

Клинические и эндокринные особенности менструального цикла женщин

Н.А.Ильасова[✉], В.А.Бурлев

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Представленные данные литературы посвящены систематизации наиболее значимых факторов и механизмов в отображении клинических и гормональных особенностей менструального цикла (МЦ) во время естественного перехода к менопаузе. Возникновение «лютеинового внефазного явления» (luteal out-of-phase event или LOOP event) – следствие циклической стимуляции преантральных фолликулов, которые становятся чувствительными на стимуляцию фолликулостимулирующего гормона в определенные интервалы МЦ. Такие интервалы описывают как возвратные волны, возникающие в пределах одного МЦ у женщин менопаузального перехода. LOOP-феномен объясняет природу переменных эндокринных изменений в период перехода к менопаузе.

Ключевые слова: менструальная функция, менопаузальный переход, атипичная секреция эстрадиола.

[✉]natalia_ilyasova@mail.ru

Для цитирования: Ильасова Н.А., Бурлев В.А. Клинические и эндокринные особенности менструального цикла женщин. Гинекология. 2015; 17 (6): 17–21.

Clinical and endocrine characteristics of the menstrual cycle of women

N.A.Ilyasova[✉], V.A.Burlev

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The literature data is systematization and presentation of the most relevant factors and mechanisms in clinical and hormonal characteristics of the menstrual cycle during a natural transition to menopause. The emergence of luteal out-of-phase LOOP event is a consequence of cyclic stimulation preantral follicles that become sensitive to stimulation of follicle-stimulating hormone in certain intervals of the menstrual cycle. These intervals describe as reflexive waves that occur within one menstrual period in women menopausal transition. The LOOP phenomenon explains the nature of variable endocrine changes during the transition to menopause.

Key words: menstrual cycle, menopausal transition, atypical estradiol secretion.

[✉]natalia_ilyasova@mail.ru

For citation: Ilyasova N.A., Burlev V.A. Clinical and endocrine characteristics of the menstrual cycle of women. Gynecology. 2015; 17 (6): 17–21.

Высоко вариабельная и непредсказуемая природа эндокринных изменений во время репродуктивного старения женщин, особенно в период перехода к менопаузе, когда ряд соответствующих клинических симптомов свидетельствует о приближении к менопаузе и причинит неприятные беспокойства женщине, привлекает интерес как клиницистов, так и исследователей.

Переход к менопаузе у большинства пациенток ассоциируется с изменениями в продолжительности менструального цикла (МЦ), длина которого может варьировать от 14 до 55 дней [1–4], а за несколько лет до этого в позднем репродуктивном периоде отмечается некоторое уменьшение длины цикла, составляя примерно 25–26 дней вместо обычных 28–29 дней [1, 5–7]. Наряду с этими особенностями наблюдаются и изменения в длительности менструаций. В то же время от 15 до 25% женщин не замечают каких-либо изменений в МЦ вплоть до последней менструации [8–10].

Средний возраст наступления менопаузы, изученный на основании публикаций из 26 стран мира, включая Россию, составляет 49,24 года (SD±1,73) [11]. Согласно другим источникам медиана возраста финального менструального периода (ФМП) соответствует 51,4 года [12, 13]. Хотя хронологический возраст женщины и используется как индикатор менопаузального перехода (МП), следует отметить, что как маркер он колеблется в широком диапазоне (42–58 лет), обладает низкой чувствительностью и не рекомендуется для этих целей [13].

Среди пациенток в возрастной категории от 15 до 70 лет отмечено, что максимальное число женщин с патологическими маточными кровотечениями наблюдается в возрастной группе от 41 года до 50 лет, а основные симптомы представлены мено- и метроррагией, олиго- и полименореей [14]. В патоморфологической характеристике эндометрия изученных состояний ведущую позицию занимала гиперплазия эндометрия (64,8%), а эндометрий пролиферативной и секреторной фазы встречался практически с одинаковой долей (40,8 и 38,9%) [14].

Высокая изменчивость МЦ во время МП фактически ставит вопрос о том, является ли это результатом физиологических или же патологических процессов, протекающих в

организме женщины на данном этапе жизни. При анализе 373 работ, отраженных в поисковых системах Pumed и eLibrary по разделу «menstrual cycle, menopausal transition», было выбрано 36 работ, имеющих статистически значимые отличия в представленных результатах ($p < 0,001$) и высокий индекс международного цитирования.

Цель исследования – систематизация и представление наиболее значимых факторов и механизмов в отображении клинических и гормональных особенностей МЦ во время естественного перехода к менопаузе.

Терминология менструального перехода

МП, согласно разработанному в 2001 г. рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) комплексу критериев функционирования репродуктивной системы, начинается с изменений в продолжительности МЦ и монотропного увеличения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); не ассоциируется с повышением лютеинизирующего гормона (ЛГ) и заканчивается последней самостоятельной менструацией – ФМП, классически определяемым только спустя 12 мес аменореи [13]. Перименопауза начинается с момента МП и заканчивается спустя 1 год после ФМП. Периоду МП предшествует репродуктивный период, который подразделяют на 3 стадии: ранний (-5 стадия); средний (-4 стадия) и поздний (-3 стадия). В течение МП выделяют 2 стадии: ранний (-2 стадия) и поздний (-1 стадия) [13]. В обновленной системе STRAW+10 (2011 г.) -3 стадия делится на -3b и -3a [15]. Стадия -3b характеризуется регулярным МЦ и нормальным уровнем ФСГ в ранней фолликулярной фазе, этап -3a – укороченной длиной цикла (однако не отвечает критериям -2 стадии) и повышенным уровнем ФСГ в ранней фолликулярной фазе. Уточненные критерии -2 стадии определяют вступление в ранний МП как начало переменных по длине МЦ, разница в длине которых составляет 7 дней и более с последующим сохранением этой разницы хотя бы 1 раз от момента начала вариабельности в течение 10 циклов. К вспомогательным критериям относят повышенные и изменчивые уровни ФСГ, низкие уровни антимюллера гормона (АМГ) и ингибина В (Инг В), а также низкое количество

антральных фолликулов [15]. Вступление в поздний МП (-1 стадия) начинается после наблюдения по крайней мере одного эпизода аменореи продолжительностью 60 дней и более. К вспомогательным критериям относят повышенный уровень ФСГ >25 IU/L, низкие уровни АМГ и Инг В и небольшое количество антральных фолликулов [15].

Менструальный цикл: основные клинические характеристики

Традиционно МЦ описывается 4 основными характеристиками, базирующимися на исследованиях Hallberg и соавт. (1966 г.), Treloar и соавт. (1967 г.), Snowden и Christian (1983 г.), Belsey и соавт. (1997 г.): 1) частота менструаций, которые оцениваются как частые, если происходят меньше чем через 24 дня; нормальные, если через 24–38 дней и редкие – более 38 дней; 2) регулярность – изменения от цикла к циклу за 12 мес, выражающиеся в днях; и трактуются как регулярные циклы, если изменения составляют от ± 2 до 20 дней, нерегулярные, если более 20 дней; 3) длительность менструации – длительные (более 8 дней), нормальные (4,5–8 дней), короткие (менее 4,5 дня); 4) объем кровопотери – обильные (более 80 мл), нормальные/умеренные (5–80 мл), скудные (менее 5 мл) [16].

Изменение частоты и продолжительности циклов, а также объема теряемой крови во время МП описываются как: гипоменорея – кровотечение возникает с регулярными интервалами, объем теряемой крови менее 20 мл; олигоменорея – кровотечение возникает с интервалом более 35 дней; мажущие выделения – межменструальное кровотечение не требует гигиенической защиты; метроррагия – межменструальное кровотечение требует гигиенической защиты; меноррагия (гиперменорея) – кровотечение возникает с регулярными интервалами, но оно чрезмерно обильное (более 80 мл); полименорея – кровотечение возникает с интервалом менее 21 дня; менометроррагия – частое и чрезмерное кровотечение с отсутствием цикличности [17].

Общепринятым инструментом в оценке менструального статуса принято считать менструальный календарь. Исследования по изучению МЦ свидетельствуют о том, что за 9 лет до менопаузы наблюдается небольшая средняя длительность цикла – 26,9 дня, которая начинает увеличиваться за 4 года до менопаузы и достигает 55 дней в последние 2 года до менопаузы [1]. Однако оценка менструального календаря является достаточно трудоемкой, по сравнению с использованием специальных анкет для определения менструального статуса. Так, опрос, проведенный среди женщин в возрасте 44–56 лет, позволил выделить 6 вариантов изменчивости МЦ с целью предсказания наступления менопаузы: 1) последнему менструальному периоду на момент опроса предшествовало 90 дней или более; 2) наличие одного или более эпизодов аменореи продолжительностью не менее 60 дней в течение предыдущего года; 3) разница в 19 дней или более между наиболее длинными и короткими интервалами цикла в течение предшествовавшего года; 4) циклы слишком вариabельные, чтобы сообщить об обычной длине цикла; 5) сообщения о менее регулярных циклах, чем они были в возрасте 40 лет; 6) сообщения об изменениях в продолжительности или тяжести кровопотери в период менструации по сравнению с таковыми в возрасте 40 [18]. Среди опрошенных женщин преобладал 6-й вариант – 78,5%; 3 и 5-й варианты изменчивости цикла наблюдались примерно в одинаковой степени – 34,6 и 33,6%; у 1/5 (21,8%) части был 2-й вариант и у 6,2% – 1-й вариант. Однако, несмотря на то что проявления 6-го варианта изменений МЦ фигурировали наиболее часто, авторам не удалось показать какой-либо его значимости для предсказания развития менопаузы, тогда как у 1-го варианта была самая высокая положительная прогностическая значимость для предсказания наступления менопаузы как в течение 2, так и в течение 4 последующих лет. У 2 и 4-го вариантов была низкая положительная прогностическая значимость для предсказания менопаузы в течение 2 лет, но хорошая положительная прогностическая значимость для установления менопаузы в течение 4 лет. Наибольший баланс между чувствительностью (94%) и специфичностью (91%) для

предсказания установления менопаузы в течение 2 лет был выявлен относительно 2-го варианта [18]. В то же время имеются данные о низком соответствии стадий МП, обнаруживаемых с помощью специального анкетирования или уровня ФСГ по отношению к стадиям МП, определяемым по менструальному календарю [19].

Количественное измерение менструальной кровопотери в двух последовательных циклах среди женщин среднего репродуктивного периода (31 и 26,5 мл), позднего репродуктивного периода (37,4 и 33 мл), раннего МП (59,6 и 61 мл) и позднего МП (48 и 25,6 мл) не выявило статистически значимых различий между ними. В то же время наибольший диапазон значений кровопотери наблюдался в группе позднего МП по сравнению с другими тремя группами. Объем менструальной кровопотери после овуляторных циклов (ОЦ) статистически значимо не отличался между группами. Около 40% женщин из группы позднего МП имели ановуляторный МЦ, при этом объем кровопотери (11,8 мл) был статистически значимо меньше, чем после ОЦ (68,9 мл) [20].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование считают «золотым стандартом» для идентификации овуляторного статуса. В то же время этот метод достаточно требователен к ресурсам и не всегда практичен для эпидемиологических исследований.

Наиболее часто для оценки овуляторного/ановуляторного МЦ прибегают к гормональным исследованиям, на основании которых выявлено, что среди регулярно менструирующих женщин в 3,7–23% случаев может наблюдаться ановуляция [21].

Алгоритмы, используемые для идентификации ановуляции, отличаются по исследуемым гормонам, применяемым к ним пороговым значениям, фазам цикла, в связи с чем их подразделяют на 3 категории, оценивающие: 1) уровень прогестерона (Р) лютеиновой фазы; 2) отношение эстрадиола (E_2) к прогестерону (E_2/P) в течение 5 последовательных дней во время перехода к лютеиновой фазе; 3) пик ЛГ в середину цикла [21].

Самые короткие ОЦ отмечают у женщин позднего репродуктивного возраста по сравнению с пациентками среднего репродуктивного возраста и позднего МП [22]. Продолжительность лютеиновой фазы ОЦ статистически значимо не отличается среди групп женщин -4, -3, -2 и -1 стадий по STRAW, тогда как продолжительность фолликулярной фазы достоверно короче при -3 стадии (поздний репродуктивный период) по сравнению с -4 стадией (средний репродуктивный период) – $12,9 \pm 2,8$ и $15,8 \pm 3,5$ дня соответственно [22]. Примерно 30% ОЦ среди женщин -1 стадии по STRAW имеют длину более 36 дней. В таких пролонгированных ОЦ выделяют латентную фазу (lag phase), период которой находится между концом менструальной фазы и началом 15-дневного интервала до овуляции (фолликулярная фаза) [2, 22].

Наибольшее количество ановуляторных циклов ($\approx 40\%$) зарегистрировано во время позднего МП (-1 стадия) со средней длиной цикла $80,1 \pm 5,5$ дней [20, 22, 23]. Доля ановуляторных циклов среди женщин среднего репродуктивного возраста составила 9%, раннего МП – 6% [20, 22].

Ключевые изменения в яичниках к периоду менопаузального перехода

Центральное место в патофизиологии МП принадлежит снижению количества фолликулов в яичниках, которое в свою очередь приводит к изменению механизмов обратной связи в яичниково-гипофизарной системе и в итоге – модификации секреции гормонов [24–26].

Данные, основанные на гистологическом исследовании ткани яичников, показали, что в 5 мес гестационного возраста имеется несколько миллионов нерастущих фолликулов. К 30 годам их популяция снижается примерно до 12% от первоначального резерва, а к 40 годам – до 3%, в возрасте 50–51 года их пул почти истощен и составляет меньше 1500 [27].

Среди клиницистов популярен термин «овариальный резерв», который по современным научным понятиям может быть представленным двумя разными формами: 1) пред-

установленный резерв примордиальных фолликулов; 2) динамический резерв мелких антральных фолликулов. И, как правило, с клинических позиций термин «овариальный резерв» обозначает именно динамический резерв мелких антральных фолликулов [28].

Стандартным методом оценки овариального резерва является подсчет количества антральных фолликулов с помощью ультразвукового исследования. Показано четкое снижение количества антральных фолликулов в прогрессии от -4 до -1 стадии старения репродуктивной системы по STRAW [29]. В обновленной версии STRAW+10 количество антральных фолликулов включено в качестве вспомогательного критерия для этапов от -3 до -1 [15].

Гормональные особенности в зависимости от фаз менструального цикла

Детальное изучение гормонального профиля на протяжении 9 лет до момента наступления менопаузы у одних и тех же женщин, имевших на момент исследования возраст 45–47 лет и регулярный МЦ продолжительностью 26–35 дней, было проведено шведскими исследователями [30]. Для объективизации функции яичников авторы использовали классификацию B.Landgren и E.Diczfalusy [31], основанную на уровнях E_2 и P в периферической крови в фолликулярную и лютеиновую фазы нормального овуляторного МЦ. Лютеиновая фаза характеризовалась повышением уровня P по крайней мере до 16 нмоль/л в последние 4 дня цикла. На основании этой классификации было выделено 4 типа активности яичников.

1. Тип А: отсутствие овариальной активности; низкие уровни E_2 и P.
2. Тип В: пролонгированная фолликулярная фаза без лютеиновой активности ($E_2 > 100$ пмоль/л; $P < 5$ нмоль/л).
3. Тип С: нормальная фолликулярная активность, сопровождаемая лютеиновой недостаточностью ($P > 5$ и $P < 16$ нмоль/л).
4. Тип D: нормальная овариальная активность.

Несмотря на то что все включенные в исследование женщины (100%) имели нормальный МЦ типа D, за период равный 21–30 циклам до начала менопаузы у 25% женщин наблюдался МЦ типа В, а за 1–10 циклов до начала менопаузы уже у 62%, и, соответственно, тип D – только у 38%. Средняя длительность циклов типа D достоверно отличалась от типа В, составив 30 и 52 дня соответственно [30].

Изучение уровней гормонов в двух последовательных циклах у женщин среднего репродуктивного возраста (-4 стадия), позднего репродуктивного возраста (-3 стадия), раннего МП (-2 стадия) и позднего МП (-1 стадия), согласно классификации STRAW, выявило следующие особенности [2, 20, 22]:

1. Во время менструальной фазы ОЦ – E_2 увеличивался от стадии к стадии и был статистически значимо выше у женщин позднего МП (-1 стадия) по сравнению с ранним МП (-2 стадия). ФСГ был выше у женщин -3, -2 и -1 стадий по сравнению с -4 стадией. Инг А был выше в группе позднего МП (-1 стадия) по сравнению со средним репродуктивным возрастом (-4 стадия) и поздним (-3 стадия). Инг В и АМГ постепенно снижались от стадии (-4) к стадии (-1) и значимо отличались во всех группах, кроме групп позднего репродуктивного возраста и раннего МП для Инг В и для АМГ – между группами раннего и позднего МП.

2. Во время фолликулярной фазы ОЦ – E_2 был подобным во всех 4 группах (-4, -3, -2 и -1 стадии по STRAW); ФСГ значимо увеличивался с различиями во всех группах, за исключением группы раннего и позднего МП; ЛГ был выше у женщин позднего МП по сравнению как со средним, так и с поздним репродуктивным периодом; Инг В и АМГ постепенно снижались во всех четырех группах со статистически значимыми различиями между ними, но не между группами среднего и позднего репродуктивного возраста, и раннего и позднего МП для Инг В, и не между группами раннего и позднего МП для АМГ.

3. Во время лютеиновой фазы ОЦ – P снижался постепенно от стадии -4 к стадии -1 репродуктивного старения и при парном сравнении групп был статистически

значимо ниже у женщин позднего МП, чем у пациенток среднего репродуктивного возраста ($21,4 \pm 19$ и $29,6 \pm 20,5$ нмоль/л соответственно). E_2 был значимо ниже в группе позднего репродуктивного возраста по сравнению как с ранним, так и поздним МП; ЛГ был выше в группах раннего и позднего МП, чем в позднем репродуктивном возрасте. ФСГ был ниже у женщин среднего репродуктивного возраста, чем у лиц позднего репродуктивного возраста, раннего МП и позднего МП, и статистически значимо выше в группе раннего МП по сравнению с группой позднего репродуктивного возраста. АМГ прогрессивно снижался во всех группах и имел статистически значимые различия между ними.

4. Во время латентной фазы (lag phase) пролонгированных ОЦ средние значения E_2 и Инг А были ниже, а средние ФСГ и ЛГ были выше по сравнению со значениями во время менструальной фазы ОЦ нормальной длины (E_2 : 230 ± 250 и 344 ± 241 пмоль/л; Инг А $12,8 \pm 10$ и $40,6 \pm 35$ пг/мл; ФСГ $46,8 \pm 32$ и $11,7 \pm 7,5$ МЕ/л; ЛГ $24,5 \pm 18$ и $9,3 \pm 7,2$ МЕ/л соответственно).

Таким образом, в прогрессии от -4 до -1 стадий STRAW наблюдаются увеличенные уровни ФСГ, ЛГ и E_2 и уменьшенный уровень P в лютеиновой фазе. Отмеченный спад Инг В и особенно АМГ указывает на то, что они могут быть полезными для предикции стадий STRAW, но для окончательных выводов необходимы большие когортные исследования [22].

В ОЦ в зависимости от уровня гормонов в сыворотке крови было предложено выделять три типа циклов (1–3-й), с целью наиболее близкого отражения изменений в яичниково-гипофизарной активности по мере подхода к менопаузе и, вероятно, непосредственно связанных с уменьшением овариального резерва [23].

Цикл 1-го типа – уровень гормонов E_2 , P, ЛГ, ФСГ, Инг А и Инг В подобен контрольной группе (женщины среднего репродуктивного возраста с регулярным МЦ) и отличается 20-кратно сниженным уровнем АМГ [23].

Цикл 2-го типа характеризуется значимым повышением уровня ФСГ, снижением Инг В и увеличением соотношения ФСГ/Инг В в фолликулярную фазу; нормальным подъемом ЛГ, хотя некоторые индивидуальные уровни имели значительно более высокие значения по сравнению с циклами 1-го типа. Уровень АМГ значимо ниже по сравнению с 1-м типом. Сывороточные уровни E_2 , P и Инг А не изменялись [23].

Цикл 3-го типа отличается от 1 и 2-го типов значимо увеличенным ФСГ- и сниженным Инг В-уровнем, а также более низкими уровнями P, АМГ и повышенным ЛГ. Содержание Инг А и E_2 не изменялось [23].

По отношению к системе STRAW в раннем МП (-2 стадия) цикл 1-го типа наблюдался у 20%; 2-го типа – у 67%; 3-го типа – у 13%. В позднем МП (-1 стадия) – у 9, 36, 14% соответственно, а остальные циклы 41% были ановуляторными.

Измерение уровней гормонов в ановуляторных циклах из-за их очень варибельной длины проводилось в 5-дневном интервале, который отсчитывался назад от первого дня менструации. При этом уровни ФСГ и ЛГ были повышенными, а P, АМГ, Инг А и Инг В – очень низкими или не определялись [23].

У женщин позднего МП при ановуляторных циклах по сравнению с ОЦ уровень E_2 , Инг А и Инг В, АМГ был ниже (E_2 166 ± 168 и 320 ± 289 пмоль/л; Инг А $12,1 \pm 8,8$ и $35,2 \pm 34$ пг/мл; Инг В $14,1 \pm 11,7$ и $26,7 \pm 21,6$ пг/мл; АМГ $0,018 \pm 0,006$ и $0,056 \pm 0,07$ нг/мл соответственно), а уровень ФСГ и ЛГ выше (ФСГ $43,8 \pm 22$ и $14,6 \pm 13,7$ МЕ/л; ЛГ $24,5 \pm 18,1$ и $10,6 \pm 9,8$ МЕ/л соответственно) [22].

Парадоксальный уровень эстрадиола: LOOP-феномен

Относительно недавно G.Nale и соавт. (2009 г.) у женщин МП в середине лютеиновой фазы ОЦ описали феномен атипического уровня E_2 , характеризующийся сначала резким увеличением, с последующим резким уменьшением E_2 , подобно тому как это происходит в фолликулярной фазе, в связи с чем и объясняется его название как «лютеиновое внефазное явление» (luteal out-of-phase event или сокращенно LOOP event) [2].

LOOP-феномен не был обнаружен среди женщин репродуктивного возраста (-4 и -3 стадии по STRAW), тогда как имел место у 38% пациенток МП (-2 и -1 стадии STRAW) [7, 27]. ОЦ, ассоциированные с LOOP-феноменом, имеют следующие характеристики [2]:

1. В случае изменений, не свойственных лютеиновой фазе, происходящих в середине лютеиновой фазы: а) второй пик E_2 начинается в среднюю лютеиновую фазу; б) в начале цикла наблюдаются заметное увеличение ФСГ и снижение Инг В; в) в лютеиновую фазу – уменьшение Р; г) в течение последующей менструальной фазы – увеличение E_2 и снижение ФСГ; д) последующий цикл будет ненормально коротким (меньше чем 21 день), если LOOP заканчивается овуляцией; е) последующий цикл будет ненормально длинным (более 36 дней), если LOOP не заканчивается овуляцией.

2. В случае изменений, не свойственных лютеиновой фазе, происходящих в конце цикла: а) увеличение уровней E_2 и Инг А начинается с 1-го дня цикла; б) снижение уровней ФСГ и Инг В происходит в начале цикла; в) последующий цикл будет менее чем 21 день, если повышенный уровень E_2 во время менструации ведет к пику ЛГ и овуляции; г) последующий цикл будет более чем 36 дней, если E_2 не ведет к пику ЛГ или овуляции.

Возможность возникновения LOOP-феномена может быть следствием циклической стимуляции преантральных фолликулов, которые становятся чувствительными на стимуляцию ФСГ в определенные интервалы МЦ. Такие интервалы описывают как возвратные волны, возникающие в пределах одного МЦ в 2–3 специфических позициях. Подобные возвратные волны (2–3 волны на цикл) описаны и у животных [2, 32]. Каждая из волн характеризуется одновременной попыткой 3–6 фолликулов вырасти больше 4–5 мм в диаметре с последующим формированием доминантного фолликула, продолжением его роста и дифференцировки. Остальные фолликулы перестают расти и регрессируют. Доминантный фолликул любой волны может овулировать при соответствующем состоянии эндокринной системы [32].

В ранней фолликулярной фазе обычно происходит 1-я волна, 2-я волна – немедленно после середины цикла и 3-я – только примерно у 30% женщин в поздней лютеиновой фазе. У женщин среднего репродуктивного возраста формирование доминантного фолликула и овуляция являются следствием только 1-й волны, тогда как фолликулы 2 и 3-й волн не отвечают на стимуляцию и подвергаются атрезии. Это объясняется тем, что в течение 2 и 3-й волн уровень ФСГ обычно подавляется высокими уровнями E_2 и Р [2].

По мнению авторов, с началом МП снижение количества фолликулов и Инг В приводит к значимому увеличению уровня ФСГ, который в свою очередь стимулирует обычно не отвечающие на эти сигналы преантральные фолликулы 2 и 3-й возвратных волн, несмотря на уровни E_2 и Р лютеиновой фазы. Ассоциированные с LOOP-феноменом подъемы уровня E_2 начинаются последовательно с середины лютеиновой фазы, что указывает на участие доминантного фолликула, сформированного из антральных фолликулов 2-й волны. Во всех циклах, в которых наблюдался LOOP-феномен, уровень ФСГ был между 25 и 75 IU/L на протяжении фолликулярной фазы до середины цикла и являлся в это время триггером роста фолликулов 2-й волны. Развитие фолликулов 3-й волны, наоборот, не приводит к формированию доминантного фолликула [2]. Наблюдаемые при LOOP-феномене высокие уровни E_2 во время лютеиновой фазы могут быть существенным фактором для сниженных уровней Р лютеиновой фазы у женщин менопаузального перехода [2].

Для обнаружения LOOP-феномена необходимо исследование гормонов в сыворотке крови на протяжении двух последовательных МЦ. В большинстве же опубликованных исследований определение уровня гормонов осуществлялось только при регулярных циклах, или в начале нерегулярных циклов, или в течение определенного периода времени, например, в течение 4 нед, что естественно не позволяло наблюдать проявления LOOP-феномена [2].

Менструация и менопаузальный переход как следствие сложной, нелинейной, динамической и хаотической системы. Теория хаоса

По мнению P.Derry и G.Derry (2012 г.), традиционные подходы к пониманию биологии менструации отражают основные идеи научного познания, такие как редукционизм, детерминизм и линейность. Одна из основных идей – идея редукционизма, заключается в сведении более сложного к более простому, например, изучение уровня гормонов и нахождение причинно-следственных связей (конкретный эффект конкретного гормона). Следовательно, в сложном явлении изучаются многие причинно-следственные связи, результаты которых суммируются, но этого не всегда достаточно, чтобы понять целое. Другой основной идеей является детерминизм: в ходе исследования находят закономерности в природе того или иного явления, на основании которых можно сделать точное предсказание, потому что событие вызвано определенными условиями, которые не могут привести к какому-либо другому исходу. Взаимоотношения, связи, определяемые в научном исследовании, часто оценивают как линейные и пропорциональные. Так, например, если уровень эстрогена увеличивается на небольшую величину, то эффект, оказываемый им на слизистую оболочку матки, будет пропорциональным, т.е. толщина эндометрия увеличится на немного. Устойчивые состояния (гомеостаз) и регулярно повторяющиеся циклы, как правило, изучаются исследователями как линейные [33].

На современном этапе развития науки широкое распространение получили идеи и методы синергетики, в частности, теория хаоса [33–36]. Теория хаоса описывает конкретный вид сложной системы, в которой сложность не складывается как результат большого количества взаимодействующих факторов, а является результатом нелинейных взаимодействий по типу обратной связи между относительно небольшим количеством факторов [33]. Исследования МЦ среди женщин 20–40 лет на основании данных TREMIN Research Program on Women's Health с использованием метода анализа временного ряда свидетельствуют о том, что МЦ является результатом нелинейной, динамической, хаотической системы [33]. Предварительные результаты математического анализа данных о МЦ у женщин в период перименопаузы также указывают на наличие структуры хаоса. Авторы утверждают, что такой подход к изучению цикла в пределах целого организма и его жизнедеятельности поощряет по-другому думать о МЦ и его роли в норме или патологии (здоровье или болезни) [33].

Заключение

К настоящему времени сложились устойчивые представления о МЦ в разные периоды жизни женщины с учетом мнения практиков и теоретиков. Однако накопление клинического опыта и развитие информационных технологий не позволяют однозначно оценить роль этих знаний с учетом клинических и эндокринных особенностей МЦ на этапе МП. Попытки описать это явление только с клинических позиций или как врача-практика не позволяют раскрыть всех нюансов и особенностей, что приводит к искажению истинного смысла изменений, наблюдаемых в этот период. Это в первую очередь связано с описанием у женщин МП в середине лютеиновой фазы ОЦ феномена атипичного уровня E_2 , характеризующегося сначала резким увеличением и последующим резким уменьшением E_2 , подобно тому как это происходит в фолликулярной фазе, в связи с чем и объясняется его название как «лютеиновое внефазное явление» (luteal out-of-phase event), или сокращенно LOOP event). Возникновение LOOP-феномена является следствием циклической стимуляции преантральных фолликулов, которые становятся чувствительными на стимуляцию ФСГ в определенные интервалы МЦ. Такие интервалы описывают как возвратные волны, возникающие в пределах одного МЦ у женщин МП. Эти результаты объясняют природу переменных эндокринных изменений в период перехода к менопаузе. Попытка модельного описания этого феномена на основе периодических и квазипе-

риодических процессов (дыхание, работа сердца, биопотенциалы мозга и т.д.) не позволяет установить природу этого явления. В то же время в теории хаоса предполагается другой подход для описания якобы произвольных или непроизвольных периодических или квазипериодических движений и любых других динамических процессов (в норме и при патологии) в организме человека. При этом показано, что часто нормой является хаотическая динамика поведения вектора состояния организма человека, а периодические или стационарные режимы динамики характерны для патологии. К сожалению, медицинская наука длительное время основывалась на диаметрально противоположном представлении.

Литература/References

1. Ferrell RJ, Simon JA, Pincus SM et al. The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. *Fertil Steril* 2006; 86 (3): 619–24.
2. Hale GE, Hughes CL, Burger HG et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16 (1): 50–9.
3. Dudley EC, Hopper JL, Taffe J et al. Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric* 1998; 1 (1): 18–25.
4. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *International Journal of Fertility* 1970; 12 (1 Pt. 2): 77–126.
5. Harlow SD, Cain K, Crawford S et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (9): 3432–8.
6. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS et al. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (12): 5746–50.
7. Lenton EA, Landgren BM, Sexton L et al. Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91 (7): 681–4.
8. Gorrindo T, Lu Y, Pincus S et al. Lifelong menstrual histories are typically erratic and trending: a taxonomy. *Menopause* 2007; 14 (1): 74–88.
9. Seltzer VL, Benjamin F, Deutsch S. Perimenopausal bleeding patterns and pathologic findings. *J Am Med Women Assoc* 1990; 45 (4): 132–4.
10. Mansfield PK, Carey M, Anderson A et al. Staging the menopausal transition: data from the TREMIN Research Program on Women's Health. *Womens Health Issues* 2004; 14 (6): 220–6.
11. Thomas F, Renaud F, Benefice E et al. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol* 2001; 73 (2): 271–90.
12. ASRM Practice Committee Menopausal Transition. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl. 3): S61–S65.
13. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop [STRAW]. *Fertil Steril* 2001; 76: 874–8.
14. Jairajpuri ZS, Rana S, Jetley S. Atypical uterine bleeding-Histopathological audit of endometrium. A study of 638 cases. *Al Ameen J Med Sci* 2013; 6 (1): 21–8.
15. Harlow S, Gass M, Hall J et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril* 2012; 97 (4): 843–51.
16. Fraser IS, Critchley HOD, Mumro MG et al. Can we achieve international agreement on terminology and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007; 22 (3): 635–43.
17. Здоровье женщины и менопауза. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; с. 354. / *Zdorove zhenzbcbn i menopauza*. Per. s angl. M.: GEOTAR-MED, 2004; s. 354. [in Russian]
18. Taylor SM, Kinney AM, Kline JK. Menopausal transition: predicting time to menopause for women 44 years or older from simple questions on menstrual variability. *Menopause* 2004; 11 (1): 40–8.
19. Paramsothy P, Harlow SD, Elliott MR et al. Classifying menopause stage by menstrual calendars and annual interviews: need for improved

- questionnaires *Menopause*. *J North Am Menopause Soc* 2013; 20 (7): 727–35.
20. Hale GE, Manconi F, Luscombe G et al. Quantitative Measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (2–1): 249–56.
21. Lynch KE, Mumford SL, Schliep KC et al. Assessment of anovulation in eumenorrheic women: comparison of ovulation detection algorithms. *Fertil Steril* 2014; 102 (2): 511–518.e2.
22. Hale GE, Zhao X, Hughes CL et al. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3060–7.
23. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS et al. A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition based on changes in serum hormone profiles. *Menopause. J North Am Menopause Soc* 2008; 15 (6): 1139–44.
24. Burger H. The Menopausal Transition—Endocrinology. *J Sex Med* 2008; 5: 2266–73.
25. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS et al. Changes in serum antimüllerian hormone levels across the ovulatory menstrual cycle in late reproductive age. *Menopause* 2011; 18 (5): 521–4.
26. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS et al. A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition based on changes in serum hormone profiles. *Menopause* 2008; 15 (6): 1139–44.
27. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS ONE* 2010; 5 (1): e8772.
28. Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R et al. The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: What is the link? *Biol Reprod* 2014; 90 (4): 85.
29. Hansen KR, Craig LB, Zavy MT et al. Ovarian primordial and non-growing follicle counts according to the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *Menopause* 2012; 19 (2): 164–71.
30. Landgren BM, Collins A, Csemiczky G et al. Menopause Transition: Annual Changes in Serum Hormonal Patterns over the Menstrual Cycle in Women during a Nine-Year Period Prior to Menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2763–9.
31. Landgren BM, Diczfalusy E. Hormonal effects of the 300 microgram norethisterone (NET) minipill. I. Daily steroid levels in 43 subjects during a pretreatment cycle and during the second month of NET administration. *Contraception* 1980; 21 (1): 87–113.
32. Краткое руководство по репродукции животных: крупный рогатый скот. Пер. с англ. Ч.1 и 2. Под ред. М.Пташинской. Пер. Н.Ю.Давыдова. Минск: Позитив-центр, 2012. / *Kratkoe rukovodstvo po reprodukcii zivotnykh: krupnyi rogatyi skot*. Per. s angl. Ch.1 i 2. Pod red. M.Ptasinskoj. Per. N.Yu.Davydova. Minsk: Pozitiv-tsentr, 2012. [in Russian]
33. Derry PS, Derry GN. Menstruation, Perimenopause, and Chaos Theory: Perspectives in Biol and Med 2012; 55 (1): 26–42.
34. Еськов ВМ, Еськов ВВ, Джумагалиева ЛБ. и др. Медицина и теория хаоса в описании единичного и случайного. *Вестн. новых медицинских технологий*. 2014; 21 (3): 27–34. / *Es'kov VM, Es'kov VV, Dzhumagalieva LB. i dr. Meditsina i teoriya khaosa v opisanii edinichnogo i sluchainogo*. Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii. 2014; 21 (3): 27–34. [in Russian]
35. Адайткин ВА, Добрынина ИЮ, Добрынин ЮВ. и др. Использование методов теории хаоса и синергетики в современной клинической кибернетике. *Сибирский мед. журн*. 2006; 8: 38 / *Adaik'in VA, Dobrynina IYu, Dobrynin YuV. i dr. Ispol'zovanie metodov teorii khaosa i sinergetiki v sovremennoi klinicheskoi kibernetike*. *Sibirskii med. zhurn*. 2006; 8: 38 [in Russian]
36. Ватамова С.Н., Гараева Г.Р., Козупица Г.С. и др. Теория хаоса-самоорганизации в описании функциональных систем организма человека. *Вестн. новых медицинских технологий*. 2014; 21 (2): 15–20. / *Vatamova SN, Garaeva GR, Kozupitsa GS. i dr. Teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisanii funktsional'nykh sistem organizma cheloveka*. Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii. 2014; 21 (2): 15–20. [in Russian]
37. *Women's Health and Menopause: a comprehensive approach*. NIH Publication 2002; 2: 3284.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ильасова Наталья Александровна – врач акушер-гинеколог; врач клин. лаб. диагностики, науч. сотр. отд. научного планирования и аудита ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: natalia_ilyasova@mail.ru

Бурлев Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. научного планирования и аудита ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: vbourlev@mail.ru