

О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ, д.м.н.

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
Минздрава России, Москва

# ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Предменструальный синдром (ПМС) – сложный патологический симптомокомплекс, проявляющийся различными нейropsychическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, который влияет на качество жизни пациенток и снижает их работоспособность.

Лечение ПМС начинают с подбора диеты, коррекции режима труда и отдыха, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок. С целью медикаментозного воздействия используют гормональную терапию, психотропные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, мочегонные, растительные и гомеопатические препараты, витаминотерапию. Наиболее патогенетически обоснованной является гормональная терапия.

Использование комбинированных оральных контрацептивов, обогащенных фолатами, в качестве терапии ПМС оказывает дополнительное эффективное воздействие на нервную систему, способствует стабилизации центральных нейрорегуляторных механизмов, а также снижению выраженности эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, синдром предменструального напряжения, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон, фолиевая кислота, фолаты, метафолин.

O.I. LISITSYNA, E.G. KHILKEVICH, MD

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### PREMENSTRUAL SYNDROME NEW POSSIBILITIES OF THERAPY

The premenstrual syndrome (PMS) is a complex pathological symptom manifesting itself through variety of neuropsychiatric, vegetative-vascular and metabolic-endocrine disorders that affect the quality of life of patients and reduces their working ability. The treatment of PMS starts with the selection of diets, correction of the working and rest periods and the maximum reduction of psychoemotional stress. For the purpose of pharmaceutical effect hormonal therapies, psychotropic drugs, nonsteroid anti-inflammatory drugs, diuretics, plant and homeopathic drugs, vitamins are used. The most pathogenetically reasonable is hormonal therapy.

The use of combined oral contraceptives enriched by folates as a way of PMS therapy has an additional effective impact on the nervous system, contributes to the stabilization of the central neuroregulatory mechanisms and reduces the expression of emotional and affective symptoms and cognitive disorders.

**Keywords:** premenstrual syndrome, anxious premenstrual syndrome, combined oral contraceptives, drospirenone, folic acid, folate, metafolin.

**П**редменструальный синдром (синдром предменструального напряжения, ПМС) – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий за 2–3 и более дней до менструации, нарушающий привычный образ жизни и проявляющийся нейropsychическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Симптомы ПМС чередуются с периодами ремиссии, связанной с наступлением менструации, и продолжаются не менее 7–12 дней. Проявлениями ПМС могут быть тревога, раздражительность, депрессия, перепады настроения, нарушения сна, усталость, увеличение веса, изменение аппетита, головные боли, метеоризм и др. [1]. Частота ПМС в популяции варьирует от 5 до 40%, однако какие-либо симптомы накануне менструации отмечают 75% женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 199 млн женщин страдают синдромом предменструального напряжения [2]. Распространенность ПМС не зависит от социально-экономических, культурных и этнических различий. Особо тяжело протекающей формой заболевания является предменструальное дисфорическое расстройство, характеризующееся циклическим

изменением психического и физического состояния женщины, с преобладанием нервно-психической симптоматики. Этиология и патогенез заболевания остаются до конца не изучены. Считается, что в основе патогенеза заболевания лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов в ответ на колебания уровня стероидных гормонов в течение предменструального цикла, триггером которых является овуляция. Влияние на развитие заболевания также оказывают генетические и психосоциальные факторы, такие как стресс [3, 4].

**Частота ПМС в популяции варьирует от 5 до 40%, однако какие-либо симптомы накануне менструации отмечают 75% женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 199 млн женщин страдают синдромом предменструального напряжения**

Кроме того, известно, что половые стероидные гормоны оказывают значительное влияние на центральную нервную систему, участвуют в регуляции настроения

и поведения (познавательная активность, мотивация, пищевое поведение, сон) и, таким образом, относятся к мощным нейрорегуляторам [5]. Следует отметить, что в некоторых случаях нейротрансмиттеры (например, допамин) могут активировать стероидные рецепторы и потенцировать действие половых гормонов даже в их отсутствие [6]. При этом эффект половых гормонов противоположен: эстрогены оказывают возбуждающее действие и положительно влияют на настроение, а прогестерон оказывает седативное действие, что может приводить к развитию депрессивных расстройств в лютеиную фазу цикла.

Авторы считают, что большинство симптомов ПМС связано с задержкой жидкости в организме. Прогестерон, как и пролактин, способен влиять на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержку натрия и развитие отеков. Другие симптомы объясняют нарушением обмена эндогенных опиоидных пептидов, которые, в свою очередь, влияют на выработку простагландинов. Нарушение синтеза простагландинов может способствовать развитию нервозности, масталгии, метеоризма, повышению температуры тела, болей внизу живота (табл.) [3, 4].

**Таблица. Основные проявления ПМС [9]**

Эмоционально-аффективные симптомы	Познавательные (когнитивные симптомы)	Физические симптомы
Тревожность, беспокойство	Снижение концентрации внимания	Вздутие живота
Депрессия	Рассеянность	Отечность
Раздражительность	Снижение памяти	Нагрубание и болезненность молочных желез
Эмоциональная лабильность	Изоляция	Потливость, приливы жара
Утомляемость, слабость		Тошнота, рвота, диспепсия
Булимия		Головная боль
Агрессивность		Кожные высыпания, угри
Плаксивость		Головокружение

Все вышеописанные проявления заболевания циклически влияют на качество жизни пациенток, их взаимоотношения с друзьями, коллегами по работе, партнерами, а также снижают их работоспособность, что обуславливает необходимость проведения адекватной терапии [7, 8].

Лечение следует начинать с подбора диеты, коррекции режима труда и отдыха, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок. С целью медикаментозного воздействия используют гормональную терапию,

психотропные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, мочегонные, растительные и гомеопатические препараты, витаминотерапию. Наиболее патогенетически обоснованной является гормональная терапия, направленная на подавление овуляции и циклических процессов в репродуктивной системе, снижение проявлений болезни и улучшение качества жизни пациенток.

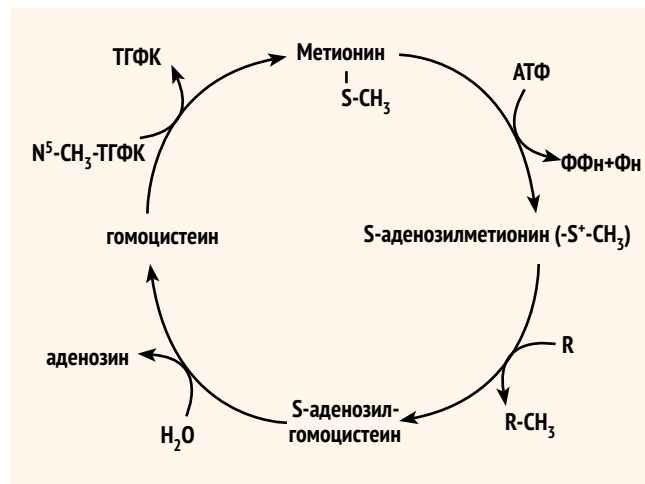
В качестве гормональной терапии особое предпочтение отдается комбинированным оральным контрацептивам (КОК). КОК подавляют овуляцию, способствуют стабилизации уровня половых гормонов. Необходимость применения гормональных контрацептивов, кроме того, определяется необходимостью применения контрацепции как таковой, т. к. незапланированная беременность, закончившаяся абортom, может стать дополнительным толчком к усугублению ПМС [4]. Среди КОК с целью терапии ПМС наиболее эффективными считаются препараты, содержащие в качестве гестагенного компонента дроспиренон. Он является производным спиронолактона, обладает значительной антиминералокортикоидной активностью и снижает альдостерон-рениновое соотношение, благодаря чему способствует облегчению симптомов ПМС [10]. Так, по данным систематического Кохрейновского обзора, КОК, содержащие дроспиренон, эффективно снижают симптомы тяжелой формы ПМС [11]. Кроме того, согласно результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, КОК, содержащие дроспиренон, также значительно снижают симптомы ПМС при его легкой и средней тяжести [12]. По данным других исследований, КОК, содержащие дроспиренон, не только эффективно снижают интенсивность симптомов ПМС, но и положительно влияют на симптомы дисменореи [13]. Кроме того, дополнительным преимуществом приема дроспиренон-содержащих КОК является отсутствие прибавки веса на фоне проводимой терапии.

**Необходимость применения гормональных контрацептивов определяется необходимостью применения контрацепции как таковой, т. к. незапланированная беременность, закончившаяся абортom, может стать дополнительным толчком к усугублению ПМС**

Говоря о гормональной контрацепции, особое внимание хотелось бы уделить КОК с дроспиреноном, обогащенным метафолином. Известно, что метафолин (активная форма фолиевой кислоты) играет ключевую роль в процессах реметилирования, синтеза ДНК, некоторых гормонов и нейротрансмиттеров, таких как мелатонин и допамин, а также влияет на обмен катехоламинов. Метафолин, или 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ), необходим для поддержания адекватного уровня метионина в клетках, который, в свою очередь, превращается в S-аденозилметионин (SAM) – универсальный донор метильной группы в реакциях синтеза серотонина и кате-

холаминов [14]. Таким образом, SAM является естественным антидепрессантом, а снижение его синтеза в организме на фоне дефицита метафолина или гипергомоцистеинемии может приводить к усугублению симптомов депрессии, в том числе и при ПМС (рис.).

#### Рисунок. Цикл метилирования



Кроме того, повышение уровня гомоцистеина в крови (при недостатке метафолина) приводит к образованию неустойчивой нейротоксичной гомоцистеиновой кислоты, которая воздействует на допаминергические нейроны и участвует в патогенезе развития симптомов депрессии [15].

Еще один механизм влияния уровня фолатов на настроение и самочувствие обусловлен участием метафолина в поддержании адекватного уровня тетрагидробиоптерина (BH<sub>4</sub>). BH<sub>4</sub> – кофермент, участвующий в ряде важнейших биохимических реакций, и в частности в синтезе серотонина, допамина, норэпинефрина и эпинефрина [14, 16].

***SAM является естественным антидепрессантом, а снижение его синтеза в организме на фоне дефицита метафолина или гипергомоцистеинемии может приводить к усугублению симптомов депрессии, в том числе и при ПМС***

На сегодняшний день в значительном количестве исследований показано увеличение риска депрессивных состояний, связанное с дефицитом фолатов, первые из которых были опубликованы более 50 лет назад [17, 18]. Метаанализ 11 исследований (15 315 участников) показал увеличение риска депрессии при дефиците фолатов [19]. Другими зарубежными исследователями показано снижение риска развития симптомов депрессии среди женщин репродуктивного возраста на фоне приема препаратов фолиевой кислоты [20].

Исследователями отмечено положительное влияние приема препаратов фолиевой кислоты с пиридоксином

(витамин B<sub>6</sub>) на снижение симптомов мигрени, в частности тяжести мигренозной боли, длительности и частоты мигренозных атак [21].

Кроме того, исследователями доказано, что активные формы фолатов (метафолин) необходимы для нейрокогнитивного развития и поддержания функций памяти, внимания и мышления [22].

Поступление фолатов в организм может происходить несколькими способами: с пищей, богатой фолатами (шпинат, печень), или продуктами, обогащенными фолатами (фортификация), а также с препаратами, содержащими фолиевую кислоту. Следует учитывать, что свою функцию в организме выполняют только активные формы фолатов (метафолин), полноценный обмен которых возможен только при функционировании ферментов фолатного цикла, ключевым ферментом которого является метилентетрагидрофолатредуктаза (MTGFR, MTGFR). Однако мутации гена, кодирующего MTGFR, значительно распространены в популяции, что

***На сегодняшний день в значительном количестве исследований показано увеличение риска депрессивных состояний, связанное с дефицитом фолатов, первые из которых были опубликованы более 50 лет назад. Метаанализ 11 исследований (15 315 участников) показал увеличение риска депрессии при дефиците фолатов***

приводит к снижению активных фолатов и их дефициту среди носителей [23, 24]. Исследователи показали увеличение риска развития симптомов депрессии и снижения когнитивных функций при наличии мутаций гена MTGFR [25, 26]. Кроме того, мутация еще одного гена (rs11754661), кодирующего фермент фолатного цикла, работающий внутри митохондрий (MTHFD1L), также ассоциирована с нарушением когнитивных функций, снижением ментального и физического благополучия [27].

Учитывая вышесказанное, не возникает сомнений в необходимости поддержания адекватного фолатного статуса у пациенток, страдающих от ПМС, с целью терапии эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений. Причем, учитывая распространенность в популяции мутаций ферментов фолатного цикла, особое внимание стоит уделить препаратам, содержащим активные формы фолатов, и в частности метафолин.

В настоящее время на российском рынке представлен единственный КОК, содержащий дроспиренон и метафолин и имеющий зарегистрированное показание «контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС)», «Джес Плюс», в состав которого входит 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, а также 451 мкг кальция левомефолата (еже-

дневная рекомендуемая доза), препарат применяется в режиме 24/4. Таким образом, применяя КОК, содержащие дроспиренон и фолаты, в качестве терапии ПМС, возможно эффективное воздействие на несколько патогенетических механизмов развития заболевания:

- 1) подавление овуляции как главного триггера развития симптомов заболевания;
- 2) профилактика нежелательной беременности и дальнейшего ее прерывания как фактора риска прогрессирования симптомов заболевания;
- 3) стабилизация уровня половых гормонов и, таким образом, снижение неадекватной реакции нервной системы на их колебания в течение менструального цикла;

- 4) снижение альдостерон-ренинового соотношения, задержки жидкости в организме и симптомов с ней связанных;

**Не возникает сомнений в необходимости поддержания адекватного фолатного статуса у пациенток, страдающих от ПМС, с целью терапии эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений**

- 5) поддержание адекватного уровня фолатов в организме и, таким образом, снижение выраженности эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Usman S, Indusekhar R, and O'Brien S. Hormonal management of premenstrual syndrome. *Best Pr. Res Clin Obs. Gynaecol*, 2008, 22: 251–60.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990GÇö2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163–2196.
3. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. и соавт. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Радзинский В.Е., Фукс А.М., Токтар Л.Р. и соавт. Гинекология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
5. Schiller CE, Johnson SL, Abate AC, Schmidt PJ, and Rubinow DR. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. *Compr. Physiol.*, 2016 July, 6: 1135–1160.
6. Power RF, Mani SK, Codina J, Conneely OM, O'Malley BW. Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science*, 1991, 254(5038): 1636–1639.
7. Farrokh-Eslamlou H, Oshnouei S, Heshmatian B, Akbari E. Premenstrual syndrome and quality of life in Iranian medical students. *Sex. Reprod. Healthc.*, 2015, 6(1): 23–27.
8. Kahyaoglu Sut H, Mestogullari E. Effect of Premenstrual Syndrome on Work-Related Quality of Life in Turkish Nurses. *Saf. Health Work*, 2016, 7(1): 78–82.
9. Юренева С.В., Прилепская В.Н., Ледина А.В. Предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*, 3-е, перераб. В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская, В.Е. Радзинский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 895–907.
10. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(6): 1797–1804.
11. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing dros- pirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2: CD006586.
12. Shehata NAA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: A double blind randomized placebo controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016, 198: 100–104.
13. Takeda T, Kondo A, Koga S, Hayakawa J, Hayakawa K, Hiramatsu K, Yaegashi N. Effectiveness of ethinylestradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: Open-label pilot study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2015, 41(10): 1584–1590.
14. Miller AL. The Methylation, Neurotransmitter, and Antioxidant Connections Between Folate and Depression. *Alternative Medicine Review*, 2008, 13(3): 216–226.
15. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: Delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2015, 29(6): 522–528.
16. Anderson DN, Abou-Saleh MT, Collins J. Pterin metabolism in depression: an extension of the amine hypothesis and possible marker of response to ECT. *Psychol Med*, 1992, 22: 863–869.
17. Ghadirian AM, Ananth J, Engelsmann F. Folic acid deficiency and depression. *Psychosomatics*, 1980, 21: 926–929.
18. Reynolds EH, Preece JM, Bailey J, Coppen A. Folate deficiency in depressive illness. *Br J Psychiatry*, 1970, 117: 287–292.
19. Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J. Epidemiol. Community Heal.*, 2007, 61(7): 631–637.
20. Watanabe H, Ishida S, Konno Y, Matsumoto M, Nomachi S, Masaki K, Okayama H, Nagai Y. Impact of Dietary Folate Intake on Depressive Symptoms in Young Women of Reproductive Age. *J. Midwifery Womens. Health*, 2012, 57(1): 43–48.
21. Askari G, Nasiri M, Mozaffari-khosravi H, Rezaie M, Bidakhvidi MB, Sadeghi O. The effects of folic acid and pyridoxine supplementation on characteristics of migraine attacks in migraine patients with aura: A double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutrition*, 2017, 38: 74–79.
22. Troen AM. Folate and vitamin B12: function and importance in cognitive development. *Nestl?? Nutr. Inst. Work. Ser.*, 2012, 70: 161–171.
23. Authors A, Plumtre L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn K, Croxford R, Andrea Y. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015: 848–857.
24. Lu X, Wu J, Bao Y. Polymorphisms in MTHFD1 Gene and Susceptibility to Neural Tube Defects : A Case- Control Study in a Chinese Han Population with Relatively Low Folate Levels. *Med. Sci. Monit.*, 201., 21: 2630–2637.
25. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and the MTHFR 677C→T Polymorphism in Anxiety and Depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, 60(6): 618.
26. Philip D, Buch A, Moorthy D, Scott TM, Parnell LD, Lai CQ, Ordovas JM, Selhub J, Rosenberg IH, Tucker KL, Troen AM. Dihydrofolate reductase 19-bp deletion polymorphism modifies the association of folate status with memory in a cross-sectional multiethnic study of adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015, 102(5): 1279–1288.
27. Eszlari N, Kovacs D, Petschner P, Pap D, Gonda X, Elliott R, Anderson IM, Deakin JFW, Bagdy G, Juhasz G. Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Transl. Psychiatry*, 2016, 6(3): e745.