=0,215$ соответственно). Пациентки с нормо- и гипогонадотропной формами аменореи также не отличались по клинико-анамнестическим данным. Не было выявлено отличий в гормональных показателях, за исключением уровней ЛГ и эстрадиола. Пациентки с нормогонадотропной формой аменореи отличались более высокими значениями ЛГ и эстрадиола, а также более высоким показателем ЛГ/ФСГ. Полученные данные согласуются с результатами Monica Vomba, где проводилось сравнение гормонального профиля пациенток с гипо- и нормогонадотропной аменореей с группой контроля [62]. В исследовании были выявлены достоверные отличия в уровне ЛГ и ФСГ между пациентками с гипо- и нормогонадотропной аменореей, в то время как по остальным показателям, включающим уровни лептина, эстрадиола, пролактина, андрогенов и гормонов щитовидной железы, отличий выявлено не было.

Согласно данным литературы известно, что в регуляции секреции ЛГ большую роль играет гормон кисспептин, однако проведенные ранее исследования немногочисленны, а их результаты противоречивы. Согласно имеющимся данным, повышение уровня кисспептина характерно во время менархе, а также для девочек с преждевременным половым созреванием, что подтверждает его роль инициации менархе [154-156]. В других работах по изучению роли кисспептина в регуляции менструального цикла у здоровых женщин были выявлены противоречивые результаты. Согласно результатам В. Meczekalski были получены данные о синхронной секреции кисспептина и ЛГ у здоровых женщин [157]. Это указывает на прямое влияние кисспептина на секрецию ЛГ. В других исследованиях на здоровых женщинах было выявлено увеличение уровня кисспептина от ранней фолликулярной фазы к лютеиновой фазе, однако не было выявлено корреляции с антропометрическими данными и уровнями половых гормонов [158-160]. При изучении роли кисспептина у

женщин в постменопаузе не было выявлено статистической разницы в сравнении с женщинами репродуктивного возраста. Более того, не было выявлено корреляции кинспептина с уровнями ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Согласно гипотезе, что кинспептин регулирует секрецию ЛГ, сниженного у пациенток с ФГА, рядом исследователей проводились работы по изучению роли кинспептина в генезе ФГА. Так, в исследовании Т. Hofmann и др. было показано, что уровень кинспептина у пациенток с ФГА на фоне НА положительно коррелировал с массой тела, ИМТ и содержанием жировой ткани, и отрицательно коррелировал со степенью физической активности, общим расходом энергии и шкалами опросника пищевого поведения EDI-2 (межличностное недоверие и страх взросления). В другом исследовании, проведенном Flora Vasoroulou и др. при изучении женщин с РПП была выявлена большая вариация уровня кинспептина (101-709 нг/л) [161]. Среднее значение кинспептина при типичной НА составили – 208 нг/л, атипичной НА – 436 нг/л, группе контроля – 232 нг/л. Несмотря на то, что кинспептин теоритически стимулирует выброс ЛГ, как указывалось в работе Meczekalski, в исследовании Vasoroulou F. у пациенток с НА уровень кинспептина не различался от контрольной группы, и не было выявлено статистически значимой корреляции между кинспептином и другими гормонами. Однако, авторы указывают, что уровень кинспептина отрицательно коррелировал с ИМТ только у пациенток с типичной формой НА. Уровень кинспептина был ниже в группе пациенток с типичной НА и контроле и несколько выше в группе с атипичной НА, хотя не было достигнуто статистической значимости. В группе с атипичной НА женщины с аменореей имели более низкие значения кинспептина в сравнении с теми, у кого отмечался регулярный менструальный цикл. Согласно мнению авторов, высокая вариация значений кинспептина может быть обусловлена коротким периодом полураспада и его циркуляцией в периферических отделах тела, т.к. ген *KISS* экспрессируется в поджелудочной железе, печени, тонком кишечнике, жировой ткани и надпочечниках. Подобные выводы были сделаны также в работе Podfigurna A и соавт., в которой уровень кинспептина оценивался у здоровых женщин в сравнении с пациентками с НА и

ФГА [162]. Несмотря на значимые отличия в антропометрических показателях, исследователи не выявили статистических различий в уровне киспептина, что свидетельствует в пользу неоднозначности оценки его уровня в крови у больных с ФГА.

Полученные нами данные также продемонстрировали высокую вариацию концентрации киспептина в крови (57,9 – 357,3 в плазме крови и 22,7 – 216,5 в сыворотке крови). Не было отмечено достоверных различий между пациентками с ФГА и здоровыми женщинами по средним показателям. Полученные результаты по всей видимости объясняются тем, что снижение уровня киспептина у пациенток с ФГА происходит в центральной нервной системе на уровне ядер гипоталамуса, в то время как периферический уровень киспептина в крови не изменяется, что аналогично изменению уровня ГнРГ у женщин в постменопаузе. Подтверждением этому служит тот факт, что концентрация киспептина увеличивается в несколько сот раз у беременных женщин. Это обусловлено повышенной экспрессией киспептина в плаценте с последующим многократным увеличением его концентрации в периферической крови. С другой стороны, выявленная высокая вариация может быть обусловлена тем, что киспептин секретируется в пульсирующем режиме и имеет короткий период полураспада.

Тем не менее, наиболее выраженное снижение киспептина (менее 100 пг/мл) было отмечено у пациенток с гипогонадотропной формой ФГА, а у больных с нормогонадотропной формой преобладали более высокие концентрации киспептина (более 150 пг/мл), однако статистически значимых корреляций между уровнем киспептина, антропометрическими, клинико-анамнестическими и гормональными показателями выявлено не было.

Полученные данные указывают на целесообразность критического подхода к определению киспептина у пациенток с ФГА и дальнейшим научным исследованиям по оценке его влияния на регуляцию ГГЯ оси. Тем не менее, несмотря на отсутствие убедительных данных о различиях по клиническим параметрам и провоцирующему фактору между пациентками с нормо- и гипогонадотропными формами ФГА, пациентки с гипогонадотропной формой

отличались более выраженной гипоестрогенией и более частым снижением киспептина менее 100 пг/мл. Это свидетельствует о более выраженной супрессии ГГЯ системы и, по всей видимости, определяет клинический прогноз при ФГА.

Проведение оценки овариального резерва пациенткам с ФГА в данной работе позволило выявить, что независимо от исходного уровня гонадотропинов 50,4% больных с ФГА имели повышенные уровни АМГ ($6,5 \pm 4,28$ нг/мл), из них 14,9% имели сочетание олигоменореи с менархе и эхографические признаки СПКЯ (в виде увеличение объема яичников и числа антральных фолликулов). Несмотря на отсутствие биохимических и клинических признаков гиперандрогении, это указывает на развитие ФГА на фоне исходного СПКЯ. Учитывая разные принципы терапии нормогонадотропной формы ФГА и неандрогенного фенотипа СПКЯ, важное значение в клинической практике имеет дифференциальная диагностика этих состояний, основанная на клинико-anamнестических данных, показателях ДРА и уровне лептина.

В настоящее время проблема ФГА рассматривается либо изолированно, либо в рамках изучения конкретных заболеваний или состояний, приводящих к аменорее, таких как НА или женская атлетическая триада, где основное внимание уделяется потере массы тела и расстройствам приема пищи. С другой стороны, в клинической практике используется термин «стресс-индуцированная аменорея», подразумевающий ФГА как дезадаптацию к стрессовым событиям. Все эти подходы характеризуются отсутствием комплексного подхода к изучению патогенетических аспектов ФГА. Согласно рекомендациям эндокринологического общества, ведение пациенток с ФГА должно предусматривать мультидисциплинарный подход с привлечением гинеколога, психиатра и диетолога.

Значимость психиатрической оценки пациенток с ФГА подтверждается результатами ряда исследований. Согласно данным Sarah Berga и др. пациентки с ФГА находятся в состоянии нарушенного психического равновесия. Они отличаются перфекционизмом, ждут поощрения извне, что говорит о страхе несоответствия ожиданиям окружающих. Так как перфекционизм мешает

социальному одобрению и принятию, для женщин с ФГА характерен внутриличностный конфликт. Желание быть идеальной и заслуживать всеобщего одобрения – это нереалистичные ожидания от самой себя и от окружающих. Результаты полученные S. Berga показали, что пациентки с ФГА на фоне психогенно-пищевых расстройств, сопровождающихся различной степенью ограничения пищи, потерей массы тела, характеризуются высокой частотой физической активизации (занятия спортом), рассматриваемой как следствие внутриличностного конфликта, неудовлетворенности собственным телом и перфекционизмом [59,163]. Dundon СМ. и соавт. при изучении психического профиля пациенток с ФГА выявили значительные отличия от женщин с регулярным менструальным циклом в психическом статусе [164]. Согласно их данным, пациентки с ФГА и НА отличаются наличием тревожных и депрессивных расстройств, сильно коррелирующих с сексуальной дисфункцией, а именно сексуальностью и удовлетворенностью от взаимоотношений с половым партнером. В дополнение к симптомам депрессии у этих женщин присутствовали неадекватные когнитивные черты, связанные с легкой психологической дисфункцией [61,62]. Здесь данные Nappi R согласуются с выводами Berga S. о том, что такие личностные черты, как повышенный внутренний самоконтроль, нереалистичные ожидания и неприятие себя и других, служат прообразом психологической уязвимости к стрессу, а это является основой для развития НА и ФГА [57]. Поскольку в области психосоматической медицины предполагается взаимосвязь между особенностями личности и болезнями, в настоящее время наиболее информативной психометрической методикой в оценке личности является применение метода многофакторного исследования личности (ММПИ).

В исследовании Pop-Jordanova N и др. по результатам данного метода у пациенток с НА выявлялось повышение по таким шкалам, как шкала девиантного поведения, измеряющая потребность человека в контроле или антиконформное поведение, и шкала психастении, которая определяет уровень беспокойства и тенденцию к соматизации и обсессивности [165]. Эти данные согласуются с результатами Cumella EJ, где у пациенток с НА были определены

психопатологические особенности, формирующие ядро личности при НА. Согласно результатам исследования, пациенткам с НА присущ особый тип личности, включающий в себя депрессивный или гипотимический компонент, истерический компонент (лица, склонные к невротическим реакциям конверсионного типа, что указывает на использование симптомов физического заболевания в качестве средства разрешения сложных ситуаций), а также психастенический компонент (определяет сходство обследуемого с больными, страдающими фобиями, навязчивыми действиями и мыслями [166]). Более ранние исследования также подчеркивают важные изменения личности пациенток с НА, такие как страх сексуальных отношений, сложности в межличностном взаимодействии, подавленное настроение, низкую самооценку и неудовлетворенность внешним видом.

Учитывая это, в рамках исследования нами была проведена более полная комплексная психиатрическая оценка пациенток с ФГА с целью выявления психологических особенностей и характера психической патологии.

На основании проведения многофакторного исследования личности были получены новые данные, указывающие на наличие четырех основных паттернов поведения у больных с ФГА: параноидного, соматоформного, депрессивного и гипертимного. Пациентки из соматоформной группы отличались большим количеством жалоб на соматическое неблагополучие, психовегетативными расстройствами, демонстративностью, а также склонностью к конверсиям и психической диссоциации [167]. Больные с преобладанием параноидного паттерна поведения характеризовались склонностью к сверхценным образованиям, внешне обвиняющим стилем реагирования, невысокой общительностью и напряженно-гипотимным фоном настроения. Депрессивный паттерн поведения определялся анергией, общим снижением силы побуждений, пониженной самооценкой, относительной социальной изоляцией, а также пессимизмом. У пациенток с депрессивным паттерном поведения были выявлены нарушения в сфере гендерной идентичности. Отмечалось преобладание «мужских» интересов и способов достижения целей, малая чувствительность к

нюансам межличностных отношений, а также высокая внутренняя детерминированность поведения. Для пациенток с гипертимным типом поведения было характерно повышение настроения, активность и уверенность в себе. При этом, также как и в предыдущей группе больных, имела место тенденция к поведенческой маскулинизации [167]. Выявленные психические особенности пациенток с ФГА, указывающие на аномальные поведенческие паттерны, сопровождалась приверженностью диете и снижением массы тела более чем у половины больных, что послужило поводом для дополнительной оценки пищевого поведения с использованием опросника EDI-2. Было выявлено, что для пациенток с ФГА, в отличие от здоровых женщин характерны достоверно более высокие показатели по таким шкалам, как стремление похудеть, неэффективность, межличностное недоверие, склонность к интерорецепции, аскетизм и ощущение недостаточности социального комфорта (социальная небезопасность) [168,169]. Во многом полученные данные согласуются с результатами исследования Garner D. где было выявлено, что пациентки с ФГА также имели более высокие оценки по шкале желания похудеть, чем женщины контрольной группы с регулярным ритмом менструаций [170]. С точки зрения абсолютных значений, оценки по шкалам неудовлетворенности собственным телом, межличностного недоверия и социальной небезопасности были выше, чем в группе контроля, однако статистической значимости достигнуто не было. Пациентки с ФГА имели высокие значения в шкалах неэффективности, аскетизма, недостатка в регуляции импульсов, а также общего количества набранных баллов в EDI-2 [62].

Выявленные особенности личности и пищевого поведения послужили поводом для проведения углубленной психиатрической оценки пациенток с ФГА, которая позволила выявить психические расстройства у 93% пациенток. Согласно полученным результатам, у каждой третьей пациентки наблюдались расстройства приема пищи, у каждой четвертой – тревожные расстройства, у каждой пятой – депрессивные расстройства. Реже встречались расстройства биполярного спектра. Эти данные частично согласуются с результатами Giovanni A. Fava, который еще

в 1984 году показал, что среди пациенток с ФГА у 28% выявляются депрессивные расстройства, а у 22% - генерализованное тревожное расстройство [171].

Несмотря на многообразие психических отклонений у больных с ФГА, в настоящее время исследователями большая часть работ посвящена изучению нарушений менструального цикла на фоне НА, а данные о ФГА на фоне расстройств биполярного спектра, депрессии или тревожных расстройств представлены единичными исследованиями. Согласно данным Reynolds-May MF, у пациенток с РБС частота ФГА составляет 22% и статистически не отличается от частоты ФГА у женщин без РБС. Было продемонстрировано, что пациентки с РБС связывали развитие ФГА со стрессовыми событиями или на фоне чрезмерных физических нагрузок [172]. В другом исследовании, проведенном на выборке женщин из Северной Кореи, частота ФГА у женщин с депрессией составила 9,5% и встречалась в 2-4 раза чаще чем в популяции, где частота ФГА составила в 2-5% [173]. Авторы указывают, что даже при отсутствии ФГА частота нерегулярного менструального цикла среди пациенток с депрессией составила 34,2% [173]. При оценке клинично-anamнестических данных выяснилось, что для пациенток с ФГА на фоне РПП был характерен более ранний дебют заболевания, в то время как для больных с депрессией развитие аменореи было ассоциировано с более поздним возрастом [173].

Результаты проведенного исследования показали, что снижение массы тела наблюдалось в анамнезе у 75% пациенток, при этом скорость потери массы тела, общий процент потерянной массы тела были максимальными у пациенток с РПП. Однако потеря массы тела наблюдалась не только у больных с РПП, но и при других вариантах психопатологии. Можно предположить, что механизмы потери веса и формирование ФГА у данных категорий больных различаются. Так, например, известно, что при РПП, в частности при НА, потеря массы тела связана с преднамеренным ограничением потребления пищи и чрезмерными физическими нагрузками, тогда как в отношении механизмов снижения массы тела при депрессии и тревожных расстройствах нет единого мнения. Учитывая, что потеря аппетита характерна для тревожных расстройств, а анергия (снижение или утрата

способности к активной деятельности) и агедония (снижение или утрата способности получать удовольствие) являются типичными симптомами депрессии, можно предположить, что именно они лежат в основе неадекватного пищевого статуса у пациенток с ФГА и тревожно-депрессивными расстройствами [173,175].

Учитывая гетерогенность выявленной психической патологии, представилось целесообразным оценить ее взаимосвязь с эндокринно-метаболическим статусом больных с ФГА. Как оказалось уровень кортизола был достоверно выше в группах женщин с РПП и РБС. Уровень серотонина был достоверно ниже в группе пациенток с депрессией, что обуславливает высокую эффективность ингибиторов моноаминоксидазы у больных с ФГА и депрессией [173]. Не было выявлено достоверных отличий по уровням гонадотропинов и эстрадиола. Это свидетельствует о том, что степень супрессии гипоталамо-гипофизарной системы не зависит от типа психического расстройства и вероятно обусловлена иными механизмами [173]. Учитывая это, представляется целесообразным рассмотреть ФГА с позиции теории метаболической адаптации организма в ответ на возникающий энергодефицит.

Считается, что регуляция ГГЯ системы во многом зависит от содержания жировой ткани. В проведенном исследовании дефицит жировой ткани (менее 30%) был характерен для 76% больных, а среднее содержание жировой ткани не отличалось между группами. Однако при рассмотрении степени дефицита жировой ткани было выявлено, что снижение жировой ткани (менее 20%) наблюдалось у 24% больных и было характерно преимущественно для пациенток с РПП и РБС. Частота выраженного снижения жировой ткани у пациенток с РБС по всей видимости может быть обусловлена высокой долей коморбидной НА [173].

Известно, что функционирование репродуктивной системы зависит от адекватной секреции кинспептина в аркуатных ядрах гипоталамуса, уровень экспрессии которого зависит от энергетического баланса. Связующим звеном между кинспептинергической системой и энергетическим балансом выступает

гормон лептин, достаточный уровень которого определяется содержанием жировой ткани.

Однако согласно теории метаболической адаптации даже при нормальном ИМТ и содержании жировой ткани у пациенток с ФГА может наблюдаться отрицательный энергетический баланс, сопровождающийся снижением уровня лептина, что было подтверждено рядом зарубежных работ. Так в исследовании Karen K. Miller и M.P. Warren отмечено, что при отсутствии различий в ИМТ и содержании жировой ткани у пациенток с ФГА в сравнении с группой контроля уровень лептина был достоверно ниже [152,174].

Гиполептинемия, как известно, характерна для пациенток с НА и ассоциирована с низким ИМТ и снижением содержания жировой ткани, однако данные о гиполептинемии у пациенток с РБС, депрессией и ГТР противоречивы и представлены единичными исследованиями. В экспериментальных работах подтверждается роль стрессовых гормонов (кортизола и катехоламинов) в регуляции уровня лептина [175,176]. Было показано, что кратковременный стресс приводит к повышению уровня лептина в крови, в то время как состояние хронического стресса, наоборот – к стойкой гиполептинемии. В исследовании Deuschle M и др. была показана высокая частота гиполептинемии у пациенток с затяжной депрессией. Однако, по мнению авторов, гиполептинемия у больных с депрессией была обусловлена не столько патофизиологическими нейроэндокринными механизмами развития депрессивного расстройства, сколько ограничительным типом питания на фоне потери аппетита и анергии, что подтверждается и рядом других работ [177].

Таким образом, результаты комплексного обследования больных позволяют сделать вывод, что для 93% больных с ФГА, при отсутствии существенных различий в эндокринно-метаболическом статусе, характерны психические расстройства, такие как расстройства приема пищи, биполярного спектра, депрессии, тревожные расстройства. Их манифестация, по всей видимости, реализуется на фоне неадекватных стратегии преодоления психологических проблем, дезадаптивных личностных особенностей и хронического стресса.

Вышеуказанные расстройства у большей части больных могут сопровождаться ограничительным типом питания, чрезмерными физическими нагрузками, снижением аппетита, апатией, анергией и агедонией, что сопровождается развитием энергетического дефицита, снижением содержания жировой ткани и гиполептинемией. Это приводит к угнетению ксиспептинергической системы, подавлению синтеза ГнРГ, гонадотропинов и развитию аменореи (рисунок 31) [173].



Рисунок 31. Патогенез ФГА у пациенток с различными психическими расстройствами

Известно, что эстрогендефицитные состояния играют важную роль в снижении МПК как в постменопаузе, так и у молодых женщин с аменореей. ФГА при этом является независимым фактором риска развития низкой МПК, так как сопровождается гипоэстрогенией [178].

Известно, что у женщин с аменореей часто отмечаются увеличенные темпы снижения МПК (от 3 до 14% в год), повышающие риск переломов [179].

В проведенном исследовании частота низкой МПК поясничного отдела позвоночника была выявлена у 15,0%, в шейке бедра – у 10,5% больных с ФГА. Полученные данные обусловили актуальность выявления факторов, влияющих на состояние костной ткани у данных пациенток для своевременного проведения эффективных стратегий прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения.

Согласно полученным данным, пациентки с низкой МПК достоверно отличались меньшей массой тела и ИМТ, а также более выраженной потерей массы тела. Было выявлено, что риск низкой МПК при наличии снижения массы тела увеличивается в 4 раза. Однако необходимо понимать, что снижение массы тела может развиваться на фоне различных факторов, таких как стресс, приверженность диете или чрезмерные физические нагрузки. Проведение оценки влияния этих факторов на МПК показало, что частота низкой МПК у пациенток с приверженностью диете в анамнезе была в 2,1 раза выше в сравнении с женщинами не придерживающихся диете (17,% против 8,1% соответственно).

Данные литературы подтверждают зависимость состояния МПК от массы тела. Однако масса тела преимущественно складывается из двух компонентов — мышечной и жировой ткани. Поэтому относительная важность этих двух компонентов для МПК менее ясна и широко обсуждается. Учитывая снижение массы тела у пациенток с ФГА, нам представилось целесообразным проведение сравнительного анализа показателей композиционного состава тела и его влияния на состояние костной ткани. Было выявлено, что для пациенток с низкой МПК характерно меньшее содержание мышечной ткани, чем в группе с нормальной МПК (36,3 кг против 39,2 кг соответственно). Полученные данные согласуются с данными Zagarins SE и Vogl LH. В проведенных исследованиях подчеркивалось, что содержание мышечной ткани у здоровых женщин является наиболее важным компонентом состава тела для достижения пиковой костной массы у молодых женщин, в то время как жировая ткань имеет большее влияние на регуляцию костного обмена у женщин в постменопаузе [180]. Согласно данным Vogl LH, повышение мышечной ткани на 1 кг приводит к увеличению МПК на 0,0068 г/см², в то время как прибавка жировой массы на 1 кг – на 0,0026 г/см² [181]. По всей

видимости это обусловлено тем, что физическая активность в сочетании с генетическими факторами увеличивает содержание мышечной ткани при уменьшении жировой ткани и, вероятно, является более значимой для приобретения и поддержания костной массы у молодых женщин. При оценке МПК у больных с НА также была подтверждена роль мышечной ткани как наиболее значимого предиктора потери костной массы [182,183]. Более того, у пациенток с НА снижение потери костной ткани было связано с потреблением белков и умеренными физическими нагрузками.

Необходимо также отметить, что по имеющимся в литературе данным приблизительно у 90% пациенток с НА наблюдается остеопения и у 40% – остеопороз [184,185]. Это послужило поводом для оценки частоты снижения МПК среди пациенток с ФГА с РПП и другими психическими расстройствами. Согласно полученным результатам, МПК ниже ожидаемой возрастной нормы была ассоциирована с РПП ($p=0,026$). Однако низкая МПК была выявлена лишь у 15,4% (16/104) больных прошедших психиатрическую оценку, из них у 68,8% больных было диагностировано РПП, у 6,3% больных – депрессия, у 18,8% больных – ГТР и у 6,3% больных не было выявлено психической патологии. При этом длительность аменореи и степень эстрогендефицита значимо не различались между группами. Это указывает на то, что механизм снижения МПК и больных с ФГА не может быть полностью обусловлен эстрогендефицитным состоянием. Подтверждением этой гипотезы служат результаты исследования Mary Jane De Souza, согласно которым у спортсменок с ФГА для снижения маркеров костеобразования необходимо наличие одновременно двух условий – гипоэстрогении и энергетического дефицита [186]. Было также показано, что при положительном энергетическом балансе не происходит нарушение костного обмена независимо от уровня эстрогенов. В то же время даже при нормальном содержании эстрогенов в условиях энергетического дефицита нарушались процессы формирования костной ткани. Это указывает на то, что значительную роль в этом процессе играет пищевой статус.

Учитывая это, патофизиологические особенности потери костной ткани у пациенток с РПП вероятно в большей степени обусловлены алиментарными факторами, степенью энергетического дефицита и выраженностью потери массы тела. Подтверждением этому являются результаты проведенной множественной логистической регрессии, которые позволили выявить факторы, ассоциированные с низкой МПК, среди которых наиболее значимыми были масса тела (кг) и доля потерянной массы тела (%).

Таким образом, разработка и проведение лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с ФГА является актуальной задачей. При этом необходимо понимать, что тактика ведения пациенток с ФГА предусматривает две основные цели. С одной стороны – восстановление ритма менструаций, с другой – профилактические мероприятия по предотвращению потери костной ткани и других метаболических нарушений. Традиционно в клинической практике назначают ЗГТ и КОК с целью восполнения дефицита эстрогенов и профилактики снижения МПК, однако согласно данным литературы результаты в отношении эффективности гормонотерапии противоречивы.

В исследовании Strokosch и др. указывается, что прием КОК (35 мкг этинилэстрадиола и 0,18-0,25 мг норгестимата) пациентками с ФГА на фоне НА не повышает МПК в поясничном отделе позвоночника [187]. Warren и соавт. приводят данные о том, что влияние 2-х летнего приема 0,625 мг конъюгированных эстрогенов и 10 мг медроксипрогестерон ацетата на МПК артисток балета с ФГА существенно не различалось с эффектом плацебо. Показатели увеличения МПК составили 5,6% и 4,5% [188]. Авторы допускают, что отсутствие различий между приемом ЗГТ и плацебо может быть связано с наличием у женщин с ФГА энергетического дефицита вследствие недостаточности питания или чрезмерных физических нагрузок. По-видимому, это приводит к снижению процессов костеобразования и подтверждается снижением уровня остеокальцина у больных с ФГА. Klibanski и др. указывают на отсутствие различий в МПК позвоночника у пациенток с ФГА без лечения и на фоне 1,5 лет приема КОК (35 мкг этинилэстрадиола с 2 мг ципротерон ацетата) и

ЗГТ (0,625 мг конъюгированных эстрогенов с 10 мг медроксипрогестерон ацетата) [189]. Результаты исследования Gibson и др. также свидетельствуют о том, что назначение спортсменкам с ФГА трехфазного КОК в течение 9 месяцев не приводило к изменениям МПК в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника [190].

Как известно, ЗГТ предотвращает резорбцию костной ткани и прогрессирование остеопороза в постменопаузе. ЗГТ и КОК, вероятно, не обладают столь выраженной эффективностью при ФГА. При этой патологии в генезе низкой МПК играет роль не столько гипоестрогения, сколько низкая масса тела, недостаточность потребления макро- и микронутриентов, дефицит кальция и витамина D, избыток глюкокортикоидов и гиполептинемия. Совокупность подобных эндокринно-метаболических расстройств может приводить, как к повышению костной резорбции, так и к снижению образования костной ткани. Согласно клиническим рекомендациям Американского Эндокринологического общества от 2017 года, назначение ЗГТ пациенткам с ФГА рекомендовано лишь при сохранении аменореи на фоне восстановления положительного энергетического баланса и нормализации массы тела. Предпочтение следует отдавать трансдермальным формам, ввиду отсутствия их влияния на инсулиноподобный фактор роста, участвующий в процессах костного ремоделирования [191,192]. Однако, в литературе есть и противоположные данные о влиянии ЗГТ и КОК на МПК пациенток с ФГА. Согласно данным Castelo-Branco С и Hergenroeder АС, прием низко- и микродозированных КОК или ЗГТ в течение одного года (и более) приводил к увеличению МПК на 2,5% - 9,4% [193,194]. В исследовании Warren и соавт. сообщается, что при ФГА на фоне терапии КОК (35 мкг этинил эстрадиола и 25 мкг норгестимата) МПК поясничного отдела увеличивается лишь на 1,5% [195]. Невысокая эффективность терапии, по мнению авторов, связана с одновременным снижением маркеров костной резорбции (на 18-27%) и маркеров костеобразования (на 26-45%). В исследовании Seeman и соавт. у пациенток с НА, принимавших КОК в течение 31 месяца, МПК поясничного отдела позвоночника стала несколько больше по

сравнению с группой без лечения (1,14 vs 1,02 г/см²), но все равно была ниже, чем у здоровых женщин того же возраста (1,27 г/см²) [196].

Ретроспективный анализ пациенток с ФГА в нашем исследовании показал, что ЗГТ по поводу ФГА проводилась 37,59% (50/133) пациенткам, а КОК получали 17,3% (23/133). Длительность приема гормонотерапии варьировала от 3 мес до 2 лет и в среднем составила $8,6 \pm 5,3$ мес. Учитывая, что ЗГТ назначалась с целью профилактики потери костной ткани, была проведена оценка частоты низкой МПК у пациенток с ФГА в зависимости от приема ЗГТ или КОК. Было выявлено, что частота низкой МПК наблюдалась в 2,4 раза реже у больных, получавших ЗГТ в анамнезе, в сравнении с больными не получавшими ЗГТ. Не было выявлено различий в частоте низкой МПК между пациентками, получавшими КОК, и женщинами без гормонотерапии в анамнезе. Полученные результаты указывают на эффективность ЗГТ в профилактике низкой МПК у больных с ФГА в сравнении с приемом КОК. Более выраженные протективные эффекты ЗГТ в отношении потери МПК возможно связаны с отсутствием влияния ЗГТ на метаболизм инсулиноподобного фактора роста – I, участвующего в процессах костного ремоделирования.

Несмотря на то, что назначение ЗГТ обладает профилактическими свойствами в отношении низкой МПК, его влияние на восстановление ритма менструаций у пациенток с ФГА остается до конца не изученным [197]. Есть данные об ингибирующем влиянии ЗГТ на синтез ЛГ и ФСГ [8,198]. Прием ЗГТ может усугублять дефицит гонадотропинов, лежащий в основе формирования ФГА, и замедлять восстановление ритма менструаций. В нашем исследовании 27 больных обратились на фоне проводимой ЗГТ. Оценка уровней гонадотропинов и эстрадиола на фоне и через 3 месяца после отмены ЗГТ показала, что концентрация эстрадиола статистически не отличалась у пациенток на фоне и через 3 месяца после отмены ЗГТ ($p=0,108$), однако были отмечены достоверные отличия в концентрации гонадотропинов. Так, уровень ФСГ через 3 месяца после отмены ЗГТ увеличился в 4,73 раза ($p=0,001206$), ЛГ – в 7,42 раза ($p=0,000886$). Ни у одной пациентки не было отмечено восстановления ритма менструаций

после отмены ЗГТ. Полученные нами данные согласуют с результатами исследования Falcetti, где пациентки с ФГА получали шестимесячную терапию конъюгированными эстрогенами в сочетании с дидрогестероном или медроксипрогестерон ацетатом, либо КОК (этинилэстрадиол 30 мкг + дезогестрел (150мг) или + гестоден (75 мкг) в течение 12 месяцев с последующим двухмесячным периодом наблюдения [118]. Восстановление менструального цикла наблюдалось у 74,3% пациенток после приема ЗГТ (в среднем через 25 месяцев) и у 41,7% пациенток после КОК (в среднем через 33 месяца). Без гормонотерапии менструальный цикл восстановился у 80% пациенток (в среднем через 16,5 месяцев). Авторы делают вывод, что на восстановление ритма менструаций могли оказать воздействие такие факторы, как снижение уровня стресса, смена психологических установок и нормализация пищевого поведения.

Таким образом, рекомендации по назначению эстроген-гестагенной терапии основаны на ассоциации ФГА с низкими уровнями половых стероидных гормонов. Однако, учитывая патофизиологические механизмы развития ФГА, ЗГТ едва ли оказывает влияния на этиологические факторы и основные звенья патогенеза. Можно считать, что ЗГТ носит преимущественно симптоматический характер и регулирует ритм менструаций путем индукции ежемесячных менструальноподобных реакций, тем самым маскируя проблему и задерживая ее адекватное решение. В связи с этим, в настоящее время большое внимание уделяется терапевтическим подходам, направленным, в первую очередь, на восстановление ритма менструаций [199].

Одним из перспективных направлений в этом плане выступает применение у пациенток с ФГА не прямых индукторов овуляции, а именно КЦ [200]. Основной механизм действия КЦ обусловлен блокадой эстрогеновых рецепторов на уровне гипоталамуса. Далее по механизму отрицательной обратной связи увеличивается секреция ФСГ и ЛГ с инициацией фолликулогенеза [200]. Этот факт послужил основанием для попыток применения кломифен-цитрата при ФГА.

В данном исследовании проводилась оценка ответа на терапию КЦ у пациенток с ФГА, среди которых доля нормогонадотропной аменореи составила

22,6%, а гипогонадотропной – 77,4%. Кумулятивный ответ в виде появления менструации был отмечен у 76,2% (76/84) больных: после 1 цикла – у 57,1%, после 2 цикла – у 67,9%, после 3 цикла – у 84,4%. Из всех пациенток с наличием менструации на фоне терапии сохранение самостоятельных менструаций после завершения лечения было отмечено у 31,25% больных. Частота восстановления ритма менструаций после проведения 3 курсов терапии КЦ отличалась в сравнении с результатами предыдущих исследований. Так, по данным L. E. Borges и др. возобновление собственных менструаций после первого цикла приема КЦ по использованной нами схеме отмечалось у 6 из 8 пациенток с ФГА [21]. Вместе с тем, в исследовании Djurovic и соавт. отмечено, что после 10-дневного курса КЦ в дозе 50 мг значительно повысились уровни ЛГ и эстрадиола, менструация была отмечена у 52,9% больных, однако сохранение самостоятельного ритма менструаций не наблюдалось ни в одном случае [201].

В связи с высокой частотой ответа на терапию КЦ, как с научной, так и с практической точки зрения на этапе обследования важно выделить группы пациенток с ФГА с потенциальным положительным ответом на терапию. Проведенный анализ показал, что полный ответ на КЦ встречался почти в 2 раза чаще у пациенток с нормогонадотропной формой ФГА (36,8%) в сравнении с гипогонадотропной (20%). Пациентки с отсутствием ответа на КЦ отличались более низкими значениями ФСГ, ЛГ и эстрадиола в сравнении с женщинами с частичным и полным ответом. К числу предикторов восстановления ритма менструаций у пациенток с ФГА можно отнести уровни ЛГ $>2,71$ МЕ/л, эстрадиола $>106,5$ нмоль/л и ЛГ/ФСГ $>0,88$, ИМТ $>20,6$ кг/м².

Согласно имеющимся в литературе данным, частота овуляции при ФГА на фоне стандартной схемы приема КЦ составляет 29,2-37,5% [202-205]. В проведенном исследовании частота овуляции на фоне 1, 2 и 3 цикла стимуляции КЦ составила 31,8%, 25% и 27,3% в группе с частичным ответом и 50%, 35%, 40% в группе с полным ответом. Разница, по всей видимости, обусловлена более выраженным подавлением гипоталамо-гипофизарной системы у больных с частичным ответом на терапию.

Известно, что КЦ хорошо переносится пациентками и серьезные осложнения на фоне его приема достаточно редки. В некоторых случаях прием КЦ может стать причиной синдрома гиперстимуляции яичников и формирования кист яичников. По данным литературы у пациенток с СПКЯ на фоне приема КЦ в дозе 50-100 мг/сут в течение 5 дней частота развития кист яичников варьирует от 5,7% до 12% [206]. Однако в доступной литературе не удалось найти данных о частоте формирования кист яичников на фоне приема КЦ при ФГА. По результатам проведенного исследования частота функциональных кист варьировала от 5 до 29,5%, наиболее часто – на фоне 1 цикла терапии. Вероятнее всего, это можно объяснить более высокой дозой (750 мг на цикл) и длительностью приема КЦ. Все кисты спонтанно регрессировали в течение месяца и не требовали назначения дополнительной медикаментозной терапии.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что используемый протокол КЦ можно рассматривать как альтернативный подход к лечению ФГА. За счет сенсibilизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, КЦ способствует возобновлению ритма менструаций у 76% больных, с последующим их сохранением у каждой третьей больной после завершения терапии. Таким образом, полученные данные позволили выявить категорию пациенток, которым проведение терапии КЦ позволит восстановить ритм менструаций. Однако, не менее важным представляется вопрос о необходимости поиска критериев неэффективности терапии, что позволит избежать необоснованной терапии КЦ. Проведение молекулярно-генетического исследования вариантов полиморфных локусов генов промотерных областей таких генов, как FSHB, KISR, LHCG, ESR, LNB, CGA, LEP, LEPR, FSHR, KISS позволило выявить различия в ответе на терапию КЦ. Для трёх локусов (rs1960072, rs3752213, rs3752214), расположенных в регуляторной области гена бета-субъединицы ЛГ, была выявлена статистически значимая ассоциация одного из аллелей с наличием ответа на терапию КЦ. Полученные данные молекулярно-генетического обследования подтверждает гипотезу о вкладе генетического фактора в изучаемую патологию. Тем не менее, надо отметить, что проведённое исследование генотипов пациенток, не позволяет

сделать заключение об ассоциированности с ответом на кломифен цитрат всех полиморфных локусов, расположенных в проанализированных геномных областях. Как было показано, для многих локусов не удалось выявить ряда генотипов в одной или обеих группах, что не позволяет провести статистический анализ. Тем не менее, выявленные ассоциации сомнению не подлежат. В то же время все локусы, значимо ассоциированные с ответом на кломифен-цитрат, были расположены в одном компактном геномном регионе, что очевидно указывает на наличие сцепленности между ними.

Мозаичный характер гаплотипов 1-го блока сцепления, возможно, объясняется малым количеством пациентов, генотипированных в ходе данной работы. Косвенно это предположение подтверждается и характером ассоциаций гаплотипов блоков 1 и 2, а также тем фактом, что третий гаплотип первого блока встретился в ходе выполненной работы только у 1 пациентки, что требует с осторожностью делать заключения на основании полученных результатов.

Тем не менее, проведённый анализ групп сцепления показывает, что для анализа промоторной области гена *LHB* достаточно определить аллельный статус трёх полиморфных локусов первой группы сцепления (rs1960072, rs2387590, rs3752213) и любого из локусов второй группы сцепления. Такое генотипирование может быть выполнено с помощью технологии ПЦР с анализом температур плавления, что значительно экономичнее высокопроизводительного секвенирования (даже с использованием таргетного подхода). Уточнение данных о группах сцепления и их гаплотипах требует, однако, полноценного секвенирования данной геномной области. Расстояние между «крайними» полиморфными локусами промотора гена *LHB*, ассоциированными с ответом на кломифен-цитрат, составляет 512 пар нуклеотидов, что превышает возможности большинства вариантов высокопроизводительного секвенирования, однако доступно традиционному секвенированию по Сэнгеру. Таким образом, экономически возможен эксперимент по гено- и гаплотипированию даже значительной когорты пациентов, как развитие и уточнение результатов данной работы.

Важно отметить, что полученный результат крайне интересен с практической точки зрения, так как позволяет с помощью единственного теста определить пациенток, для которых применение кломифен-цитрата с высокой вероятностью окажется неэффективным, а также выявить категорию больных, которым целесообразно проводить альтернативные виды терапии. Важно, что генотипирование единичного однонуклеотидного локуса можно выполнить методом ПЦР с анализом кривых плавления, что быстро (от забора биоматериала до выдачи анализа тратится 1-2 дня), сравнительно дешево (себестоимость около 500 руб.) и доступно (лаборатории, способные проводить ПЦР-диагностику, имеются практически во всех крупных и средних городах, во многих небольших населённых пунктах есть представительства крупных сетевых лабораторий). Такой вариант диагностики может способствовать оптимизации тактики ведения больных с ФГА и позволит избежать необоснованной терапии. Кроме того, для рассматриваемых пациенток отсутствие успеха при лечении КЦ может иметь и заметный психологический эффект, тем самым усугубляя состояние и снижая эффективность и комплаентность к последующей терапии.

Кроме того, полученная модель по предикции ответа на терапию на основе определения вариантов промоторной области гена *LNB* отличается от другой полученной нами модели, в основе которой лежит оценка показателей ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, эстрадиола и ИМТ. Наиболее вероятным объяснением полученных результатов, по всей видимости, является ограниченность в выборке пациенток, поскольку для оценки генетических вариантов промоторных областей были отобраны женщины с наиболее тяжелыми формами ФГА, среди которых не встречалось пациенток с нормогонадотропной формой ФГА. Представляется вероятным, что при расширении объема выборки ожидаемо получение новой математической модели с большей диагностической значимостью, сочетающей в себе как клинические и лабораторные факторы, так и генетические особенности.

Необходимо отметить, что этот важный результат получен в результате эксперимента, существенно отличающегося по своей идее от традиционных исследований генетических ассоциаций. С одной стороны, вместо дорогостоящих

полноэкзомных или даже полногеномных экспериментов, выполнено генотипирование небольшого количества относительно коротких геномных областей. С другой стороны, использование рационального подхода с учётом физиологических (гены-мишени) и молекулярно-биологических (регуляторные некодирующие области) знаний при выборе мишеней генотипирования позволило обнаружить значимо ассоциированные полиморфные локусы, ранее не обнаруженные в ходе аналогичных, но «менее рациональных» исследований.

Необходимо также подчеркнуть, что при планировании работы в целях упрощения не были учтены более сложные взаимодействия, что, возможно, не позволило выявить дополнительные молекулярно-генетические маркеры. Так, не был проведён тщательный анализ взаимодействия генов на уровне генных сетей или, как минимум, таких общедоступных сервисов, как GeneOntology или аналогичных для более точного выявления генов-мишеней [207,208]. Можно использовать имеющийся в открытом доступе чрезвычайно объёмный массив эпигенетических данных о факторах транскрипции и разнообразных регуляторных элементах генов, а также о генетической вариабельности, в том числе с учётом популяционных особенностей. Анализ такого рода данных потенциально способен сузить области поиска для каждого гена-мишени, одновременно расширив охват генов-мишеней, тем самым увеличить вероятность выявления маркеров при сохранении стоимости лабораторной части исследования. Однако, такой предварительный анализ требует участия квалифицированных биоинформатиков и существенных временных и вычислительных затрат. Тем не менее, результаты представленной работы говорят о целесообразности подобного переноса акцентов. В связи с вышеизложенным, к вопросу о проведении терапии КЦ целесообразно подходить с учетом как клинических, лабораторных, так и генетических факторов.

С другой стороны, отсутствие патогенетической направленности вышеописанных подходов к терапии привело к тому, что в последние десятилетия внимание исследователей направлено на поиск патогенетически обоснованных подходов.

Поскольку доказано, что снижение калорийности питания и повышение расхода энергии отражаются на импульсной активности ЛГ и характере менструального цикла, в качестве терапевтического подхода при ФГА в настоящее время рассматривается комплекс мероприятий по модификации образа жизни с целью восстановления полноценного питания, массы тела и содержания жировой ткани [209]. В работе Golden и др. показано, что коррекция питания и достижение целевых значений массы тела у пациенток с ФГА, связанной с НА, являются предикторами возобновления менструаций при 12-месячном наблюдении [210]. По результатам исследования Mallinson и др. увеличение калорийности рациона спортсменок с ФГА на 20-30% сверх общих энергетических затрат приводит к восстановлению менструального цикла в течение 1-2 месяцев [211]. Arends и др. опубликовали результаты 5-летнего ретроспективного исследования, проведенного на когорте из 373 спортсменок, где нарушение менструального цикла было отмечено у 51 спортсменки (у 14,7% – олигоменорея, у 5,0% – аменорея) [212]. На фоне индивидуально подобранной программы, предусматривающей увеличение потребления калорий и/или снижение физических нагрузок, в среднем через 15,6 месяцев у 23,1 % пациенток с аменореей и у 15,8% с олигоменореей восстановился регулярный ритм менструаций.

Полученные нами результаты аналогичным образом показали эффективность мероприятий по модификации образа жизни у больных с ФГА. Пациенткам, которым не проводилась проба с КЦ (n=49), а также тем больным, у кого ответ на пробу был отрицательным (n=20) или частичным (n=44), проводилась немедикаментозная терапия, включающая рекомендации по изменению образа жизни, питания, снижения физических нагрузок. Из всех пациенток на фоне немедикаментозной терапии (n=113) самостоятельное восстановление ритма менструаций было отмечено у 45 больных, что составило 43,68%.

Принимая во внимание связь ФГА с психической дезадаптацией и выявленные психические расстройства у 93 % больных, в рамках исследования

была проведена оценка эффективности психотерапевтической интервенции. Поскольку, в настоящее время наиболее перспективным направлением в психотерапевтической коррекции пациенток с ФГА является когнитивная поведенческая терапия, показавшая свою эффективность при таких состояниях, как депрессия, тревога, посттравматические расстройства, панические атаки, фобии и расстройства приема пищи, данный подход был применен к больным с ФГА [213]. Эффективность КПТ в терапии больных с ФГА уже был описан в работе S. Verga и V. Michopoulos, где 20 недельный курс КПТ показал свою эффективность в виде регуляции менструального цикла у 87,5% пациенток с ФГА. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании. У 60% пациенток с ФГА на фоне проводимой КПТ отмечено восстановление ритма менструаций. Высокая эффективность КПТ подтверждает важную роль психосоциальных факторов в генезе ФГА [214,215]. Таким образом, комплекс проводимых лечебных мероприятий привел к восстановлению ритма менструаций лишь у 53,4% больных с ФГА. Это, по всей видимости, связано с сохранением субсиндромальных психопатологических состояний и поведенческих особенностей, требующих более широкого применения КПТ с возможной комбинацией фармакотерапии.

С целью подтверждения значимости поведенческих и психопатологических особенностей в генезе ФГА, в рамках исследования была проведена оценка динамики показателей опросника EDI-2 после восстановления ритма менструаций. Обращает на себя внимание, что для 95,0% больных восстановление ритма менструаций было ассоциировано с исчезновением стрессового фактора, предшествовавшего развитию ФГА. Оценка динамики показателей ОРПП показала, что у пациенток с восстановленным ритмом менструаций была отмечена положительная динамика по таким шкалам, как «стремление похудеть», «неэффективность», «склонность к фиксации на interoцептивных ощущениях», «страх взросления», «аскетизм». По результатам анкетирования основные показатели психического статуса на момент восстановления были схожи с таковыми у женщин группы контроля. Полученные данные демонстрируют, что

восстановление ритма менструаций ассоциировано с улучшением психического профиля. Это указывает на целесообразность коррекции психических нарушений у больных с ФГА и включения психиатрического консультирования в алгоритм ведения больных.

Более того, восстановление ритма менструаций было ассоциировано с улучшением эндокринно-метаболических параметров, таких как концентрация ЛГ и лептина. Однако, не было выявлено достоверных отличий между такими показателями, как ФСГ, эстрадиол, содержание жировой ткани (total body fat,%). При отсутствии динамики по средним значениям ИМТ его увеличение более чем на 5% отмечено у 1/3 (27,8%) больных. 63,3% больных отметили изменение характера питания в сторону увеличения калорийности рациона, в то время как 16,7% пациенток продолжали придерживаться ограничительного типа питания, у оставшихся 20% – характер питания не изменился. Более того, как выяснилось, вероятность восстановления ритма менструаций была ассоциирована с более высоким уровнем кисспептина. Как было продемонстрировано у пациенток с уровнем кисспептина свыше 150 пг/мл доля больных с нормогонадотропной формой ФГА была максимальной. С учетом того, что при данной форме аменореи уровень ЛГ, ФСГ и связанная с ними концентрация эстрадиола также более высокие, а эти гормоны являлись предикторами восстановления менструального цикла при терапии КЦ, то более высокая частота восстановления ритма менструаций вполне закономерна.

Необходимо отметить, что после восстановления ритма менструаций доля пациенток с гипогонадотропным состоянием составила 38,02% (27/71), а концентрация лептина ниже порогового значения (4,6 нг/мл) была выявлена у 21,12% (15/71) больных. Это указывает на то, что восстановление самостоятельных менструаций не может рассматриваться как полное выздоровление. Возможно эти пациентки составляют группу риска по возобновлению ФГА и требуют дальнейшего наблюдения и сопровождения на этапах медицинской реабилитации.

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 гипоэстрогении, 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-цитратом 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, E2 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 СОКРАЩЕНИЙ

- ФГА – функциональная гипоталамическая аменорея
ДРА, DXA - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИМТ - индекс массы тела
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЗГТ - заместительная гормонотерапия
МПК - минеральная плотность кости
ТТГ – тиреотропный гормон
КРГ – кортикотропин рилизинг гормон
ПССГ – половой стероид связывающий глобулин
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
IBW – ideal body weight
АМГ – антимюллеров гормоны
ПССГ – половой стероид связывающий глобулин
ТТГ – тиреотропный гормоны
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ММИЛ – методика многофакторного исследования личности
ОРПП – опросник расстройств приема пищи
EDI-2 – Eating disorders inventory -2
РПП – расстройство приема пищи
РБС – расстройство биполярного спектра
ГТР – генерализованное тревожное расстройство
БПР – без психических расстройств
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КГК – комбинированные гормональные контрацептивы
ЗМПР – закономерная менструальноподобная реакция
КЦ – кломифен-цитрат
КПТ – когнитивная поведенческая терапия

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста –I

КРГ – кортикотропин релизинг гормон

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marshall L.A., Clinical evaluation of amenorrhea in active and athletic women. // Clin Sports Med. 1994. Vol. 13, № 2. P. 371-87.
2. Pettersson F, Fries H, Nilius SJ., Epidemiology of secondary amenorrhea. Incidence and prevalence rates. // Am J Obstet Gynecol. 1973. Vol. 117, № 1. P. 80-86.
3. Хамошина М.Б. и соавт., Дефицит массы тела и гинекологические заболевания молодых женщин. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2013. № 5. P. 120-129.
4. Кузнецова И.В. и соавт., Психогенные стресс-зависимы нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. // Медицинский алфавит. 2017. Vol. 2, № 10. P. 54-61.
5. Vincenzina B. et al. Body Composition Variables and Leptin Levels in Functional Hypothalamic Amenorrhea and Amenorrhea Related to Eating Disorders. // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011. Vol. 24, P. 347-52.
6. Nestor C.C., Kelly M.J., Cross-talk between reproduction and energy homeostasis: central impact of estrogens, leptin and kisspeptin signaling. // Horm Mol Biol Clin Investig. 2014. Vol. 17, № 3. P. 109-128.
7. Rance N.E. et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. // Front Neuroendocrinol. 2013. Vol. 34, № 3. P. 211-227.
8. Rance N.E. et al. Neurokinin B and the hypothalamic regulation of reproduction. // Brain Res. 2010. Vol. 10, № 1. P.116-128.
9. De Bond J.A., Smith J.T., Kisspeptin and energy balance in reproduction. // Reproduction. 2014. Vol. 147, № 3. P. 53-63.

10. Pasquier J. et al. Molecular evolution of GPCRs: Kisspeptin/kisspeptin receptors. // *J Mol Endocrinol*. 2014. Vol. 52, № 3. P. 101-117.
11. Caronia L.M. et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364, № 3. P. 215-225.
12. Shen Z.Q., Xu J.J., Lin J.F., Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone infunctional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. // *J Endocrinol Invest*. 2014. № 36. P. 812–815.
13. Genazzani A.D. et al. Spontaneous episodic release of adenohipophyseal hormones in hypothalamic amenorrhea. // *Gynecol Endocrinol*. 1995. Vol. 9, P. 325–334.
14. Mendes M.C. et al. Induction of ovulation with clomiphene citrate in combination with metoclopramide in patients with amenorrhea of hypothalamic origin. // *Gynecol Endocrinol*. 1999. Vol. 13, № 3. P. 149-154.
15. Rodriguez A.J., Mastronardi C.A., Paz-Filho G.J., New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin. // *Ther Clin Risk Manag*. 2015. Vol. 16, № 11, P. 1391-1400.
16. Chou S.H. et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108, P. 6585–6590.
17. Welt C.K. et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 351, P. 987–997.
18. Jayasena C.N. et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 94, № 11. P. 4315-4323.
19. Jayasena C.N. et al. A single injection of kisspeptin-54 temporarily increases luteinizing hormone pulsatility in healthy women. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013. Vol. 79, № 4. P. 558-563.
20. Jayasena C.N. et al. Twice-daily subcutaneous injection of kisspeptin-54 does not abolish menstrual cyclicity in healthy female volunteers. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. Vol. 98m № 11. P. 4464-4474.

21. Lavinia E., et al. New protocol of clomiphene citrate treatment in women with hypothalamic amenorrhea. // *Gynecological Endocrinology*. 2007. Vol. 23, № 6. P. 343–346.
22. Master-Hunter T., Amenorrhea: evaluation and treatment. // *Am Fam Physician*. 2006. Vol. 73, № 8. P. 1374-1382.
23. Otis C.L., et al. American college of sports medicine position stand. The female athlete triad. // *Med Sci Sports Exerc*. 1997. Vol. 29, P. 1–9.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006. Vol. 86, P. 148-154.
25. Rosenfield R.L., Clinical review 6: diagnosis and management of delayed puberty. // *J Clin Endocrinol Metab*. 1990. Vol. 70, P. 559-562.
26. De Souza M.J., et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. // *Hum Reprod*. 2009. Vol. 25, P. 491–503.
27. Mountjoy M., et al. The IOC consensus statement: beyond the female athlete triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). // *Br J Sports Med*. 2014. Vol. 48, № 7. P. 491-497.
28. Hoek H.W., Hoeken D., Review of the prevalence and incidence of eating disorders. // *Int J Eat Disord*. 2003. Vol. 34, № 4. P. 383-396.
29. Wakeling A. Epidemiology of anorexia nervosa. // *Psychiatry Res*. 1996. Vol. 62, № 1. P. 3-9.
30. Machado P.P., et al. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. // *Int J Eat Disord*. 2007. Vol. 40, №3. P. 212-217.
31. Kafeel, et al. Prevalence and factors of amenorrhea. // *Int J Pharm*. 2014. Vol. 4. № 1. P. 16-21.
32. Schally A.V., et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. // *Biochem Biophys Res Commun*. 1971, Vol. 43, P. 393–399.
33. Clarke I.J., Control of GnRH secretion. // *J Reprod Fertil Suppl*. 1987. Vol. 34, P. 1–8.

34. Perkins R.B., Hall J.E., Martin K.A., Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. Vol. 84, P. 1905–1911.
35. Lee J.H., Welch D.R., Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57, № 15. P. 2384-2387.
36. West A., et al. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). // *Genomics.* 1998. Vol. 54, № 1. P. 145-148.
37. Kotani M., et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. // *J Biol Chem.* 2001. Vol. 276, №37. P. 34631-34636.
38. Pampillo M., et al. Regulation of GPR54 signaling by GRK2 and arrestin. // *Mol Endocrinol.* 2009. Vol. 23. P. 2060–2074.
39. Szereszewski J.M., et al. GPR54 regulates ERK1/2 activity and hypothalamic gene expression in a Galpha(q/11) and beta-arrestin-dependent manner. // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, P. 12964.
40. Tena-Sempere M. Review GPR54 and kisspeptin in reproduction. // *Hum Reprod Update.* 2006. Vol. 12, № 5. P. 631-639.
41. Mead E.J., et al. Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. // *J Pharmacol.* 2007. Vol. 151, № 8. P. 1143-1153.
42. Guran T., et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94, № 10. P. 3633-3639.
43. Castellano J.M., et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. // *Endocrinology.* 2005. Vol.146, P. 3917–3925.
44. Compagnucci C., et al. Effect of nutritional stress on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the growing male rat. // *Neuroimmunomodulation.* 2002. Vol. 10, P. 153–162.

45. Luque R.M., Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, P. 4601–4611.
46. Smith R., Nicholson R.C. Corticotrophin releasing hormone and the timing of birth. // *Front Biosci*. 2007. Vol. 12, P. 912–918.
47. Vale W., et al. Characterization of a 41- residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and b-endorphin. // *Science*. 1981. Vol. 213, P. 1377– 1394.
48. Rivier C., et al. In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin, b-endorphin, and corticosterone. // *Endocrinology*. 1982. Vol. 110, P. 272–278.
49. Maalhagh M., et al. Effects of Prepubertal Acute Immobilization Stress on Serum Kisspeptin Level and Testis Histology in Rats. // *Pak J Biol Sci*. 2016. Vol. 9, № 1. P. 43–48.
50. Rabin D.S., et. al. Glucocorticoids inhibit estradiol-mediated uterine growth: possible role of the uterine estradiol receptor. // *Biol Reprod*. 1990. Vol. 42. P. 74–80.
51. Mastorakos G., et al. Presence of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in normal and polycystic human ovaries. // *J Clin Endocrinol Metab*. 1994. Vol. 79, P. 1191–1197.
52. Castellano J.M., Acute inflammation reduces kisspeptin immunoreactivity at the arcuate nucleus and decreases responsiveness to kisspeptin independently of its anorectic effects. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 299, №1. P. 54-61.
53. Wang O., Glucocorticoids Regulate Kisspeptin Neurons during Stress and Contribute to Infertility and Obesity in Leptin-Deficient Mice. Doctoral dissertation, Harvard University
54. Facchinetti F., et al. Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. // *Psychoneuroendocrinology*. 1993. Vol. P. 397–404.

55. Reifstein E.C., Jr. Psychogenic or “hypothalamic” amenorrhea. // *Med Clin North Am.* 1946. Vol. 30, P.1103–1115.
56. Russel G., Premenstrual tension and “psychogenic” amenorrhea: psychophysical interaction. // *J Psychosom Res.* 1972. Vol. 16, P. 279–287.
57. Nappi R., Facchinetti F., Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea. // *Arch Womens Ment Health.* 2003. Vol. 6, P. 83–89.
58. Шевчик Н. В., и соавт., Влияние нервно-психического напряжения на репродуктивную функцию женщин молодого возраста. // *Акушерство и гинекология.* 2002. № 4. С. 27-30.
59. Giles D.E., Berga S.L., Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. // *Fertil Steril.* 1993. Vol. 60, P. 486–492.
60. Berga S.L., Girton L.G., The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. // *Psychiatr Clin North Am.* 1989. Vol. 12, P. 105–116.
61. Berga S., Loucks T., Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. // *Ann N Y Acad Sci.* 2006. Vol. 1092, P. 114–129.
62. Gambera A., et al. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. // *Fertil Steril.* 2007. Vol. 87, P. 876–885.
63. Comai S., et al. Serum levels of tryptophan, 5-hydroxytryptophan and serotonin in patients affected with different forms of amenorrhea. // *Int J Tryptophan Res.* 2010. Vol. 3, P. 69-75.
64. Nappi R.E., et al. Hypothalamic amenorrhea: evidence for a central derangement of hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis activity. // *Fertil Steril.* 1993. Vol. 59, № 3. P. 571-576.
65. Bethea C.L., et al. Effects of citalopram on serotonin and CRF systems in the midbrain of primates with differences in stress sensitivity. // *J Chem Neuroanat.* 2011. Vol. 41, № 4. P. 200-218.
66. Bethea C.L., et al. Serotonin-related gene expression in female monkeys with individual sensitivity to stress. // *Neuroscience.* 2005. Vol. 132, № 1. P. 151-166.

67. Cameron J.L., Helmreich D.L., Schreihof D.A., Modulation of reproductive hormone secretion by nutritional intake: stress signals versus metabolic signals. // Hum Reprod. 1993. Vol. 8, P. 162–167.
68. Loucks A.B., Thuma J.R., Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. // J Clin Endocrinol Metab. 2003/ Vol. 88, № 1. P. 297-311.
69. Considine R.V., Caro J.F., Leptin: genes, concepts and clinical perspective. // Horm Res. 1996. Vol. 46.: P. 249–256.
70. Pankov Y.A., Kisspeptin and Leptin in the Regulation of Fertility. // Molecular Biology. 2015. Vol. 49, №. 5. P. 631–637.
71. Smith J.T., et al. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. // J Neuroendocrinol. 2006. Vol. 18, P. 298-303.
72. Andrico S., et al. Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea. // Hum Reprod. 2002. Vol. 17, P. 2043–2048.
73. Mantzoros C.S., Flier J.S., Rogol A.D., A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V: Rising leptin levels may signal the onset of puberty. // J Clin Endocrinol Metab 1997. Vol. 82, P. 1065-1070.
74. Kopp W., et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. // Mol. Psychiatry. 1997. Vol. 2, P. 335-340.
75. Audi L., Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. // Mol. Psychiatry. 1998. Vol. 3, P. 544-547.
76. Stephens T.W., et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. // Nature. 1995; Vol. 377, P. 530-532.
77. Fu L.Y., van den Pol A.N. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. // J Neurosci. 2010. Vol. 30, P. 10205–10219.
78. Pedrazzini T., Pralong F., Grouzmann E., Neuropeptide Y: the universal soldier. // Cell Mol Life Sci. 2003. Vol. 60, P. 350–377.

79. Kalra S.P., Crowley W.R., Neuropeptide Y: a novel neuroendocrine peptide in the control of pituitary hormone secretion, and its relation to luteinizing hormone. // *Front Neuroendocrinology*. 1992. Vol. 13, P. 1–46.
80. Meczekalski B., et al., Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: Neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. // *Gynecological Endocrinology*. 2006. Vol. 22, № 5. P. 239-243.
81. Schwartz M.W., et al. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. // *Endocrine Reviews*. 1992. Vol. 13, P. 387–414.
82. Gordon M.C., Functional hypothalamic amenorrhea. // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363, P. 365–371.
83. DiVall S.A., et al. Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice. // *J Clin Invest*. 2010. Vol. 120, P. 2900-2909.
84. Laughlin G.A., Dominguez C.E., and Yen S.S.C., Nutritional and Endocrine-Metabolic Aberrations in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. Vol. 83, №1. P. 131-139.
85. Tena-Sempere M., Ghrelin as a pleiotrophic modulator of gonadal function and reproduction. // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008. Vol. 4, P. 666–674.
86. Roa J., et al. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. // *Mol Cell Endocrinol*. 2010. Vol. 324. P. 87-94.
87. Schneider L.F., Warren M.P., Functional hypothalamic amenorrhea is associated with elevated ghrelin and disordered eating. // *Fertil Steril*. 2006. Vol. 86, P. 1744–1749.
88. De Souza M.J., et al., Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004. Vol. 89, № 7. P. 3536-3542.
89. Schneider L.F., Monaco S.E., Warren M.P., Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating. // *Fertil Steril*. 2008. Vol. 90, № 1. P. 121-128.

90. Tolle V., et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. Vol. 88, P. 109–116.
91. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. [Tech Rep Series 854.] Geneva: World Health Organization, 1995.
92. Frisch R.E., Fatness, menarche, and female fertility. // *Perspect Biol Med.* 1985. Vol. 28, P. 611–633.
93. Miller K.K., et al. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 89, P. 4434–4438.
94. Tinahones F.J., et al., Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa. // *Eat Weight Disord.* 2005. Vol. 10, P. 52–55.
95. Golden N.H., et al., Resumption of menses in anorexia nervosa. // *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997. Vol. 151, P. 16–21.
96. Frisch R.E., McArthur J.W., Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. // *Science.* 1974. Vol. 185, P. 949–951.
97. Laura Al-Dakhiel Winkler, Body Composition and Menstrual Status in Adults With a History of Anorexia Nervosa—At What Fat Percentage is the Menstrual Cycle Restored? // *Int J Eat Disord.* 2016. P. 00:000-000
98. El Ghoch M., Calugi S., Chignola E., Bazzani P.V., Dalle Grave R. Body fat and menstrual resumption in adult females with anorexia nervosa: a 1-year longitudinal study. // *J Hum Nutr.* 2016. Vol. 29, № 5. P. 662-666.
99. Arimura C, Nozaki T, Takakura S. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa. // *Eat Weight Disord.* 2010. Vol. 15, P. 226–233.
100. Енева Н.Г., Нефедова Л.Н., Локтионова А.С, Иловайская И.А., Кимю А.И., Роль генетических факторов в патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма. // *Проблемы Эндокринологии.* 2014. Том 6, С. 38-44.
101. Bonomi M., et al., New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. // *Asian Journal of Andrology.* 2011. Vol. 14, № 1. P. 49-56.

102. Semple R.K., Topaloglu A.K., The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism - novel insights and new questions. // *Clinical Endocrinology*. 2010. Vol. 72, № 4. P. 427-435.
103. Tena-Sempere M., et al., Normosmic Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Due to TAC3/TACR3 Mutations: Characterization of Neuroendocrine Phenotypes and Novel Mutations. // *PloS One*. 2011. Vol. 6, № 10. E. 25614.
104. Backholer K., et al., Kisspeptin Cells in the Ewe Brain Respond to Leptin and Communicate with Neuropeptide Y and Proopiomelanocortin Cells. // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151, № 5. P. 2233-2243.
105. Bouligand J., et al., Genetics defects in GNRH1: A paradigm of hypothalamic congenital gonadotropin deficiency. // *Brain Research*. 2010. Vol. 1364, P. 3-9.
106. Seminara S.B., Hayes F.J., Crowley W.F., Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in the Human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann's Syndrome): Pathophysiological and Genetic Considerations. // *Endocrine Reviews*. 1998. Vol. 19, № 5. P. 521-539.
107. Chevrier L., Guimiot F., Roux N., GnRH receptor mutations in isolated gonadotropic deficiency. // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011. Vol. 346, №2. P. 21-28.
108. Kaiser U.B., Conn P.M., Chin W.W., Studies of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Action Using GnRH Receptor-Expressing Pituitary Cell Lines1. // *Endocrine Reviews*. 1997. Vol. 18, № 1. P. 46-70.
109. Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильин А.Б., Бескровный С.В. Функциональная гипоталамическая аменорея. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2003. № 1. С. 20–24.
110. Самохвалова К.В., Белоконь И.П., Уварова Е.В., Нормогонадотропная аменорея в практике детского гинеколога. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. С. 46–53
111. Klein D.A., Poth M.A., Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. // *Am Fam Physician*. 2013. Vol. 87, P. 781–788.

112. Falsett L., et al., Long-Term Follow-Up of Functional Hypothalamic Amenorrhea and Prognostic Factors. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 87, № 2. P. 500–505.
113. Hergenroeder A.C., et al., Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. // *Am J Obstet Gynecol*. 1997. Vol. 176., P. 1017–1025.
114. Castelo-Branco C., Vicente JJ, Pons F, et al. Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenorrheic women treated with oral contraceptives. *J Reprod Med* 2001;46:875–9.
115. Lewin R., Ostyn M., Suitability of cyproterone acetate in the treatment of osteoporosis associated with athletic amenorrhea. // *Int J Sports Med*. 1988. Vol. 9, P. 187–192.
116. Gulekli B., Davies M.C., Jacobs H.S., Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhea. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994. Vol. 41, P. 275–281.
117. Haenggi W., Casez J.P., Birkhaeuser M.H., Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel. // *Osteoporos Int*. 1994. Vol. 4, P. 99–103.
118. Cumming D.C., Exercise associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy. // *Arch Intern Med*. 1996. Vol. 156, P. 2193–2195.
119. Rickenlund A., et al. Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004. Vol. 89, P. 4364–4370.
120. Gibson J.H., Treatment of reduced bone mineral density in athletic amenorrhea: a pilot study. // *Osteoporos Int*. 1999. Vol. 10, P. 284–289.
121. Gremion G., Rizzoli R., Slosman D., Oligo-amenorrheic long-distance runners may lose more bone in spine than in femur. // *Med Sci Sports Exerc*. 2001. Vol. 33, P. 15–21.

122. Zanker C.L., Cooke C.B., Truscott J.G., Annual changes of bone density over 12 years in an amenorrheic athlete. // *Med Sci Sports Exerc.* 2004. Vol. 36, P. 137–142.
123. Hergenroeder A.C., Smith E.O., Shypailo R., Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. // *Am J Obstet Gynecol.* 1997. Vol. 176, № 5. P. 1017-1025.
124. Castelo-Branco C., et al. Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenorrheic women treated with oral contraceptives. // *J Reprod Med.* 2001. Vol. 46, P. 875–879.
125. Klibanski A, et al. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995. Vol. 80, P. 898–904.
126. Gordon C.M., Grace E., Emans S.J., Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, P. 4935–4941.
127. Grinspoon S., Thomas L., Miller K., Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, P. 2883–2891.
128. Kreipe R.E., Hicks D.G., Rosier R.N., Preliminary findings on the effects of sex hormones on bone metabolism in anorexia nervosa. // *J Adolesc Health.* 1993. Vol. 14, P. 319–324.
129. Remorgida V., et al., Naltrexone in functional hypothalamic amenorrhea and in the normal luteal phase. // *Obstet Gynecol.* 1990. Vol. 76, № 6. P. 1115-1120.
130. Berga S.L., et al., Acceleration of luteinizing hormone pulse frequency in functional hypothalamic amenorrhea by dopaminergic blockade. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1991. Vol. 72, № 1. P. 151-156.
131. Manieri C., et al., Naltrexone must not be considered a real therapy in functional hypothalamic amenorrhea. The results of a double blind controlled study. // *Panminerva Med.* 1993. Vol. 35, № 4. P. 214-217.

132. Couzinet B., et al., Even after priming with ovarian steroids or pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration, naltrexone is unable to induce ovulation in women with functional hypothalamic amenorrhea. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995. Vol. 80, № 7. P. 2102-2107.
133. Genazzani A.D., et al., Effect of short term sibutramine on gonadotropin spontaneous pulsatile release in normogonadotropinemic amenorrheic subjects. // *J Chin Clin Med.* Vol. 3, P. 361–369.
134. Genazzani AD., et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) administration positively affects reproductive axis in hypogonadotropic women with functional hypothalamic amenorrhea. // *J Endocrinol Invest.* 2011. Vol. 34, № 4. P.287-291.
135. Genazzani A.D., et al., Short-term estriol administration modulates hypothalamo-pituitary function in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA). // *Gynecol Endocrinol.* 2016. Vol. 32, № 3. P. 253-257.
136. Sienkiewicz E., et al., Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. // *Metabolism.* 2011. Vol. 60, P. 1211–1221.
137. Berga S.L., Marcus M.D., Loucks T.L., Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. // *Fertil Steril.* 2003. Vol. 80. P. 976–981.
138. Michopoulos V., Mancini F., Loucks T.L., Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. // *Fertil Steril.* 2013. Vol. 99, P. 2084–2091.
139. Tschugguel W., Berga S.L., Treatment of functional hypothalamic amenorrhea with hypnotherapy. // *Fertil Steril.* 2003. Vol. 80, P.982-985.
140. Mallinson RJ, et. al., A case report of recovery of menstrual function following a nutritional intervention in two exercising women with amenorrhea of varying duration. // *J Int Soc Sports Nutr.* 2013. Vol 10, P. 34.
141. Lagowska K., Kapczuk K., Friebe Z., Bajerska J., Effects of dietary intervention in young female athletes with menstrual disorders. // *J Int Soc Sports Nutr.* 2014. Vol. 11, P. 21.

142. Dueck C., et al., Treatment of athletic amenorrhea with a diet and training intervention program. // *Int J Sport Nutr.* 1996. Vol. 6, P. 24–40.
143. Arends J.C., Restoration of menses with nonpharmacologic therapy in college athletes with menstrual disturbances: a 5-year retrospective study. // *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012. Vol. 22, P. 98-108.
144. Kopp-Woodroffe S.A., Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program. // *Int J Sport Nutr.* 1999. Vol. 9, P. 70–88.
145. Barrett J.C., Fry B., Maller J., Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. // *Bioinformatics.* 2005. Vol. 15, № 2. P. 263-265.
146. Gordon C.M., et al., Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017.
147. Сметник А.А., Сметник В.П., Гависова А.А., Донников А.Е., Иванец Т.Ю., Юренева С.В., Неинструментальный метод скрининга низкой минеральной плотности кости у женщин со вторичной аменореей. // *Акушерство и гинекология.* 2014. №8. P. 59-64.
148. Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Шевцова В.Л., Роль жировой ткани в генезе эндокринно-метаболических нарушений у больных с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела. // *Акушерство и гинекология.* 2007. № 4. С.29-34.
149. Kitano T. Kitano N., Inomoto T., Evaluation of body composition using dual energy X-ray absorptiometry, skinfold thickness and bioelectrical impedance analysis in Japanese female college students. // *J Nutr Sci Vitaminol.* 2001. Vol. 47, P. 122.
150. Gupta N., et al., Comparison of body composition with bioelectric impedance (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) among Singapore Chinese. // *J Sci Med Sport.* 2010. Vol. 14, P. 33.
151. 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.

152. Warren M.P., FHA: hypoleptinemia and disordered eating. // J Clin Endocrinol Metab. 1999. Vol. 84, №3. P. 873-877.
153. Ballauff A., Ziegler A., Emons., et al Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain. // Mol. Psychiatry. 1999; Vol. 4, P. 71-75.
154. Pedersen-White J.R. et al., The prevalence of intragenic deletions in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. // Mol. Hum. Reprod. 2008. Vol. 14, №6. P. 367–370.
155. Bianco S.D., et al., KISS1R intracellular trafficking and degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. // Endocrinology. 2011. Vol. 152, №4. P. 1616–1626.
156. Navarro V.M., et al., Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. // Physiol. 2004. Vol. 561, № 2. P. 379–386.
157. Blazej Mieczekalski et al. The spontaneous endogenous pulsatile release of kisspeptin is temporally coupled with luteinizing hormone in healthy women. // Fertil Steril. 2016. Vol. 105, №5. P. 1345-1350.
158. Latif R., Rafique N., Serum kisspeptin levels across different phases of the menstrual cycle and their correlation with serum oestradiol. // Neth J Med. 2015. Vol. 73, № 4. P. 175-178.
159. Katagiri F., Kotani M., The relationship between circulating kisspeptin and sexual hormones levels in healthy females. // Biochem Biophys Res Commun. 2015. Vol. 13, № 3. P. 663-666.
160. Nazish R., Latif R., Serum kisspeptin levels in normal and overweight Saudi females and its relation with anthropometric indices. // Ann Saudi Med. 2015. Vol. 35, № 2. P. 157-160.
161. Bacopoulou F., et al., Serum kisspeptin concentrations are negatively correlated with body mass index in adolescents with anorexia nervosa and amenorrhea. // Hormones. 2017. Vol. 16, № 1. P. 33-41.

162. Podfigurna A., Czyzyk A., Meczekalski B., Serum kisspeptin levels in patients with anorexia nervosa. // *Pol Med J*. 2018. Vol. XLV, № 265 P. 24–27.
163. Berga S.L., Girton L.G., The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. // *Psychiatr Clin North Am*. 1989. Vol. 12, P. 105–116.
164. Dundon, C. M., Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. // *Fertility and Sterility*. 2010. Vol. 94, №6. P. 2239-2243.
165. Pop-Jordanova N., MMPI for personality characteristics of patients with defferent diseases. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015. Vol. 36, № 1. P.153-164.
166. Cumella E.J., Wall A.D., Kerr-Almeida N., MMPI-2 in the inpatient assessment of women with eating disorders. *J Pers Assess*. 2000. Vol. 75, № 3. P. 387-403.
167. Бобров А.Е., Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Никитина Т.Е., Агамамедова И.Н., Табеев Г.И., Психопатологические и эндокринно-гинекологические особенности женщин с функциональной гипоталамической аменореей. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018. Том 28, №3. С 23-28.
168. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Москвичева Ю.Б., Табеева Г.И., Особенности метаболического и пищевого статуса пациенток с функциональной гипоталамической аменореей. // *Гинекология*. 2017. Том 19, № 2. С. 15-18.
169. Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е., Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей // *Вопросы питания*. 2018. Том 87, № 1. С. 85-91.
170. Garner D.M., Olmsted M.P., Polivy J., Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord*. 1983. Vol. 2, P. 15–34.
171. Giovanni A., et al., Depression and anxiety associated with secondary amenorrhea. // *Psychosomatics*. 1985. Vol. 25, № 12. P. 905-908.

172. Reynolds-May M.F., Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. // *Bipolar Disord.* 2014. Vol. 16, P. 37–47.
173. Чернуха Г.Е., Бобров А.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Никитина Т.Е., Агамамедова И.Н., Психопатологические особенности и эндокринно-метаболический профиль пациенток с функциональной гипоталамической аменореей. // *Акушерство и гинекология.* 2019. №2. С. 105-12.
174. Miller K.K., et al., Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. Vol. 83, №7. P. 2309-2312.
175. Rubin R.T., Rhodes M.E., Czambel R.K., Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. // *Psychiatry Res.* 2002. Vol. 113, P. 255-268.
176. Antonijevic I.A., et al., Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. // *J Psychiatr Res.* 1998. Vol. 32, P. 403-410.
177. Deuschle M., et al., Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. // *Horm Metab Res.* 1996. Vol. 28, P. 714-717.
178. Nakamura T., et al., Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor α and induction of Fas ligand in osteoclasts // *Cell.* 2007. Vol. 130, P. 811–823.
179. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A.R., Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. // *Gynecol. Endocr.* 2010. Vol. 26, № 9. P. 652-657.
180. Zagarins S.E., et al., The association of lean mass and fat mass with peak bone mass in young premenopausal women. // *J Clin Densitom.* 2010. Vol. 13, P. 392.
181. Bogl L.H., et al., An investigation into the relationship between soft tissue body composition and bone mineral density in a young adult twin sample. // *J Bone Miner Res.* 2011. Vol. 26, P. 79.
182. Diamanti A., et al, Bone mineral density in adolescent girls with early onset of anorexia nervosa. // *Clin Nutr.* 2007. Vol. 26, P. 329.

183. Bruni V., et al, Predictors of bone loss in young women with restrictive eating disorders. // *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006. Vol. 3, P. 219.
184. Fazeli P.K., Klibanski A., Bone metabolism in anorexia nervosa. // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014. Vol. 12, P. 82–89.
185. Robinson L., et al. A systematic review and meta-analysis of the association between eating disorders and bone density. // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27, P. 1953–1966.
186. De Souza M.J., The presence of both an energy deficiency and estrogen deficiency exacerbate alterations of bone metabolism in exercising women. // *Bone.* 2008. Vol. 43, № 1. P. 140-148.
187. Strokosch G.R., et al., Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. // *J Adolesc Health.* 2006. Vol. 39, P. 819–827.
188. Warren M.P., et al., Persistent osteopenia in ballet dancers with amenorrhea and delayed menarche despite hormone therapy: a longitudinal study. // *Fertil Steril.* 2003. Vol. 80, P. 398–404.
189. Klibanski A., et al., The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995. Vol. 80, P. 898–904.
190. Gibson J.H., et al., Treatment of reduced bone mineral density in athletic amenorrhea: a pilot study. // *Osteoporos Int.* 1999. Vol. 10, P. 284–289.
191. Gordon C.M., et al., Physiologic regulators of bone turnover in young women with anorexia nervosa. // *J Pediatr.* 2002. Vol. 141, № 1. P. 64–70.
192. Trombetti A., et al., Selective determinants of low bone mineral mass in adult women with anorexia nervosa. // *Int J Endocrinol.* 2013. P. 1-9.
193. Castelo-Branco C, et al., Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenorrheic women treated with oral contraceptives. // *J Reprod Med.* 2001/ Vol. 46, P. 875–879.

194. Hergenroeder A.C., et al., Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. // *Am J Obstet Gynecol.* 1997. Vol. 176, P. 1017–1025.
195. Warren M.P., et al., Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in women with hypothalamic amenorrhea and osteopenia: an open-label extension of a double-blind, placebo-controlled study. // *Contraception.* 2005. Vol. 72, P. 206–211.
196. Seeman E., et al., Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. // *J Bone Miner Res.* 1992. Vol. 7, P. 1467–1474.
197. Schuiling G.A., et al., Differential effect of estrogen on pituitary responsiveness to GnRH in women with different forms of hypothalamic amenorrhea. // *Acta Endocrinol.* 1990. Vol. 122, № 5. P. 651-655.
198. Perheentupa A, Ruukonen A, Tapanainen JS. Transdermal estradiol treatment suppresses serum gonadotropins during lactation without transfer into breast milk.// *Fertil Steril.* 2004. Vol. 82, № 4. P. 903-907.
199. 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.
200. Brown J, Farquhar C., Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016.
201. Djurovic M., et al., Gonadotropin response to clomiphene and plasma leptin levels in weight recovered but amenorrhoeic patients with anorexia nervosa. // *J Endocrinol Invest.* 2004. Vol. 6. P. 523-527.
202. Magda C., Robert J., Schoemaker J., Ovulation induction with a single-blind treatment regimen comparing naltrexone, placebo and clomiphene citrate in women with secondary amenorrhea. // *Acta Endocrinologia.* 1992. Vol. 126, P. 410-415.
203. Vincenzo De Leo, et al., Administration of L-thyroxine does not improve the response of the hypothalamo–pituitary–ovarian axis to clomiphene citrate in

- functional hypothalamic amenorrhea. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2000. Vol. 90, P. 103–108.
204. Legro R.S., et al., Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, P. 119-129.
205. Bernard C., Utilization of the biochemical response to clomiphene citrate for the selection of women with hypothalamic amenorrhea who require further investigation. // *Fertility and Sterility*. 1987. Vol. 48, P. 766-769.
206. Altinkaya S.O., et al., Treatment of clomiphene-citrate-related ovarian cyst in a prospective randomized study. A single center experience. // *J Obstet Gynaecol Res*. 2009. Vol. 35, №5. P. 940-945.
207. Ashburner, M., et al., Gene Ontology: tool for the unification of biology. // *Nature Genetics*. 2000. Vol. 25, № 1. P. 25–29.
208. The Gene Ontology Consortium, The Gene Ontology Resource: 20 years and still Going strong. // *Nucleic Acids Research*. 2019. Vol. 47, P. 330–338.
209. Berga S.L., Loucks T.L., The diagnosis and treatment of stress-induced anovulation. // *Minerva Ginecol*. 2005. Vol. 57, №1. P. 45-54.
210. Golden M., et al., The Effect of Estrogen-Progestin Treatment on Bone Mineral Density in Anorexia Nervosa. // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002. Vol. 15, P. 135-143 .
211. Mallinson R.J., et al., A case report of recovery of menstrual function following a nutritional intervention in two exercising women with amenorrhea of varying duration. // *J Int Soc Sports Nutr*. 2013. Vol. 10, P. 34-40.
212. Arends J.C., et al., Restoration of menses with nonpharmacologic therapy in college athletes with menstrual disturbances: a 5-year retrospective study. // *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2012. Vol. 22, P. 98–108.
213. Bullis J.R., et al., The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: preliminary exploration of effectiveness for group delivery. // *Behav Modif*. 2015. Vol. 39, № 2. P. 295-321.

214. Волель Б.А., и соавт., Современные представления о стресс-зависимых нарушениях менструального цикла. // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 12. С. 34-40.
215. Волель Б.А., и соавт., Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. № 6. С. 8-13.