

На правах рукописи

ДРОСОВА ЛАРИСА ДЖИВАНШИРОВНА

**РОЛЬ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
В КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН
В КЛИМАКТЕРИИ**

3.1.4 – акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Гаспарян Сусанна Арташесовна**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Карпов Сергей Михайлович**

Официальные оппоненты:

Леваков Сергей Александрович - доктор медицинских наук, профессор (федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)), кафедра акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий кафедрой.

Зайдиева Янсият Зайдилаевна - доктор медицинских наук, профессор (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Московской области), отделение гинекологической эндокринологии, руководитель отделения

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» октября 2021 г., в 14 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.03 на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ по адресу: 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20 стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор **Акуленко Лариса Вениаминовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Современная демографическая ситуация характеризуется увеличением продолжительности жизни, и, следовательно, ростом популяции пожилых людей. Соответственно, продолжает увеличиваться и число женщин, вступающих в менопаузу. В западном обществе, ориентированном на молодость, отмечается отрицательное восприятие климактерия: доминирует пессимизм, эмоциональная ранимость, уверенность в потере женственности и сексуальной привлекательности. Климактерий воспринимается как биологический и эмоциональный кризис (Allahverdipour H. et al., 2020; Alperin M. et al., 2019; Baker F.C. et al., 2018; González-Rodríguez A., Seeman M.V., 2019; Smail L. et al., 2019).

По данным Росстата в России проживает более 25 миллионов женщин перименопаузального и постменопаузального возраста. Средний возраст наступления естественной менопаузы практически не изменился за последние 100 лет и составляет 51 год (диапазон от 40 до 60 лет), то есть в этой естественной фазе процесса старения женщина проводит около одной трети своей жизни. При этом отмечено, что независимо от этнического происхождения и социально-демографических факторов 30-60% женщин страдают выраженными климактерическими расстройствами (Андреева Е.Н., Бриль Ю.А., 2019; Андреева Е.Н. с соавт., 2020; Аполихина И.А. с соавт., 2020; Доброхотова Ю.Э. с соавт., 2020; Зайдиева Я.З., Ильина Л.М., 2017; Ткачева О.Н. с соавт., 2018; Angelou K. et al., 2020; Heidari M. et al., 2019; Karakoç H. et al., 2019; Peixoto C. et al., 2019).

К наиболее характерным климактерическим симптомам относят вазомоторные, урогенитальные, соматические, психоэмоциональные и когнитивные расстройства (Балан В.Е. с соавт., 2019; Ткачева О.Н. с соавт., 2018; Юренева С.В. с соавт., 2019; Kalmbach D.A. et al., 2019; Koothirezhi R., Ranganathan S., 2020; Peacock K., Ketvertis K.M. 2020).

Установлено, что изменение уровня половых гормонов оказывает значительное влияние на структуру, функцию и метаболизм головного мозга. Поэтому в условиях эстрогенного дефицита у женщин наблюдается снижение

когнитивной эффективности, а именно, восприятия (гнозис), анализа и обработки (так называемые исполнительные функции), хранения информации (память) и передачи информации (праксис и речь). Нарушение когнитивной функции, в свою очередь, значительно затрудняет социальную адаптацию, работоспособность и снижает качество жизни женщин особенно в период менопаузального перехода (Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. 2019; Baker F.C. et al., 2018; Variola E. Et al., 2017; Gujski M. et al., 2017; Imtiaz B. et al., 2017; Morgan K.N. et al., 2018).

В связи с этим приоритетным направлением современного здравоохранения является сохранение качества жизни, связанного с обеспечением у женщин в климактерии состояния физического, психического и социального благополучия, без которого удлинение продолжительности жизни становится бессмысленным (Лисицына О.И., 2019; Сухих Г.Т. с соавт., 2018; Taebi M. et al., 2018; Wang X. et al., 2019).

Здоровье женщин в климактерии является одной из важнейших задач стратегического развития отечественной медицины, включающей наряду с формированием у населения здорового образа жизни, назначение адекватной и эффективной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В настоящее время в литературе активно обсуждается положительное влияние МГТ на психическое здоровье женщин пери- и постменопаузе, ее протективное действие на память и когнитивные функции (Сухих Г.Т. с соавт., 2018; Эбзиева З.Х. с соавт., 2020; Юренева С.В. с соавт., 2020; Girard R. et al., 2017; Marjoribanks J. et al., 2017; Matyi J.M. et al., 2019; Yoon B.K. et al., 2018).

Однако среди клиницистов царит некоторая растерянность вследствие потока противоречивых данных относительно протективного эффекта низкодозированных комбинированных пероральных или трансдермальных гормональных препаратов. С одной стороны, многочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов служат убедительным свидетельством положительного влияния МГТ на качество жизни, психо-эмоциональную и интеллектуальную сферы женщин в пери- и постменопаузе. С другой – протективное действие МГТ и ее положительное влияние на улучшение

когнитивных функций в менопаузе не считается доказанным, а в возрасте старше 65 лет отмечают даже повышение риска деменции (Балан В.Е. с соавт., 2020; Зайдиева Я.З., 2019; Ткачева О.Н. с соавт., 2018; Эбзиева З.Х. с соавт., 2019; Armstrong N.M. et al., 2020; Boyle C.P. et al., 2021; Boyle C.P. et al., 2020, Yoon B.K. et al., 2018).

Несмотря на многолетний опыт применения МГТ специалисты отмечают, что остается много спорных и не решенных адекватно вопросов, затрудняющих широкое распространение МГТ не только в России, но и в мире. Продолжающиеся исследования ставят перед собой задачи выяснить влияние менопаузальной гормональной терапии на когнитивную функцию у женщин в климактерии; оценить эффект на когнитивную функцию разных форм эстрогенов и определить предпочтительный путь их введения, а также выявить наиболее информативные психометрические параметры, позволяющие определить эффект МГТ на психоэмоциональную и когнитивную функцию (Андреева Е.Н. с соавт., 2019; Балан В.Е. с соавт., 2020; Зайдиева Я.З., 2019; Зайдиева Я.З., Ильина Л.М., 2017; Титченко Ю.П. с соавт., 2020; Armstrong N.M. et al., 2020; Boyle C.P. et al., 2020; Yoon B.K. et al., 2018). Все вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего изучения влияния МГТ на когнитивную функцию женщин в климактерии для улучшения качества ее жизни.

Цель исследования

Повысить эффективность комплексного лечения когнитивных нарушений и улучшить качество жизни у женщин в климактерии на основе составления персонализированного психоэмоционального и психосоматического портрета пациентки.

Задачи исследования

1. Оценить структуру возрастного и социального состава, и особенности клинико-anamnestической характеристики современной женской популяции с климактерическим синдромом, нуждающейся в проведении лечебно-профилактических мероприятий.

2. Изучить характер когнитивных нарушений у больных с климактерическими симптомами, обусловленными естественной менопаузой; установить связь эффективности МГТ с динамикой когнитивных нарушений при проведении партисипативного мониторинга качества жизни данного контингента больных.

3. Сравнить влияние препаратов системной МГТ (17-β эстрадиола 1 мг и дроспиренона 2 мг) и трансдермального 17-β эстрадиола и микронизированного прогестерона, биоидентичного эндогенному, на эффективность реабилитации пациенток с когнитивными нарушениями в рамках проведения комплексной и моно-терапии.

4. На основании полученных данных предложить и обосновать целесообразность практического применения трехэтапного алгоритма обследования, лечения и реабилитации пациенток с когнитивными нарушениями в менопаузе.

Научная новизна

Выявлены доминирующие когнитивные нарушения, подвергающиеся редукции при назначении менопаузальной гормональной терапии больным с климактерическими симптомами, обусловленными естественной менопаузой.

Установлена связь эффективности МГТ с динамикой когнитивных нарушений при проведении партисипативного мониторинга качества жизни данного контингента больных.

Получены новые данные о влиянии различных форм введения МГТ на когнитивную функцию женщин менопаузального периода.

Установлены новые данные о влиянии различных форм введения МГТ на фактор роста нейрона.

Обоснована целесообразность практического применения трехэтапного алгоритма обследования, лечения и реабилитации пациенток с когнитивными нарушениями в менопаузе.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты позволяют предложить практические рекомендации для оптимизации терапевтических и реабилитационных мероприятий у больных с когнитивными нарушениями в менопаузе.

Показаны преимущества комплексной терапии препаратами (17-β эстрадиола 1 мг и дроспиренона 2 мг) и трансдермального 17-β эстрадиола и микронизированного прогестерона, биоидентичного эндогенному, в программе восстановления когнитивных функций у больных в менопаузе.

Положения, выносимые на защиту

1. Основными факторами, снижающими качество жизни женщин с климактерическим синдромом, являются раннее наступления менопаузы, наличие коморбидной гинекологической и соматической заболеваемости, умеренно высокие значения модифицированного менопаузального индекса Куппермана

2. Динамика эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных с климактерическими симптомами, обусловленными естественной менопаузой, и когнитивными нарушениями может быть эффективно оценена в рамках партисипативного мониторинга качества жизни пациенток.

3. Внедрение 3-х уровневого алгоритма персонифицированного подхода к реализации лечебно-диагностических мероприятий у женщин с климактерическими расстройствами и когнитивными нарушениями на основе показателей качества жизни женщин способствует объективизации оценки динамики их физического, психологического и социального функционирование, и эффективности проводимой МГТ.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты работы внедрены в практику врачей Государственного автономного учреждения здравоохранения Ставропольского края "Городская поликлиника № 3" (ГАУЗ СК ГП №3, г. Ставрополь), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края

«Минераловодский межрайонный родильный дом г. Минеральные воды» (ГБУЗ СК ММРД, г. Минеральные воды). По результатам диссертации подготовлены и оформлены материалы для чтения лекций и организации практических занятий со студентами и курсантами на кафедрах урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ИДПО (зав. кафедрой д.м.н. Т.И. Деревянко) и неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. кафедрой д.м.н., профессор С.М. Карпов) ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Личное участие автора

Материалы, представленные в диссертации, получены лично автором, включая непосредственное участие в выборе направления, постановке задач, самостоятельном проведении анализа медицинской документации, сбора и оценки анамнестических и клинических данных, статистической обработке результатов, формулирования выводов и практических рекомендаций.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии» (Симферополь, 2016), межрегиональной научно-практической конференции акушеров гинекологов КМВ (Железноводск, 2016), научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Ставрополь, 2016), 17 Межрегиональной научно-практической конференции акушеров-гинекологов Северо-Кавказского федерального округа «Все о здоровье женщины» (Кисловодск, 2016), XIX межрегиональной научно-практической конференции акушеров гинекологов КМВ (Кисловодск, 2017), XXIII Всемирном конгрессе неврологов (Киото, Япония, 2017), XVIII Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия, 2018), научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Ставрополь, 2017), Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2018), XIII межрегиональной конференции Российского общества акушеров-

гинекологов «Женское здоровье» (Волгоград, 2019), XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2019).

Работа обсуждена на совместной конференции врачей Ставропольского краевого клинического центра оказания специализированных видов медицинской помощи, сотрудников кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ИДПО (зав. кафедрой д.м.н. Т.И. Деревянко), кафедры акушерства и гинекологии (зав. кафедрой д.м.н., профессор В.А. Аксененко) и кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики «Ставропольский государственный медицинский университет» (зав. кафедрой д.м.н., профессор С.М. Карпов) ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (протокол № 8 от 25.10.2019 г.).

Публикации по материалам исследования

Результаты исследований отражены в 7 публикациях (из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 4 тезисов докладов, представленных на международных и отечественных научных форумах).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Материал изложен на 105 страницах машинописного текста, данные суммированы в 12 таблицах и 4 рисунках. В указателе литературы приведены 163 научных источника (68 – на русском и 95 – на иностранных языках).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на базе кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (ректор – д.м.н., профессор В.И. Кошель) с 2015 по 2019 годы.

В диссертации обобщены данные обследования 140 женщин в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст $51,6 \pm 6,4$) с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, которые развились в постменопаузе (в период от 1 года до 5 лет после последней менструации). Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 4 группы: первую группу составили 35 женщин, получавших комбинированную МГТ препаратом 17-β эстрадиола 1 мг и дроспиренона 2 мг в непрерывном режиме; во вторую группу вошли 35 женщин, получавших непрерывно препараты МГТ – 17-β эстрадиол в форме 0,06% трансдермального геля и микронизированный прогестерон 200 мг внутрь; в третью группу было включено 35 женщин после гистерэктомии, получавших непрерывно моно-терапию эстрогенами – 0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола; четвертую группу составили 35 пациенток, не получавших менопаузальную гормональную терапию в связи личными предпочтениями. Исследования проводили в динамике трижды в течение периода наблюдения: до назначения терапии, через 90 и 180 дней после начала лечения.

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол №56 от 20 мая 2016 года) и проводились с получением добровольного и информированного согласия пациенток. Тип исследования: проспективное когортное наблюдательное лонгитюдное исследование. Исследуемая популяция: женщины, обратившиеся к врачу-гинекологу в рамках специализированного приема по проблемам климактерия женской консультации. Метод выборки: сплошной по мере обращаемости. Включение пациенток в клиническое исследование проводилось после получения информированного согласия.

Критериями включения пациенток в исследование являлись: возраст женщин 46-60 лет с менопаузальными симптомами; длительность постменопаузы до 10 лет. Критерии исключения: наличие психических заболеваний, возраст менее 46 лет и более 60 лет; постменопауза более 10 лет;

онкологические заболевания в анамнезе; маточные кровотечения неясного генеза; наличие острого тромбоза; эндокринные заболевания в стадии субкомпенсации и декомпенсации; почечная и печеная недостаточность; перенесенные нейроинфекции; черепно-мозговая травма, хроническая сосудистая церебральная недостаточность.

Все женщины, включенные в исследование, прошли детальное обследование, в том числе клинические, инструментальные и комплекс дополнительных лабораторных методов исследования.

Комбинированную МГТ проводили в непрерывном режиме с использованием 17-β эстрадиола 1 мг и дроспиренона 2 мг или 17-β эстрадиола в форме 0,06% трансдермального геля и микронизированного прогестерона 200 мг внутрь. В качестве монотерапии использовали эстрогены (0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола).

В работе были использованы методы контроля: динамика индекса Куппермана (нейро-вегетативные и психоэмоциональные симптомы), а также психодиагностические методики: MoCA-тест (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); шкала депрессии Бека и шкала оценки качества жизни SF-36. В качестве диагностического маркера для оценки выраженности неврологического дефицита определяли уровень фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови методом ИФА.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета SPSS 21.0 for Windows. Качественные переменные представлены частотами встречаемости (%) для количественных переменных определяли среднее арифметическое и среднеквадратическое отклонение ($M \pm s$). Для определения достоверности различий между группами применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни, который подходит для сравнения малых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин, составивших клинические группы составил 53,

50, 52 и 51 год; вредные привычки встречались у 8 – 12% женщин, большинство (от 50 до 77%) были замужем, 56% женщин продолжали трудовую деятельность. Преимущественно жалобы предъявляли женщины, занимающиеся умственным трудом (31,4%), а также пациентки, у которых физический труд связан с напряжением внимания – 20 %

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что менархе у женщин четырех клинических групп было практически одинаковым от 12,7 до 13,3 лет. Пациентки имели в среднем по 3-4 беременности и 2 родов в анамнезе. Возраст наступления менопаузы женщин составил, в среднем, 50 лет: 48,4, 51,3, 51,1 и 49,3 в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно.

При анализе гинекологических заболеваний обращало на себя внимание преобладание воспалительных заболеваний. Хронический сальпингоофорит и кольпит были отмечены у 20, 26, 14, 20% и 14, 20, 11 и 11% женщин, составивших 1, 2, 3 и 4 группы, соответственно. Эндометриомы диагностированы у 14, 6, 14 и 9% женщин. Лейомиомой матки страдали 20, 26, 37 и 26%, эндометриозом – 26, 20, 20 и 14%. Эктопия шейки матки встречалась примерно с одинаковой частотой (6 - 10% случаев) во всех группах наблюдения. Всего выявлено 161 случая заболеваний на 140 обследованных женщин, т.е., в целом, на каждую пациентку приходилось заболеваний 1,1. При этом у 15 (10,7%) пациенток выявлено сочетание 3 заболеваний.

Признаки отягощенной наследственности имели практически 22,1% пациенток: у 21 (15%) были диагностированы гиперпластические процессы молочных желез (диффузная фиброзно-кистозная мастопатия), у 7 (5%) – опухоли экстрагенитальной локализации, 9 женщин (6,4%) страдали эндокринными заболеваниями: сахарный диабет, тиреотоксикоз, ожирение. Аллергические реакции к лекарственным препаратам были зарегистрированы у 16% (23) женщин. Детские инфекционные заболевания перенесли 97, 88, 94 и 94% пациенток. Все (100%) обследованные женщины указывали на наличие в анамнезе острых респираторных заболеваний. Заболевания сердечно-

сосудистой системы (пролапс митрального клапана, вегето-сосудистая дистония, гипертоническая болезнь) были зарегистрированы у 41,4% женщин. 55% пациенток страдали различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, 19,3% сообщили о наличии заболеваний печени и желче-выводящих путей. Заболевания мочевыделительной системы наблюдались в среднем у 54,3% пациенток. Нарушение опорно-двигательной системы (остеохондроз) встречался в 1, 2, 3 и 4 группах у 37, 48, 31 и 34% женщин, соответственно.

Оценка репродуктивного возраста показала, что все пациентки с климактерическими симптомами соответствовали критериям стадий постменопаузы (+1a, +1b, +1c).

Предварительно длительное консервативное лечение (в частности, гормональная, симптоматическая терапия и физические методы) по поводу целого ряда заболеваний получали 57 (40,7%) пациенток.

Установлено, что наиболее характерными факторами, оказывающими влияние на общее здоровье и качество жизни женщин в менопаузе, были напряженный умственный и физический труд с элементами напряженного внимания; высокая инфекционная и воспалительная заболеваемость, наличие сопутствующих заболеваний, наследственная отягощенность; осложненный гинекологический анамнез; длительное и неэффективное консервативное и стационарное лечение.

Оценка качества жизни у женщин с климактерическими расстройствами

Результаты выраженности нейро-вегетативных и психоэмоциональных симптомов на основе анализа индекса Куппермана в динамике длительного (до 180 дней) наблюдения за пациентками, составившими клинические группы, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, к 180 дню зарегистрировано достоверное снижение тяжести климактерического синдрома (индекс Куппермана) по сравнению с исходными данными во всех клинических группах, кроме четвертой (без получения МГТ). В группе 1 (комбинированная терапия 17-β

эстрадиола 1 мг и дроспиренона 2 мг) к 90 дню снижение индекса Куппермана составило 23,8% от исходного уровня, а к 180 дню – 40,6%.

Таблица 1.

Определение индекса Куппермана в исследуемых группах в течение срока наблюдения

Группа	Индекс Куппермана, баллы (M±s)			p
	до начала исследования	90-й день наблюдения	180-й день наблюдения	
1-я (n=35)	51,8±5,4	39,5±3,8*	30,8±5,7*	<0,01
2-я (n=35)	52,6±4,9	42,7±3,6	34,6±5,8*	<0,05
3-я (n=35)	52,1±5,0	47,2±4,3	43,4±4,7*	<0,05
4-я (n=35)	52,8±5,2	51,3±4,5	50,4±4,8	>0,05

* Достоверность различий в исследуемых группах по сравнению с исходными показателями при $p < 0,05$

В группе 2 (комбинированная терапия 17-β эстрадиола в форме 0,06% трансдермального геля и микронизированного прогестерона 200 мг внутрь) к 90 дню снижение индекса Куппермана составило практически 19%, к 180 дню – 34,2%. У пациенток 3 группы, получавших монотерапию (0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола) на 90 день индекс Куппермана снизился всего на 9,4%, а на 180 день – на 16,7%. Худшие результаты были выявлены у пациенток 4 группы, не получавших лечение: на 90 сутки наблюдения индекс Куппермана уменьшился только на 3%, а к 180 дню – на 4,5% по отношению к исходным данным.

Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что системное и длительное введение 17-β эстрадиола 1 мг и дроспиринона 2 мг способствует более эффективному восстановлению когнитивных функций у пациенток в ранней постменопаузе по сравнению с использованием 0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола и 200 мг микронизированного прогестерона или монотерапии эстрогенами.

При анализе КЖ во всех исследуемых группах выявлено снижение его уровня по всем шкалам опросника SF-36 (Табл. 2.).

Таблица 2

Оценка показателей КЖ у пациенток исследуемых групп в динамике (баллы)

Шкалы	До начала исследования				90-й день наблюдения				180-й день наблюдения			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
PF	48,3±4,6	49,6±5,1	49,8±5,0	48,6±4,7	62,6±5,2*	59,3±5,2*	54,3±5,4	49,3±5,3	69,9±7,5*	65,9±7,5*	62,7±6,2*	50,2±5,8
RF	42,2±5,2	40,1±4,3	41,1±4,8	41,3±4,6	49,3±5,2	46,3±5,2	47,0±5,0	40,8±5,4	58,4±4,3*	52,4±4,3*	50,2±5,1*	39,6±5,2
BP	57,1±5,7	56,4±6,3	56,6±5,1	56,2±5,0	66,8±6,1	63,8±6,1	62,2±5,7	56,4±5,3	71,7±5,7*	67,7±5,7*	64,6±5,8*	56,9±6,0
GH	49,1±5,3	46,2±4,6	48,3±5,4	48,2±5,1	54,4±5,3	51,4±5,3	51,9±5,0	48,6±5,0	62,1±5,2*	55,1±5,2*	56,2±5,0	49,3±5,4
VT	52,4±6,2	51,4±5,2	51,6±5,3	52,0±5,6	65,7±6,0*	61,7±6,0*	59,2±6,4*	51,3±5,6	72,9±6,0*	67,9±6,0*	62,8±6,5*	52,1±5,8
SF	61,2±5,7	62,5±6,8	61,0±5,6	62,1±6,0	72,3±8,2	69,3±8,2	65,3±6,9	63,4±5,3	77,3±6,0*	73,3±6,0*	69,8±5,5*	64,5±5,4
RE	44,2±3,8	45,7±4,0	44,4±4,5	45,1±4,3	58,7±6,0*	55,7±6,0*	51,5±5,0*	43,8±5,7	68,2±5,2*	63,2±5,2*	59,8±6,0*	42,7±6,1
MH	55,3±5,0	54,7±4,4	55,2±4,8	55,7±5,2	68,8±4,9*	63,8±4,9*	59,5±5,0	53,2±5,4	72,1±7,0*	68,1±7,0*	63,5±6,3	52,1±5,7

Примечание. 1 – первая группа, 2 – вторая группа, 3 – третья группа, 4 – четвертая группа.

*Достоверность различий в исследуемых группах в сравнении с исходными показателями при $p < 0,05$.

Самые низкие показатели установлены по шкалам физического функционирования (PF), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RF), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), общего восприятия здоровья (GH), что указывает на низкую самооценку больными своего состояния. Несколько лучше были показатели жизненной активности (VT); социального функционирования (SF), выявляющего способность к общению с друзьями, родственниками и др., телесной боли (BP). При сравнении показателей КЖ у пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп, исходно, на 90-й и 180-й день исследования установлена достоверная положительная динамика по сравнению с исходными данными.

Отмечено достоверное повышение по всем шкалам опросника SF-36, кроме интенсивности боли (BP) и жизненной активности (VT), показатели которых изначально были на достаточно высоком уровне. В 4-й группе, напротив, наблюдалась некоторая отрицательная динамика, особенно выраженная по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RF), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), и психического здоровья (MH).

У пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп, исходно, на 90-й и 180-й день исследования установлена достоверная положительная динамика по сравнению с исходными данными. Отмечено достоверное повышение по всем шкалам опросника SF-36, кроме интенсивности боли (BP) и жизненной активности (VT), показатели которых изначально были на достаточно высоком уровне. В 4-й группе, напротив, наблюдалась некоторая отрицательная динамика, особенно выраженная по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RF), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), и психического здоровья (MH).

Подобные изменения зафиксированы и в отношении выраженности симптомов депрессии, оцениваемой по тесту Бека (Табл.3).

Таблица 3

Динамика выраженности симптомов депрессии по тесту Бека в исследуемых группах в течение срока наблюдения (баллы)

Лечение	До начала исследования	90-й день наблюдения	180-й день наблюдения
Пероральный E2 1 мг + дросперинон 2 мг	10–12	7	6
Трансдермальный E2 1,5 мг + микронизированный P 200 мг	10–12	9	8–9
Монотерапия E2	10–12	12–13	13–14
Контроль	10–12	13–15	16–17

На 90-й день исследования у пациенток 1-й и 2-й групп было отмечено статистически значимое улучшение по шкале Бека, которое сохранилось и к 180 дню наблюдения, что позволило констатировать практически полное отсутствие элементов депрессии. При этом женщины, имеющие легкую депрессию, перешли в категорию лиц без симптомов депрессии ($p=0,037$), а выраженность умеренной депрессии уменьшилась до легкой степени ($p=0,041$). В 3-й группе при начальной средней оценке по тесту Бека 10–12 баллов наблюдалась тенденция к увеличению тяжести симптомов депрессии до 13–14 баллов ($p=0,068$) а в 4-й, напротив, к 180-му дню женщины из легкой депрессии перешли в умеренную ($p=0,045$)

Анализ клинических особенностей нарушений когнитивных функций по тесту МоСА выявил снижение в исследуемых группах до 22–24 баллов, особенно в отношении отсроченной памяти, внимания, беглости речи, выполнения теста с циферблатом (Табл.4).

Таблица 4

Динамика когнитивных изменений по тесту МоСа в исследуемых группах в течение срока наблюдения (баллы)

Лечение	До начала исследования	90-й день наблюдения	180-й день наблюдения
Пероральный E2 1 мг + дросперинон 2 мг	22–24	27–28	29–30
Трансдермальный E2 1,5 мг + микронизированный P 200 мг	22–24	25–26	26–27
Монотерапия E2	22–24	24–25	26–27
Контроль	22–24	20–21	18–19

Показатели теста МоСА в динамике у пациенток 1-й и 2-й групп имели тенденцию к улучшению ($p=0,026$ и $p=0,034$ соответственно), более значимую в 1-й группе, достигнув к концу исследования нормальных значений в 29–30 баллов. В 3-й группе наблюдалось незначительное улучшение когнитивных функций в пределах 1–2 баллов. Однако у женщин 4-й группы показатели теста МоСА имели отрицательную динамику, свидетельствующую о прогрессировании когнитивных расстройств ($p=0,042$).

При изучении в динамике уровня NGF выявлено, что в 1-й и 2-й группах его уровень достоверно повышался, особенно значимо в 1-й группе и к концу наблюдения составил $325,8 \pm 14$, ($p=0,036$) и $315,2 \pm 14,2$ пг/мл ($p=0,036$) соответственно, что отражает пластичность компенсаторных механизмов центральной нервной системы и, как следствие, – улучшение когнитивных функций (Рис.1).

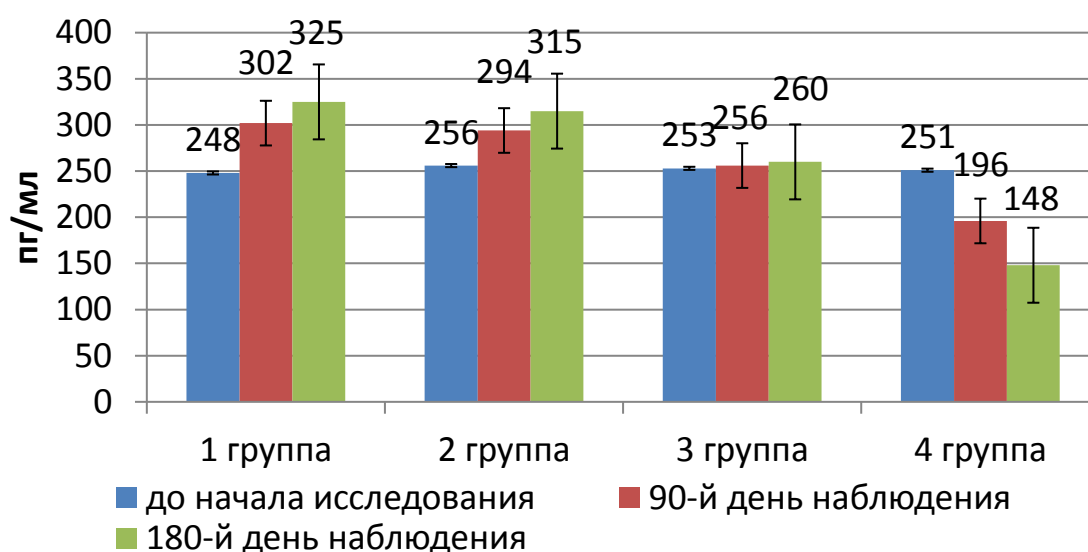


Рис. 1. Динамика изменения уровня NGF (пг/мл) в исследуемых группах в течение срока наблюдения

В 3-й группе показатели NGF практически не изменялись по сравнению с исходными данными, при этом в 4-й группе уровень NGF достоверно снижался на 20–40% до $196,3 \pm 15,1$ и $148,5 \pm 12,8$ пг/мл ($p=0,011$), соответственно, что позволяет сделать вывод о сохраняющемся когнитивном

дефиците у женщин в ранней постменопаузе на протяжении исследуемого периода.

Полученные результаты позволяют заключить, что системное введение 17-β эстрадиола 1 мг и дроспиринона 2 мг способствует более эффективному восстановлению когнитивных функций у пациенток в ранней постменопаузе в сравнении с использованием 0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола и 200 мг микронизированного прогестерона или монотерапии эстрогенами. При отсутствии МГТ когнитивные нарушения сохранялись, а у более, чем у 60% нарастали, что приводило к снижению качества жизни в постменопаузе. У пациенток с признаками когнитивных и психоэмоциональных нарушений по результатам нашего исследования назначение комбинации E2/ДРСП является более предпочтительным в качестве терапии выбора.

Реализация персонифицированного подхода к обследованию, лечению и реабилитации больных с когнитивными нарушениями в менопаузе

Поиск оптимальных решений проблем, связанных с проведением своевременной диагностики, лечения и реабилитации пациенток в климактерии, остается актуальной проблемой. Эффективный алгоритм персонифицированного подхода к реализации лечебно-диагностических мероприятий у женщин с климактерическими расстройствами может включать три основных этапа. Первый подразумевает проведение стандартного обследования женщин с жалобами на менопаузальные (климактерические) расстройства, сбор анамнеза (общего и гинекологического), общее физикальное обследование, инструментальное (включая УЗИ гениталий, маммографию, УЗИ молочных желез (по показаниям), PАР-тест) и лабораторное обследование (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, гормональный профиль крови и др.) (Рис.2). Дополнительный второй этап связан с объективной оценкой тяжести климактерического синдрома на основе модифицированного менопаузального индекса Куппермана и составлением «климактерического портрета» женщины.

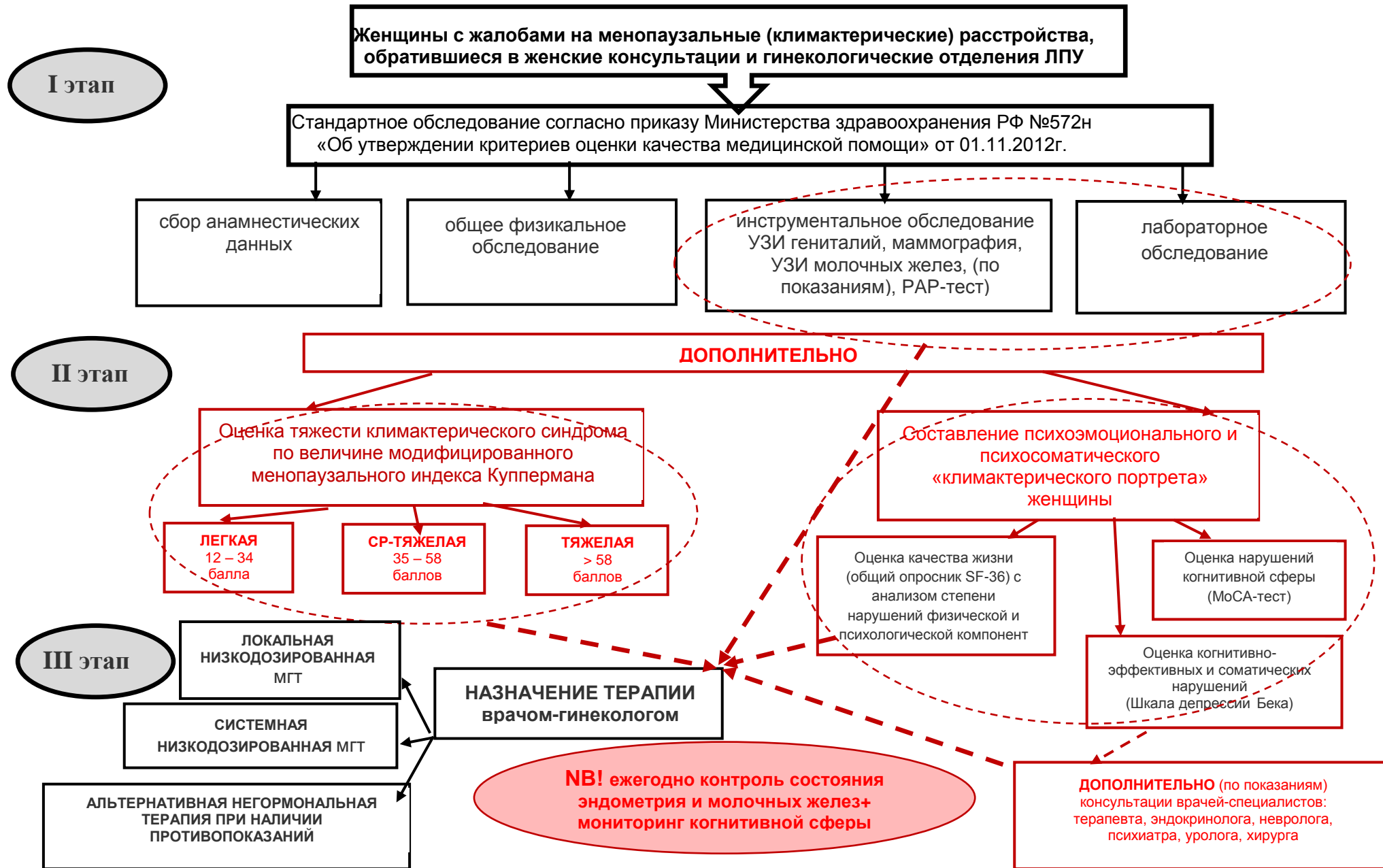


Рис. 2 Алгоритм персонализированного подхода к реализации лечебно-диагностических мероприятий у женщин с климактерическими расстройствами

Для этого рекомендовано проведение оценки качества жизни по общему опроснику SF-36 для анализа степени нарушений физической и психологической компонент здоровья, оценки нарушений когнитивной сферы в соответствии с MoCA-тестом, а также степень когнитивно-эффективных и соматических нарушений по шкале депрессии Бека. Такой подход обеспечивает персонифицированный принцип анализа соматических и когнитивных нарушений у обследуемых женщин. III этап подразумевает принятие решения о проведении МГТ на основе дифференцированного подбора режима МГТ (типа, дозы, путей введения и побочных эффектов). Назначение терапии осуществляется врачом гинекологом с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза, общего состояния здоровья и наличия сопутствующих заболеваний. На фоне МГТ обязательным является ежегодный контроль состояния эндометрия и молочных желез, а также, мониторинг когнитивной сферы с использованием общеизвестных инструментов для психоэмоциональной и психосоматической сферы

ВЫВОДЫ

1. Для популяции женщин с климактерическим синдромом в современных условиях характерно раннее наступления менопаузы (50,0 лет против 51-53 лет, в среднем, по России), достаточно высокая социальная активность (65 – 80% женщин продолжают трудовую деятельность), наличие коморбидной гинекологической и соматической патологии с преобладанием воспалительных заболеваний органов малого таза (15,5%) лейомиомы матки (26,2%), эндометриоза (20%), сердечно-сосудистой патологии (41,2%), заболеваний желудочно-кишечного тракта (65%), мочевыделительной системы (52,5%) и нарушениями опорно-двигательной системы (остеохондроз) (36,2%).

2. Типология психоэмоциональных расстройств у обследованного контингента женщин с климактерическими симптомами, обусловленными естественной менопаузой, характеризуется средне-тяжелым уровнем

климактерического синдрома (ММИ=52,3 балла); низкими показателями физического (PF=49,1), ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием (RF=41,2 и RE=44,9), общего восприятия здоровья (GH=47,9); снижением когнитивных функций (MoCA=22–24 балла) легкой и умеренной выраженностью депрессии (10-12 баллов).

3. Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что системное и длительное введение 17-β эстрадиола 1 мг и дроспиринона 2 мг способствует более эффективному восстановлению когнитивных функций у пациенток в ранней постменопаузе по сравнению с использованием 0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола и 200 мг микронизированного прогестерона или монотерапии эстрогенами: к 180 дню наблюдения ММИ составил, в среднем, 30,8 балла против 34,6 и 43,4, соответственно. У пациенток, не получавших МГТ ММИ остался практически без изменений (50,4 против исходных 52,8 балла)

4. Полученные результаты убедительно продемонстрировали более эффективное восстановление когнитивных функций у женщин в ранней постменопаузе при назначении системной терапии 17-β эстрадиолом 1 мг и дроспириноном 2 мг по сравнению с использованием 0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола и 200 мг микронизированного прогестерона: к 180 дню наблюдения отмечено достоверное повышение показателей физического, эмоционального и психического здоровья по шкалам опросника SF-36 на 44,7, 23,2 и 30,3% (против 32,9, 30,7 и 24,5%); отсутствие симптомов депрессии по шкале Бека (6 баллов) против легкой депрессии (8-9 баллов); снижение выраженности нарушений когнитивных функций по тесту MoCA (29-30 баллов против 26-27 баллов) и статистически более значимое уменьшение неврологического дефицита по уровню NGF (325,8 против 315,2 пг/мл).

5. Предложен и апробирован трехэтапный алгоритм обследования, лечения и реабилитации пациенток с когнитивными нарушениями в менопаузе, включающий, наряду со стандартным обследованием женщин с

менопаузальными расстройствами (I этап), оценку тяжести климактерического синдрома (ММИ Куппермана) и составление «климактерического портрета» на основе комплексной партисипативной оценки качества жизни с использованием общего опросника SF-36, МоСА-теста и шкалы депрессии Бека (II этап), персонифицированное назначение терапии под контролем показателей качества жизни (III этап).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин с климактерическими симптомами, обусловленными естественной менопаузой, важным аспектом обследования при оценке тяжести психоэмоциональных расстройств на амбулаторном гинекологическом приеме является использование составленного «климактерического портрета» на основе комплексной оценки качества жизни по общему опроснику SF-36, МоСА-теста и шкалы депрессии Бека.

2. При контроле эффективности МГТ, наряду с динамикой показателей физикального, инструментального и лабораторного обследования, целесообразно мониторировать результаты комплексной партисипативной оценки качества жизни с использованием общего опросника SF-36, МоСА-теста и шкалы депрессии Бека.

3. Для женщин со средне-тяжелым течением климактерического синдрома и когнитивными нарушениями наиболее эффективным является системное и длительное введение 17-β эстрадиола 1 мг и дроспирона 2 мг.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Karpov S., Gasparyan S., Drosova L. The role of menopause hormonal therapy in the correction of cognitive disturbances in women in the climacteric period. Journal of Neurological sciences. 2017. Vol. 381, Suppl., P. 611.

2. Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Хрипунова А.А. Влияние низких доз дроспирона и 17β-эстрадиола на коррекцию проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. **Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2017. №2.-С.82 - 86.**

3. Gasparyan S., Drosova L., Khripunova A., Karpov S., Vishlova I. The effect of low-dose drospirenone and 17 β -estradiol for correction of the manifestations of climacteric syndrome in postmenopausal women. *European Science Review*. 2017. №3-4, С. 45-48

4. Karpov S., Gasparyan S., Drosova L. The role of menopausal hormonal therapy in the correction of cognitive disturbances in women in the climacteric period. *XXIII World Congress of Neurology*. (Japan, Kyoto, 16-21 September, 2017). P. 611.

5. Gasparyan S., Drosova L. The role of combined hormonal therapy in the correction of cognitive disturbances in women in menopause. *The 18th world congress of International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE)* (Italy, Firenze, 7-10 March, 2018). P.299.

6. Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Карпов С.М., Хрипунова А.А. Использование менопаузальной гормональной терапии в коррекции когнитивных нарушений у женщин в климактерическом периоде. *Акушерство и гинекология*. 2018. №12. С.157-162.

7. Гаспарян С.А., Василенко И.А., Папикова К.А., Дросова Л.Д. Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз. *Медицинский Совет*. – 2020. №13. С. 76-83

Подписано в печать: 23.06.2021
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №21971
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13