

Нарушения менструального цикла: терапия в трендах 2024 г.

В рамках научно-практической конференции «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии»/Ассамблея акушеров-гинекологов Москвы и Московской области 24 октября 2024 г. прозвучал доклад акушера-гинеколога, врача ультразвуковой диагностики ООО «Клиника современной озонотерапии», члена Международного общества по гинекологической эндокринологии, д.м.н. Карины Рустамовны БОНДАРЕНКО. Эксперт подробно осветила современные подходы к ведению пациенток с нарушениями менструального цикла, рассмотрела новые возможности лечения женщин с аменореей, олигоменореей и синдромом поликистозных яичников.

Большинство врачей в реальной клинической практике при любых нарушениях менструального цикла назначают пациенткам комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) или гестагены, если женщины заинтересованы в наступлении беременности. При этом не учитывается, что нарушения менструального цикла в виде олиго- и аменореи являются не отдельными нозологическими формами или синдромами, а только симптомами гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. У части женщин, заинтересованных в контрацепции, подобная терапевтическая стратегия может считаться обоснованной, но у некоторых пациенток под маской нормального менструального цикла на фоне приема КГК заболевания могут прогрессировать до необратимых форм и серьезных осложнений, в частности при функциональной гипоталамической аменорее или преждевременной недостаточности яичников. В этой связи крайне важно первоначально установить диагноз заболевания, проявляющегося олиго- или аменореей, и только после этого назначать терапевтические вмешательства.

Одной из наиболее частых причин нарушений ритма менструаций является синдром поликистозных яичников (СПЯ). Сегодня для эффективного ведения пациенток с аменореей, олигоменореей и СПЯ врач должен опираться на протоколы лечения,

представленные в современных отечественных клинических рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины и опыте мирового сообщества^{1,2}.

У женщин с СПЯ тактика применения КГК может быть вполне обоснованной, но не универсальной. В каждом случае лечение требует индивидуального подхода. Несмотря на то что большинство препаратов для контроля над симптомами СПЯ по-прежнему применяется off-label, регулирующие органы одобряют их использование для женщин с СПЯ. У пациенток с СПЯ применение КГК для управления симптомами клинической гиперандрогении, протекции эндометрия является доступной, эффективной, относительно безопасной стратегией.

СПЯ – пожизненная и неизлечимая эндокринопатия, поэтому цели лечения отличаются и определяются фенотипом СПЯ, возрастом, наличием репродуктивных планов, доступностью препаратов, а также предпочтениями женщины. К последним относят:

- устранение клинических проявлений гиперандрогении (КГК, антиандрогены, косметологические процедуры);
- профилактику гиперплазии и рака эндометрия (КГК, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, гестагены);
- подбор оптимальных методов контрацепции (КГК, гестагенные контрацептивы);

- нормализацию метаболических нарушений и снижение факторов риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (метформин, инозитол, препараты для борьбы с ожирением);
- лечение ановуляторного бесплодия;
- коррекцию психоэмоциональных нарушений и сексуальной дисфункции.

Ранее классическая стратегия лечения СПЯ у взрослых и подростков подразумевала применение КГК в качестве единственной линии терапии у женщин, не заинтересованных в беременности. Сегодня считается, что при назначении КГК женщинам с СПЯ необходимо руководствоваться критериями приемлемости контрацепции. Так, КГК, содержащие этинилэстрадиол 35 мкг и ципротерон ацетат, следует рассматривать в качестве терапии второй линии из-за потенциального высокого риска венозных тромбозомболических осложнений. Кроме того, КГК не являются метаболически нейтральными препаратами. В ряде исследований показано, что КГК повышают уровень инсулина и глюкозы в плазме крови, снижают чувствительность к инсулину. Для здоровых женщин подобные эффекты могут быть незначительными³. Однако у пациенток с СПЯ и ожирением, избыточной массой тела и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне применения КГК возрастает риск развития метаболических

¹ Клинические рекомендации – Аменорея и олигоменорея – 2024–2025–2026 (24.09.2024) – Утверждены Минздравом России.

² Клинические рекомендации – Синдром поликистозных яичников – 2021–2022–2023 (02.07.2021) – Утверждены Минздравом России.

³ Gaffield M.E., Culwell K.R., Lee C.R. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. Contraception. 2011; 83 (1): 16–29.



Научно-практическая конференция «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии»

нарушений⁴. Важно помнить, что СПЯ – нормоэстрогенное состояние, не требующее назначения заместительной гормональной терапии⁵. Пероральные контрацептивы, содержащие прогестин, только начинают изучаться в контексте защиты эндометрия от избыточной пролиферации у женщин с СПЯ.

В настоящее время все большую популярность при ведении пациенток с СПЯ приобретает новая стратегия – циклическое использование прогестинов для регуляции цикла и профилактики гиперплазии и рака эндометрия. Прогестины (гестагены) показаны женщинам с СПЯ, отказавшимся от приема КГК или имеющим противопоказания к их применению. Альтернативой терапии КГК и эффективным способом профилактики рака эндометрия может быть использование микронизированного прогестерона 200 мг (Утрожестан®) каждые 12–14 дней ежемесячно.

Согласно современным данным, уникальность молекулы микронизированного прогестерона прежде всего заключается в ее идентичности натуральному прогестерону, что обуславливает многообразие действия и отсутствие побочных эффектов⁶.

Аллопрегнанолон – физиологический метаболит эндогенного прогестерона и микронизированного прогестерона, воздействует на ГАМК-структуры головного мозга, оказывает нейропротективный, анксиолитический и седативный эффекты. На фоне применения препарата микронизированного прогестерона 200 мг (Утрожестан®) у женщин существенно снижаются уровни тревожности и стресса^{7,8}.

Кроме того, установлено, что циклическое использование микронизированного прогестерона не увеличивает риск развития метаболических нарушений, в первую очередь гестационного сахарного диабета, даже при использовании при беременности. Метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований у беременных показал, что на фоне применения микронизированного прогестерона риск развития гестационного сахарного диабета не возрастает⁹.

На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что использование микронизированного прогестерона (Утрожестан®) при СПЯ способствует защите эндометрия от избыточной пролиферации, обеспечивает анксиолитический эффект, не повышает риски венозных тромбозов, не усугубляет инсулинорезистентность, а также проявления гиперандрогении, что в совокупности у незаинтересованных в контрацепции женщин с СПЯ или пациенток с противопоказаниями/плохой переносимостью КГК позволяет считать указанную терапевтическую стратегию безопасной и эффективной. При этом необходимо подчеркнуть, что микронизированный прогестерон (Утрожестан®) не устраняет ановуляцию, не препятствует наступлению беременности и не обладает контрацептивным эффектом.

Антиандрогены – гормональные препараты, антагонисты андрогенов. В сочетании с эффективной контрацепцией антиандрогены у женщин с СПЯ используют в основном для лечения гирсутизма. Согласно международным протоколам лечения СПЯ, спиронолактон в дозе 25–100 мг/сут характеризуется

наименьшим риском побочных эффектов среди антиандрогенов¹⁰.

При ведении пациенток с СПЯ и нарушением менструального цикла первостепенное значение имеет управление инсулинорезистентностью с помощью модификации образа жизни и правильного питания. Однако при неэффективности этих мер вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) рекомендуется назначение фармакологических лекарственных средств, в первую очередь метформина в максимальной суточной дозе 2,5 г для взрослых и 2 г для подростков. Терапию метформином начинают с низкой дозы 500 мг, затем один-два раза в неделю ее постепенно с шагом 500 мг увеличивают до терапевтической – 2500 мг/сут. Однако использование метформина ограничивают дозозависимые нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, метформин снижает всасывание важнейшего микронутриента, витамина В₁₂ в кишечнике и концентрацию в сыворотке крови, поэтому на фоне применения метформина рекомендованы мониторинг уровня В₁₂ и проведение клинического анализа крови. Хотя применение метформина не противопоказано во время гестации, его рекомендуется отменять при подтверждении факта беременности.

Сегодня особый интерес вызывают вопросы применения инозитолов для борьбы с клиническими проявлениями инсулинорезистентности у пациенток с СПЯ. Мио-инозитол относится к наиболее перспективным и патогенетически обоснованным для применения в когорте пациенток с инсулинорезистентностью при СПЯ.

⁴ Cheang K.I., Essah P.A., Sharma S., et al. Divergent effects of a combined hormonal oral contraceptive on insulin sensitivity in lean versus obese women. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (2): 353–359.

⁵ DeVane G.W., Czekala N.M., Judd H.L., Yen S.S. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121 (4): 496–500.

⁶ Piette P.C.M. The pharmacodynamics and safety of progesterone. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020; 69: 13–29.

⁷ Dennerstein L., Spencer-Gardner C., Gotts G., et al. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* 1985; 290 (6482): 1617–1621.

⁸ Бруно де Линьер. Натуральный прогестерон и его особенности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2003; 3: 27–30.

⁹ Pergialiotis V., Bellos I., Hatzigelaki E., et al. Progestogens for the prevention of preterm birth and risk of developing gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (5): 429–436.

¹⁰ Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E., et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023; 108 (10): 2447–2469.

В соответствии с международными протоколами 2023 г. и проектом клинических рекомендаций РОАГ (2024), при СПЯ рекомендуется применение инозитолов как в монотерапии, так и в комбинации с гестагенами, КГК, антиандрогенами. Мио-инозитол наравне с метформином демонстрирует положительное влияние на снижение ИМТ, повышение чувствительности к инсулину у пациенток с СПЯ. Однако применение мио-инозитола ассоциируется с достижением лучших результатов в отношении регуляции менструального цикла по сравнению с метформином. Мио-инозитол повышает частоту наступления беременности у пациенток с СПЯ по сравнению с другим часто назначаемым стереоизомером инозитола D-хиро-инозитолом¹⁰.

Мио-инозитол и D-хиро-инозитол оказывают разные эффекты. Так, мио-инозитол способствует транслокации на плазматическую мембрану транспортера глюкозы GLUT4, усиливая поглощение глюкозы и одновременно уменьшая высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани. Под воздействием мио-инозитола происходит стимуляция поглощения глюкозы и по сути расходование энергии. D-хиро-инозитол, напротив, усиливает активность гликогенсинтазы, что способствует запасанию глюкозы. Кроме того, стереоизомеры инозитола мио-инозитол и D-хиро-инозитол играют специфическую роль на уровне яичников. Мио-инозитол увеличивает синтез рецепторов фолликулостимулирующего гормона в яичниках, что способствует реализации биологических эффектов ФСГ и восстановлению овуляции, повышает активность ароматаз, снижая синтез андрогенов. В свою очередь D-хиро-изомер способствует усилению продукции тека-клетками

тестостерона, ингибированию ароматазы в гранулезных клетках, что приводит к поддержанию стойкой «андрогенной среды» на уровне яичников. Наряду с этим при высоких уровнях D-хиро-изомера снижается качество ооцитов и blastocyst.

В настоящее время готовится к утверждению проект отечественных клинических рекомендаций по лечению СПЯ, в котором назначение инозитола рассматривается в качестве альтернативы метформину при нерегулярном менструальном цикле, метаболическом синдроме, ожирении. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен продукт Витажиналь® Инозит – комбинация мио-инозитола (инозит, инозитол, витамин B₈) и фолиевой кислоты (витамин B₉), усиленная колекальциферолом (витамин D₃), хрома пиколинатом и галлатом эпигаллокатехина. Витажиналь® Инозит предназначен для поддержки менструальной функции, подготовки к беременности и экстракорпоральному оплодотворению, липидного и углеводного обмена, в том числе для профилактики гестационного сахарного диабета, здоровья кожи и волос при гиперандрогении.

Эффекты галлата эпигаллокатехина (экстракт зеленого чая) подтверждены в многочисленных клинических исследованиях. Установлено, что у пациенток с СПЯ, получающих препарат, содержащий галлат эпигаллокатехина, значительно снижаются масса тела, уровни инсулина натощак и свободного тестостерона¹¹.

Другой важный компонент продукта Витажиналь® Инозит – хрома пиколинат. Это наиболее эффективная форма добавки хрома. Как известно, хром в синергизме с галлатом эпигаллокатехина играет основополагающую роль в усвоении глюкозы, участвует в углеводном, белковом

и липидном обмене, снижает инсулинорезистентность. Хрома пиколинат оказывает анорексигенный эффект, а также способствует потере жировой ткани при сохранении мышечной, активизирует процессы сжигания жира во время физических тренировок^{12, 13}.

В исследовании изучали влияние добавок хрома на эндокринный профиль, биомаркеры воспаления и окислительный стресс у женщин с СПЯ. Установлено, что частота наступления беременности среди женщин, получающих хром в сочетании с метформином, выше, чем среди женщин, принимающих плацебо. Кроме того, при использовании добавок хрома у пациенток с СПЯ снижаются уровни сыровоточного C-реактивного белка, плазменного малонового диальдегида, увеличивается общая антиоксидантная емкость плазмы (антиоксидантный и противовоспалительный эффекты)¹⁴. Суточная доза продукта Витажиналь® Инозит может определяться степенью выраженности клинических проявлений. Оптимальную схему применения подбирает врач. При СПЯ и нарушениях менструального цикла рекомендуется назначать по 2–4 саше-пакетика в сутки в течение 3–6 месяцев. Женщинам с ожирением, выраженным избытком массы тела, проявлениями гиперандрогении назначают по два саше-пакетика утром и вечером.

Таким образом, подходы к ведению пациенток с нарушениями менструального цикла зависят от возраста, причины и тяжести состояния. Назначение патогенетически оправданной терапии способствует наступлению регулярного менструального цикла, профилактике гиперплазии эндометрия, метаболических нарушений, а также повышению качества жизни женщин. 🌸

¹¹ Tehrani H.G., Allahdadian M., Farzane Zarre F., et al. Effect of green tea on metabolic and hormonal aspect of polycystic ovarian syndrome in overweight and obese women suffering from polycystic ovarian syndrome: a clinical trial. J. Educ. Health Promot. 2017; 6: 36.

¹² Ashoush S., Abou-Gamrah A., Bayoumy H., Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42 (3): 279–285.

¹³ Docherty J.P., Sack D.A., Roffman M., et al. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. J. Psychiatr. Pract. 2005; 11 (5): 302–314.

¹⁴ Jamilian M., Bahmani F., Siavashani M.A., et al. The effects of chromium supplementation on endocrine profiles, biomarkers of inflammation, and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Biol. Trace Elem. Res. 2016; 172 (1): 72–78.