

Чотчаева Алина Маратовна

**Ранний старт МГТ и когнитивное здоровье
женщин в перименопаузе**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

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

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Балан Вера Ефимовна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского», поликлиническое отделение, руководитель отделения

доктор медицинских наук, доцент

Андреева Елена Николаевна

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора, Институт репродуктивной медицины, директор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульфифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Значительные изменения возрастной структуры мирового населения в 21-м веке задают новые направления развития медицины, связанные с изучением возраст-ассоциированных заболеваний (Ильющенко А. К., Мачехина Л. В., 2023). В частности, возрастное снижение физической и когнитивной активности, представленное в МКБ-10 как понятие «старческой астении» или «старческой хрупкости», в новом МКБ-11 пересмотрено в пользу термина «aging-related disease» – заболевание, связанное со старением.

Современное определение старости – это закономерно наступающий период возрастного развития, заключительный этап онтогенеза, начало которого в женском организме отождествляется с вступлением в период менопаузы (Ткачева О. Н. и др., 2021). Одной из генетически детерминированных причин структурных и функциональных изменений, свойственных стареющему организму, является дефицит половых гормонов (Mosconi L. et al., 2021; Biagetti B., Puig-Domingo M., 2023; Xing Y. et al., 2023).

Установлено, что длительность воздействия эндогенных эстрогенов прямо коррелирует с показателями когнитивной функции у женщин старшего возраста (Jett S. et al., 2022). В центральной нервной системе выявлено множество рецепторов к эстрогену и прогестерону, расположенных в различных анатомических отделах. Локализация рецепторов половых гормонов, механизмы их взаимодействия с этими рецепторами, пути реализации биологических эффектов объясняют действие стероидов на центральную нервную систему (ЦНС) (Marchant I. C. et al., 2022; Burns B. R., 2023).

Современные теории «здоровых клеток» и «эуэстрогении» объясняют влияние дополнительных критериев, таких как отсутствие неврологических заболеваний в анамнезе и длительности гипоестрогении, на результат менопаузальной гормональной терапии (Kim Y. J. et al., 2021). Ряд исследований (Hodis H. N. et al., 2022; Jaff N. G. et al., 2021) описывает значимое снижение памяти и скорости когнитивных процессов, начиная с переходного периода, в

том числе, вследствие негативного влияния вазомоторных симптомов, нарушения сна, снижения настроения, постоянной тревоги и др. (Юренева С. В. и др., 2018; Доброхотова Ю. Э. и др., 2020; Gomez-Perales E. L. et al., 2023; Jett S. et al., 2022; Allahverdipour H. et al., 2020; Tyler J. et al., 2019).

Несмотря на большое количество исследований, направленных на улучшение качества жизни пациенток в перименопаузе, вопросы профилактики и времени старта менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для сохранения когнитивной функции остаются не до конца изученными.

Степень разработанности темы исследования

Множество современных исследований посвящены изучению влияния периода менопаузального перехода на развитие депрессии, эмоциональную лабильность, дисфункцию сна и угасание ментальной активности (Ning et al., 2020; Song et al., 2020; Gava G. et al., 2019). Также встречается большое количество работ, по-новому интерпретирующих негативные эффекты МГТ, описанные в результатах крупных рандомизированных исследований конца XX и начала XXI веков (Espeland M. A. et al., 2015; Pertesi S. et al., 2019; Maki P. M. et al., 2020). Противоречивость мнений современных исследователей, возможности нового прочтения более ранних исследований подтверждают необходимость продолжения изучения влияния раннего старта МГТ на когнитивную функцию женщин для улучшения качества ее жизни в перименопаузе.

Цель исследования

Совершенствование методов профилактики и своевременного лечения когнитивных нарушений у женщин периода менопаузального перехода с использованием современных диагностических критериев и раннего старта персонализированной терапии для сохранения качества жизни.

Задачи исследования

1. Изучить характер когнитивных нарушений у женщин периода перименопаузы, обусловленных возраст-ассоциированным изменением гормонального статуса, с использованием менопаузальной шкалы Грина, МоСА-

теста, шкалы депрессии Бека и оценки качества жизни SF-36.

2. Установить диагностическую значимость динамики уровня фактора роста нервов для объективной оценки когнитивной и психоэмоциональной активности, результатов персонализированного лечения.

3. Установить значение использования аппарата УПФТ «Психофизиолог» 1/30 для своевременной диагностики и мониторинга лечения когнитивной дисфункции в периоде менопаузального перехода.

4. Сравнить влияние раннего старта МГТ препаратами Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг; Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг в комбинации с негормональной терапией препаратом Полипептидов эпифиза крупного рогатого скота 10 мг; трансдермального 17-β эстрадиола в сочетании с ЛНГ ВМС (Левоноргестрела 52 мг), на динамику когнитивных, психоэмоциональных и других нарушений у женщин в перименопаузе.

5. Разработать алгоритм обследования, раннего старта персонализированного лечения и профилактики когнитивных, эмоциональных и других нарушений у пациенток возраста перименопаузы.

Научная новизна исследования

Получены новые данные о высокой эффективности использования менопаузальной шкалы Грина, MoCA-теста, шкалы депрессии Бека и оценки качества жизни SF-36 «Health Status Survey» для своевременной диагностики, профилактики и мониторинга терапии когнитивной дисфункции.

Доказана перспективность количественного определения фактора роста нервов для повышения эффективности ранней диагностики когнитивных дисфункций в периоде менопаузального перехода, а также мониторинга терапии в динамике.

Получены новые данные объективной оценки исходного психофизиологического статуса и его изменений на фоне раннего старта МГТ с помощью аппарата УПФТ-1/30 «Психофизиолог», что позволило персонализировать подбор медикаментозной терапии когнитивных нарушений в динамике лечения.

Выявлены новые аспекты в лечении доминирующих когнитивных (скорость реакции, память, аналитическое мышление) и психоэмоциональных (тревожность, депрессивность, утомляемость) нарушений, установлена высокая эффективность раннего старта МГТ для профилактики и повышения эффективности терапии когнитивных нарушений у женщин в перименопаузе.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании полученных результатов дана оценка преимуществ раннего старта системной МГТ в программе сохранения и восстановления когнитивных функций у женщин периода перименопаузы. Полученные данные позволили разработать алгоритм персонифицированного подхода к реализации лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с начальными проявлениями климактерического синдрома для улучшения качества их жизни.

Методология и методы исследования. При помощи современных методов диагностики проводилось исследование когнитивной и психоэмоциональной функции пациенток до, через 180 и 360 дней лечения. Диагностический алгоритм подразумевал анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с концепцией доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Одними из основных факторов, снижающих качество жизни в периоде менопаузального перехода, являются когнитивные, психоэмоциональные расстройства, нарушающие работоспособность и активную социальную реализацию женщин, ведущие к увеличению уровня стресса, усугублению симптомов менопаузального синдрома.

2. Доказана высокая эффективность лечебно-профилактических мероприятий у больных с когнитивной дисфункцией и другими симптомами, обусловленными периодом менопаузального перехода, которые могут быть оценены с использованием психодиагностических шкал Грина, MoCA-теста, шкалы депрессии Бека и качества жизни SF-36 «Health Status Survey»,

определения динамических изменений уровня фактора роста нервов, а также объективного инструментального исследования на аппарате УПФТ-1/30 «Психофизиолог».

3. Внедрение 3-уровневого алгоритма персонифицированного подхода к реализации лечебно-диагностических мероприятий у женщин с симптомами перименопаузы и когнитивной дисфункции на основе показателей качества жизни, способствует объективизации первичной оценки их физического, психологического, социального статуса и повышения эффективности проводимой МГТ в динамике.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, использованием современных методов диагностики, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Результаты исследования данной работы отражены в выводах и практических рекомендациях.

Апробация работы

Полученные данные и основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2022 г.) в рамках конкурса молодых ученых, с присвоением призового II места; международной научно-практической конференции «18-й Всемирный конгресс по менопаузе» (Португалия, Лиссабон, 2022 г.)

Апробация диссертационного исследования проведена на межкафедральной научно-практической онлайн-конференции сотрудников кафедр урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Т. И. Деревянко), акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – д. м. н., профессор В. А. Аксененко), неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. кафедрой – д. м. н., профессор С. М. Карпов) ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ; сотрудников кафедры акушерства и гинекологии института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава

России (зав. кафедрой – д. м. н., доцент Свиридова Н. И.); сотрудников кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Густоварова Т. А.) 10 мая 2023 года, протокол № 1.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследований, разработке дизайна, цели и задач. Автор самостоятельно провел анализ медицинской документации, сбор и оценку анамнестических и клинических данных и лично проводил гинекологическое, УЗ-исследование и обследование пациенток с использованием психодиагностических шкал Грина, МоСА-теста, шкалы депрессии Бека, качества жизни SF-36 «Health Status Survey», участвовала в определении динамических изменений уровня фактора роста нервов и проводила динамическое инструментальное исследование аппаратом УПФТ «Психофизиолог»-1/30. Самостоятельно анализировала, обобщала и интерпретировала полученные результаты.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта специальности.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику. Полученные научно-практические результаты внедрены в работу женских консультаций ГБУЗ СК «Минераловодский межрайонный родильный дом» и ГБУЗ СК «Ессентукский межрайонный родильный дом». Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Аксененко В. А.).

Публикации по теме диссертации. По итогам выполненной диссертации опубликовано 4 работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 124 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 4 рисунками. Использованная литература включает 223 источника, из них 52 отечественных и 171 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящее исследование было проведено с 2020 г. по 2022 г. на кафедре урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Т. И. Деревянко) ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на клинической базе МБЛПУ КЦГРБ (главный врач Мутчаев А. М.).

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 107 от 17.03.2022) и проводились с получением добровольного информированного согласия пациенток.

Проведено обследование и лечение 120 женщин в перименопаузе с первичными признаками дефицита эстрогенов в возрасте от 40 до 50 лет. Пациентки были разделены на 4 клинические группы по 30 человек в каждой:

- 1) циклическая МГТ препаратом Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг;
- 2) циклическая МГТ препаратом Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг в комбинации с негормональной терапией препаратом Полипептидов эпифиза крупного рогатого скота 10 мг;
- 3) циклическая МГТ препаратами 0,06%-го трансдермального геля 17-β эстрадиола и ЛНГ ВМС (52 мг Левоноргестрела);
- 4) контрольная группа – без терапии.

Исследования проводили в динамике трижды в течение 360-дневного

периода наблюдения: до назначения терапии, через 180 и 360 дней после начала лечения. Исследуемая популяция: женщины, обратившиеся к врачу-гинекологу в рамках амбулаторного приема женской консультации с жалобами на первичные климактерические признаки.

Критерии включения: возраст перименопаузы с первичными признаками гипозестрогении от 40 до 50 лет. Критерии исключения: наличие неврологических и психических заболеваний; возраст моложе 40 и старше 50 лет; менопауза/постменопауза; эстроген-зависимые онкологические заболевания в анамнезе; маточные кровотечения неясного генеза; наличие острого тромбоза; эндокринные заболевания в стадии субкомпенсации и декомпенсации; почечная и печеночная недостаточность; перенесенные нейроинфекции; ЧМТ, хроническая сосудистая церебральная недостаточность; очаговые заболевания молочных желез – BI RADS-3 и выше.

Все женщины, включенные в исследование, прошли детальное обследование, состоявшее из клинических, инструментальных и комплекса дополнительных лабораторных методов. Общие клинико-лабораторные и инструментальные исследования включали: общий и биохимический анализ крови (глюкоза крови, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины); коагулограмма; липидограмма (общий холестерин, ЛПВП-ХС, ЛПНП-ХС, триглицериды); исследование гормонального профиля (ФСГ, Е2, прогестерон и ТТГ); ультразвуковое исследование органов малого таза, щитовидной железы, онкоцитологическое исследование - PAP-тест, жидкостная цитология; пайпель - биопсия эндометрия по показаниям, обследование молочных желез – маммография (на аппарате «Маммо-РПц»). УЗИ-молочных желез с эластографией (на аппарате Samsung Medison W10). Тяжесть климактерического синдрома оценивалась по менопаузальной шкале Грина. Проводился отдельный анализ вазомоторных, тревожно-депрессивных, психических симптомов в динамике лечения. В каждой группе для оценки когнитивной функции и психоэмоционального состояния проводилось психодиагностическое тестирование с использованием монреальской шкалы оценки когнитивной функции (MoCA-тест), шкалы депрессии Бека, качества жизни

SF-36 «Health Status Survey». Для объективизации оценки изменений центральной нервной системы проводилось лабораторное определение уровня фактора роста нервов в плазме крови и инструментальное исследование на аппарате УПФТ-1/30 «Психофизиолог». Все исследования проводились до начала лечения и в динамике каждые 3 месяца до завершения исследования.

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 ранговых величин рассчитывалась медиана, первый и третий квартили. При анализе результатов исследований изменений показателей (тестов) в процессе лечения применялся критерий Фридмана для зависимых выборок и коэффициент корреляции Кенделла. При сравнении групп терапии на этапах лечения использовался критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Для описания показателей Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно четыре группы пациенток не имели значимых различий по основным анамнестическим, антропометрическим, лабораторным и инструментальным показателям. Анализируемые критерии оценивались во всех группах исходно, на 180-й и 360-й день наблюдения. Установлено, что средний возраст обследуемых составил 46,2; 45,9; 44,2 и 46,0 лет, соответственно.

Большинство пациенток по группам – 87,1%, 92,9%, 89,5%, 94,3%, соответственно, были замужем. Постоянную работу имели – 50,0%, 40,0%, 60,0%, 56,6%, соответственно, при этом во всех группах превалировал умственный труд. Ни одна из пациенток, принимавших участие в исследовании, не имела вредных привычек.

На состояние здоровья женщин в перименопаузе влияют многие дополнительные факторы. В нашем исследовании значимыми оказались заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония), которыми страдали 40,0%, 46,62%, 33,33% и 56,61%

пациенток соответственно.

Анализ менструальной функции показал, что средний возраст менархе по группам составил 12,1; 13,2; 12,3; 11,9 лет; среднее число беременностей 3,2; 3,0; 2,3; 3,1; среднее количество родов 3,1; 2,8; 2,1; 3,0 по группам, соответственно.

При анализе гинекологических заболеваний обращало на себя внимание преобладание в анамнезе воспалительных процессов матки и придатков: 33,3%, 40%, 30% и 40%, соответственно. Наличие вагинитов было выявлено у 56,61%, 46,62%, 40% и 66,6%, лейомиома матки отмечалась у 20, 26, 37 и 26%, эндометриоз – 26, 20, 20 и 14% по группам, соответственно.

Все наблюдаемые женщины по классификации STRAW +10 соответствовали критериям стадий -1, -2 переходного периода. Группа 1: стадия -2 у 12 человек (40%), стадия -1 у 18 человек (60%); группа 2-я стадия -2 у 17 человек (56,66%), стадия -1 у 13 человек (43,33%), группа 3-я стадия -2 у 15 человек (50%), стадия -1 у 15 человек (50%), группа 4-я стадия -2 у 16 человек (53,33%), стадия -1 у 14 человек (46,66%).

В течении нашего исследования проводился мониторинг состояния молочных желез методом УЗИ с эластографией на аппарате «Samsung Medison W10» и маммография на аппарате «Маммо-РПЦ». Выявленные изменения у пациенток всех групп соответствовали по категории BIRADS от 0 до 2 включительно. Также проводилось наблюдение за состоянием эндометрия с использованием ТВУЗИ на аппарате «Samsung Medison W10». Не было выявлено ни одного случая патологических изменения состояния эндометрия исходно и на фоне проводимой терапии. Для оценки выраженности вазомоторных, психических, депрессивных, тревожных симптомов климактерического синдрома исходно и в динамике использовалась менопаузальная шкала Грина. Как видно из таблиц 1 и 2, к 360-му дню зарегистрировано достоверное снижение тяжести вазомоторных симптомов по сравнению с исходными данными во всех клинических группах, кроме пациенток, не получавших МГТ. Схожие результаты были получены при анализе динамики показателей депрессивного, тревожного, психического симптомов менопаузального синдрома.

Таблица 2 – Динамические изменения показателей климактерической шкалы Грина на фоне лечения

Группы	Группа 3 (n = 30)			Группа 4 (n = 30)			Р
Лечение	Трансдермальный гель 17-β эстрадиола и ЛНГ-ВМС (Левоноргестрел 52 мг)			Контроль			
Период наблюден.	Старт	180-й день	360-й день	Старт	180-й день	360-й день	
Вазомот. симптом	7,0 [5,0 8,0]	2,0 [2,0 3,0] снижен на 71,4%*	1,0 [0,0 1,0] снижен на 85,7%*	6,0 [5,0 8,0]	6,0 [5,0 7,0]	6,0 [6,0 7,0]	< 0,05
Психич. симптом	8,0 [7,0 9,0]	6,0 [5,0 6,0] снижен на 25,0%*	3,0 [2,0 4,0] снижен на 62,5%*	6,0 [4,0 7,0]	7,0 [6,0 9,0] повышен на 16,7%*	8,0 [7,0 10,0] повышен на 33,3%*	< 0,05
Депрессия	4,0 [3,0 4,0]	3,0 [2,0 3,0] снижен на 25,0%*	2,0 [1,0 2,0] снижен на 50,0%*	2,0 [1,0 3,0]	4,0 [3,0 5,0] повышен на 100,0%*	5,0 [5,0 6,0] повышен на 150,0%*	< 0,05
Тревога	4,0 [4,0 5,0]	3,0 [2,0 3,0] снижен на 25,0%*	1,0 [0,0 2,0] снижен на 75,0%*	4,0 [3,0 4,0]	3,0 [2,0 4,0] снижен на 25,0%*	3,0 [2,0 4,0] снижен на 25,0%*	< 0,05
Примечание – * – в сравнении с исходными показателями							

Лучшие результаты по всем показателям были продемонстрированы при использовании Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1+1 мг, в то время как наихудший - отмечался у пациенток четвертой группы.

Результаты таблиц 1 и 2 продемонстрировали лучший эффект в купировании климактерического синдрома, при проведении терапии препаратами Дидрогестерона 10мг и Эстрадиола 1 и 1 мг, как самостоятельно, так и в комбинации с полипептидами эпифиза крупного рогатого скота, а наихудший – у пациенток, не получавших лечения. Полученные в нашем исследовании результаты совпадают с результатами других отечественных и международных экспертов (Юренева С.В. и др, 2020; Доброхотова Ю. Э. и др., 2020; Сухих Г.Т. и др., 2022; Sloprien R. et al., 2018; Stute P. et al., 2020.).

Положительная динамика на фоне лечения по результатам МоСа-теста была наиболее выражена в группе с применением Дидрогестерона 10мг и Эстрадиола 1 и 1 мг - повышение результатов к 180-му дню на 4,19%, а к 360-му дню на 8,38% от исходного. В группе, получавшей комбинацию Дидрогестерона 10мг и Эстрадиола 1 и 1 мг + полипептиды эпифиза крупного рогатого скота 10 мг - к 180-му дню результаты МоСа-теста повысились на 4,53%, а к 360-му дню на 5,35% от исходного. У пациенток, получавших комбинацию трансдермальный гель 17-β эстрадиола и ЛНГ ВМС (Левоноргестрел 52 мг), к 180-му дню результаты повысились на 2,42%, а к 360-му дню на 6,23% в сравнении с исходными данными. У пациенток без лечения было выявлено снижение результатов МоСа-теста к 180-му дню на 2,86%, а к 360-му дню на 8,57%, в сравнении с исходными данными, что дополнительно подтверждает усугубление когнитивных расстройств.

Аналогичные изменения зафиксированы и в отношении выраженности симптомов депрессии, оцениваемой по тесту Бека. Уже на 180-й день исследования у пациенток, применявших Дидрогестерона 10мг и Эстрадиола 1 и 1 мг как в комбинации, так и без полипептидов эпифиза крупного рогатого скота 10 мг, было отмечено статистически значимое улучшение по шкале Бека, которое сохранилось и к 360-му дню наблюдения (Рис.1). Так, пациентки,

имеющие легкую депрессию, перешли в категорию лиц без симптомов депрессии, а выраженность умеренной депрессии уменьшилась до легкой степени. У пациенток, получавших комбинацию трансдермального геля 17-β эстрадиола и ЛНГ ВМС (Левоноргестрел 52 мг), на 180-й день тяжесть депрессии по тесту Бека уменьшилась на 10,07%, а к 360-му дню на 15,29% от исходного уровня.

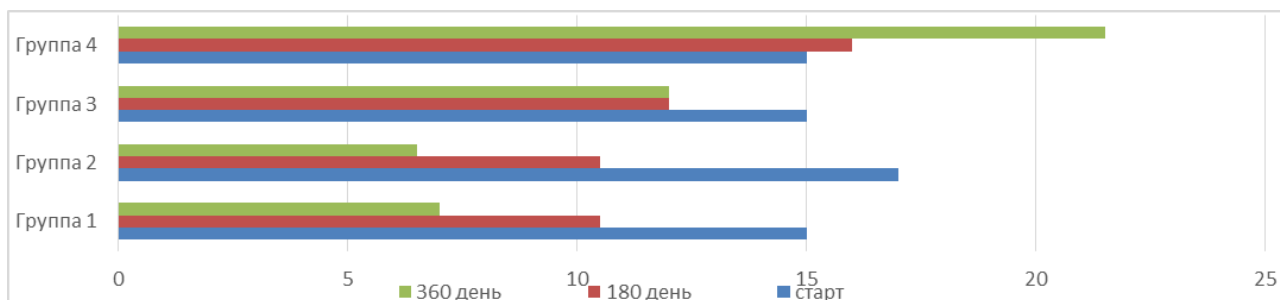


Рисунок 1 – Динамика показателей шкалы Бека на фоне МГТ

Худшие результаты отмечались у пациенток, не получавших лечения: на 180-е сутки наблюдения тяжесть депрессии по тесту Бека увеличилась на 13,86%, а к 360-му дню на 39,52% по отношению к исходным данным. Полученные нами результаты сопоставимы с данными Европейского общества менопаузы и андропаузы – EMAS, которое считает перименопаузальный период временем повышенного риска развития депрессивных симптомов и больших депрессивных эпизодов (Stute P. et al., 2020). При возникновении подобных жалоб EMAS рекомендует кроме МГТ, включение специализированного лечения: антидепрессантов, психосоциальной терапии и изменение образа жизни. Хотя депрессия не является показанием для менопаузальной гормональной терапии, тем ни менее, по мнению EMAS, данный вид лечения может облегчить депрессию у женщин в перименопаузе, особенно у женщин с вазомоторными симптомами (Stute P. et al., 2020).

Оценка качества жизни с использованием шкалы SF-36 продемонстрировала низкие показатели физического функционирования (PF = 52,4; 59,5; 56,8; 55,93), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RF = 54,63; 53,1; 54,7; 54,07), ролевого

функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE = 49,73; 55,8; 52,6; 56,87), общего восприятия здоровья (GH = 50,73; 52,1; 51,4; 51,67), что указывало на низкую самооценку больными своего состояния исходно. Несколько лучше были показатели жизненной активности (VT = 54,07; 55,7; 52,7; 53,63), телесной боли (BP = 50,63; 53,2; 52,5; 54,03), социального функционирования (SF = 53,6; 50,7; 53,1; 53,53), выявляющего способность к общению с друзьями, родственниками и др. На фоне терапии у пациенток, получавших тот или иной вид лечения, исходно, на 180-й и 360-й день исследования была установлена достоверная положительная динамика, в сравнении с исходными данными, по всем шкалам опросника SF-36, в то время как у пациенток без терапии, напротив, наблюдалась некоторая отрицательная динамика, особенно выраженная по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим (RF) и эмоциональным состоянием (RE).

Наряду с психодиагностическим тестированием, применялись лабораторные и инструментальные методы исследования, для объективизации оценки состояния когнитивной и психоэмоциональной функций.

При лабораторном определении исходного уровня фактора роста нервов (ФРН), а также изучения его в динамике выявлено, что у всех пациенток, получавших то или иное лечение его уровень достоверно повышался. В группе, получавшей лечение Дидрогестероном 10мг и Эстрадиолом 1 и 1 мг, уровень ФРН исходно составлял 4,68 пг/мл, на фоне лечения в течение 180 дней данный показатель составил 7,78 пг/мл, к 360-му дню составил 11,84 пг/мл, то есть увеличился на 66,24% и 152,99%, соответственно, в сравнении с исходными данными. При применении комбинации Дидрогестерона 10мг, Эстрадиола 1 и 1 мг с полипептидами эпифиза крупного рогатого скота, уровень ФРН исходно составлял 4,24 пг/мл, на фоне лечения в течение 180 дней – 10,2 пг/мл, к 360-му дню – 17,64 пг/мл, то есть увеличился на 140,57% и 316,04%, соответственно, в сравнении с исходными данными, что отражает положительное влияние на функциональные показатели центральной нервной системы и, как следствие – улучшение когнитивной активности. В группе,

получавшей комбинацию трансдермального геля 17-β эстрадиола и ЛНГ ВМС (Левоноргестрел 52 мг) уровень ФРН исходно составлял 5,05 пг/мл, на фоне лечения в течение 180 дней – 6,92 пг/мл, к 360-му дню – 9,81 пг/мл, то есть увеличился на 37% и 94,3% соответственно, в сравнении с исходным. В группе, не получавшей терапию, уровень ФРН исходно составлял 6,03 пг/мл, к 180-му дню наблюдения – 5,8 пг/мл, к 360-му дню – 4,83 пг/мл, т.е. снизился на 3,8% и 19,9% соответственно, в сравнении с первичными показателями, что позволяет предполагать ухудшение когнитивной функции. Наши результаты подтвердили данные, полученные исследовании на мышах, выполненном Bjorling и соавт. (2002), который показал значительном снижении содержания белка ФРН после индуцированной менопаузы. В данном эксперименте применение эстрогенов и/или прогестерона увеличивало и восстанавливало белок ФРН до концентраций, аналогичных интактным контрольным мышам, а иногда и еще выше (Bjorling D. E. et al., 2002). Так, Lanlua и соавт. (2001) в своем исследовании демонстрируют, как комбинация 17-бета- эстрадиол и прогестерон увеличивала количество рецепторов ФРН больше, чем каждый гормон в отдельности. Ученые пришли к выводу, что высокие уровни женских стероидных гормонов на фоне МГТ, могут повысить синтез ФРН (фактора роста нервов), а также увеличить экспрессию его рецепторов (Lanlua P. et al, 2001).

Для объективизации оценки психофизиологической функции применялся аппарат Устройство Психофизиологического Тестирования (УПФТ) 1/30 – «Психофизиолог». Оценивались исходные количества пропущенных и упреждающих сигналов, ошибок, а также время реакции и динамические изменения на фоне проводимой терапии в течении 360 дней (таблицы 3 и 4). Пациентки всех групп, получавшие тот или иной вид МГТ, продемонстрировали снижение количества пропущенных сигналов и времени реакции. Данный показатель свидетельствует об увеличении внимательности и безошибочности испытуемых на фоне получаемого лечения. Упреждающая реакция, то есть преждевременный ответ до поступления сигнала, рассматривался как неправильный и свидетельствовал о напряжении и нарушении внимания.

Таблица 4 – Динамические изменения результатов инструментального исследования когнитивной функции на аппарате УПФТ «Психофизиолог»1/30

[illegible]

Применение Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг самостоятельно или же в комбинации с инъекциями полипептидов эпифиза крупного рогатого скота 10 мг над комбинированной МГТ с использованием трансдермального геля 17-В эстрадиола и ЛНГ ВМС (Левоноргестрел 52 мг) на когнитивные и психоэмоциональные показатели состояния женщин в перименопаузе.

Схожие результаты были получены в исследовании, показавшем показатели рабочей памяти, при использовании монотерапии с Левоноргестрелом, при этом интересным является тот факт, что благоприятный когнитивный эффект Левоноргестрела при монотерапии не сохраняется при его сочетании с 17 β -эстрадиолом (E2) (Braden B. V. et al., 2017). Однако комбинация 17 β -эстрадиола с Дидрогестероном, показала выраженный положительный эффект, в отличие монотерапии с Дидрогестероном (Liu J. et al., 2015). Проанализировав результаты лечения пациенток с использованием трансдермального геля 17-В эстрадиола и ЛНГ ВМС (Левоноргестрел 52 мг) и достижение положительного эффекта на когнитивную функцию на фоне получаемой ими терапии, мы пришли к выводу, что подавляющий эффект Левоноргестрела менее выражен при применении в форме внутриматочной системы. Это подтверждает зависимость когнитивных эффектов терапии от типа прогестагена и состава МГТ.

Изменение уровня половых стероидов и экзогенно вводимых гормонов влияет на менопаузальные проблемы, связанные с изменения памяти и другими когнитивными дисфункциями (Prakapenka A. V. et al., 2017). В нашем исследовании пациентки, получавшие МГТ в виде трансдермальной формы 17-В эстрадиола и ЛНГ ВМС (Левоноргестрела 52мг), также продемонстрировали хорошие результаты, однако не столь выраженные в сравнении с группами получавшими Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг в комбинации и без терапии полипептидами эпифиза крупного рогатого скота, что не противоречит мнению ведущих мировых и отечественных экспертов (Юренева С.В. и др, 2020; Доброхотова Ю. Э. и др., 2020; Сухих Г.Т. и др., 2022; Slopian R. et al., 2018; Stute P. et al., 2020.).

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

Полученные нами данные позволили разработать алгоритм персонифицированного подхода к диагностике, лечению и реабилитации женщин с когнитивными расстройствами переходного менопаузального периода, состоящий из трех этапов (рисунок 3).

Первый этап включал в себя проведение общеклинического обследования пациенток с первичными климактерическими признаками в периоде менопаузального перехода, анализ гинекологического и соматического анамнеза, общее физикальное, инструментальное обследование (включая гинекологическое), УЗИ, маммографию, УЗИ молочных желез, гистероскопию (по показаниям), РАР-тест и лабораторные данные (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, уровни ФСГ, ТТГ, Е2 и прогестерона, мазок на флору и др.).

Второй этап был связан с объективной оценкой тяжести климактерического синдрома, когнитивной и психоэмоциональной дисфункций на основе менопаузальной шкалы Грина, комплекса психодиагностических тестов и психофизиологического инструментального обследования. Рекомендуемое психодиагностическое тестирование включало в себя проведение МоСА-теста когнитивной функции, оценку когнитивных и соматических нарушений по шкале депрессии Бека. Для оценки качества жизни пациенток использовали опросник SF-36, для детального анализа степени влияния когнитивных расстройств и соматических нарушений, свойственных перименопаузальному периоду на общее состояние женщины. Психофизиологическая диагностика проводилась с использованием аппарата УПФТ 1/30 «Психофизиолог». Все описанное позволило составить объективный «климактерический портрет» женщины.

На третьем этапе принималось решение о лечении, персонификации МГТ, дифференцированном подборе типа, дозы, путей введения и минимизации возможных побочных эффектов. Менопаузальная терапия назначалась врачом

акушером-гинекологом с учетом возраста, антропометрических показателей, стадии репродуктивного старения по STRAW + 10, данных личного и семейного анамнеза, состояния гинекологического и соматического здоровья. Так, пациенткам с ранними климактерическими симптомами и наличием в анамнезе гиперплазии эндометрия, аденомиоза были рекомендованы трансдермальные формы эстрадиола в сочетании с ЛНГ ВМС (Левоноргестрел 52 мг). Пациенткам с преобладанием психоэмоциональных симптомов перименопаузы, нарушением сна рекомендовались пероральные формы МГТ в сочетании с негормональной терапией внутримышечными инъекциями препаратами полипептидов эпифиза крупного рогатого скота 10 мг. Приверженность терапии и индивидуальные предпочтения также являлись важнейшими факторами при принятии решения о выборе лечения. Необходимым являлось проведение ежегодного контроля состояния эндометрия и молочных желез на фоне лечения, а также контроль когнитивной и психоэмоциональной функции с использованием описанных на втором этапе психодиагностических и психофизиологических тестов.

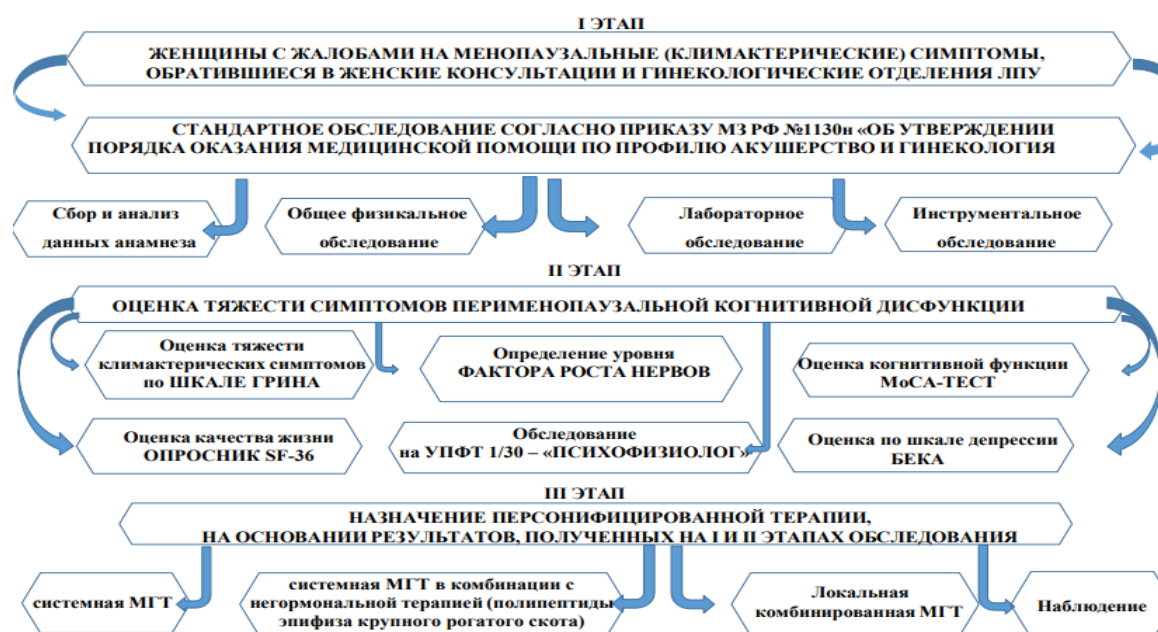


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики, лечения и реабилитации когнитивной дисфункции в перименопаузе.

Таким образом, наши исследования продемонстрировали высокую диагностическую значимость использования менопаузальной шкалы Грина,

МоСа-теста, шкалы депрессии Бека и качества жизни SF-36; лабораторного определения уровней фактора роста нервов в сыворотке крови; инструментального исследования на аппарате УПФТ «Психофизиолог» 1/30, для объективной оценки и мониторинга показателей когнитивной функции женщин в перименопаузе. Это позволило персонализировано и своевременно (с точки зрения теории «эуэстрогенемии») назначать МГТ для повышения эффективности лечения и профилактики когнитивных нарушений в периоде менопаузального перехода.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Повышенный интерес к вопросам влияния половых гормонов на некоторые аспекты познания, а также дальнейшие исследования нейростероидов могут привести к лучшему пониманию фундаментальных процессов обучения и памяти. Продолжением разработки настоящей темы будет являться внедрение и реализация в повседневную клиническую практику амбулаторной оценки и мониторинга когнитивной функции с использованием следующих диагностических методов: менопаузальной шкалы Грина, МоСа-теста, шкалы депрессии Бека и качества жизни SF-36; лабораторного определения уровней фактора роста нервов в сыворотке крови; инструментального исследования на аппарате УПФТ «Психофизиолог» 1/30, а также применение раннего старта персонализированной менопаузальной гормональной терапии у пациенток в периоде менопаузального перехода.

ВЫВОДЫ

1. Основными симптомами когнитивной и психоэмоциональной дисфункции в перименопаузе, обусловленными возраст-ассоциированными изменениями гормонального статуса, соответственно менопаузальной шкалы Грина, МоСА-теста, шкал депрессии Бека и оценки качества жизни SF-36 являются: депрессивность – 96%, тревожность – 78%, снижение памяти – 84%, снижение скорости реакции – 73%, снижение безошибочности – 78% при выполнении оперативных задач.

2. При наличии когнитивных и психоэмоциональных изменений в периоде

менопаузального перехода высокую диагностическую значимость для объективной оценки нарушений и мониторинга эффективности персонализированного раннего старта МГТ представляет динамическое определение уровня фактора роста нервов. На фоне терапии препаратами Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг отмечается повышение уровня фактора роста нервов на 66,24% к 180 дню и на 152,99% к 360, в сравнении с исходными. Отмечено кратное улучшение результатов раннего старта МГТ препаратами Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг при комбинации с инъекциями полипептидов эпифиза крупного рогатого скота 10 мг – на 140,57% к 180-му дню, на 316,04% к 360-му дню, в сравнении с исходным. Пациентки, не получавшие терапию, продемонстрировали статистически значимое снижение уровня фактора роста нервов на 3,8% к 180-му дню, и на 19,9% к 360 дню наблюдения, в сравнении с исходными.

3. Использование аппарата УПФТ «Психофизиолог» - 1/30 позволяет проводить объективную своевременную инструментальную диагностику и мониторинг проводимой терапии. У пациенток на фоне раннего старта МГТ препаратами Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг отмечено значительное снижение основных параметров, характеризующих когнитивные нарушения в перименопаузе: количества пропущенных сигналов к 180-му дню на 35,9%, к 360-му – на 64,9%, количества совершаемых ошибок к 180-му дню на 34,34%, к 360-му – на 65%, снижение времени реагирования на 5,35% к 180-му дню и на 9,24% к 360-му дню, в сравнении с исходными данными. Отсутствие терапии приводит к прогрессированию снижения оперативного реагирования в ответ на внешние зрительные сигналы.

4. Ранний старт системной МГТ препаратами Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг в периоде менопаузального перехода является наиболее эффективным для коррекции когнитивных, психоэмоциональных и других нарушений. По шкале Грина имелось достоверное снижение тяжести вазомоторных симптомов в 8,5 раз, депрессивных в 3,8 раз, тревожных в 3,5 раза, психических в 3,6 раз к 360-му дню лечения.

5. Показатели МоСа-теста у пациенток, применявших ранний старт терапии препаратами Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг увеличились к 360-му дню на 8,38% от исходного. По шкале депрессии Бека имелось статистически значимое двукратное снижение тяжести депрессии, по шкале оценки качества жизни SF-36 отмечалось достоверное улучшение всех показателей к 360-му дню терапии.

6. Предложен и апробирован трехэтапный алгоритм обследования, раннего старта персонализированного лечения и профилактики когнитивных, эмоциональных и других нарушений в перименопаузе, включающий, наряду со стандартным обследованием женщин с менопаузальными расстройствами (I этап), оценку тяжести климактерического синдрома и составление «климактерического портрета» на основе комплексной оценки по менопаузальной шкале Грина, МоСА-теста, шкалам депрессии Бека и оценки качества жизни SF-36 (II этап), персонифицированное назначение раннего старта МГТ, при появлении первичных климактерических признаков, под динамическим контролем показателей, использованных на втором этапе (III этап).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии первых симптомов дефицита эстрогенов у пациенток в перименопаузе, в возрасте от 40 до 50 лет, проявляющихся: нарушением сна, приливами, тревожностью, депрессивностью, забывчивостью, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью, разбитостью, нарушением менструального цикла, для профилактики и своевременной терапии когнитивных и психоэмоциональных нарушений рекомендуется ранний старт МГТ. Препаратами выбора являются системная МГТ только препаратами Дидрогестерона 10 мг и Эстрадиола 1 и 1 мг или же в комбинации с негормональной терапией внутримышечными инъекциями полипептидами эпифиза крупного рогатого скота 10 мг.

2. Когнитивная дисфункция, обусловленная переходным менопаузальным периодом, требует определения тяжести когнитивных и психоэмоциональных

расстройств на первичном амбулаторном гинекологическом приеме с использованием менопаузальной шкалы Грина, МоСА-теста, шкалы депрессии Бека и оценки качества жизни SF-36. Для объективной оценки перименопаузальных изменений рекомендовано лабораторное определение уровня фактора роста нервов и инструментальное обследование на аппарате «УПФТ 1/30-Психофизиолог».

3. При мониторинге пациенток на фоне проводимой МГТ, необходим ежегодный контроль показателей физикального (определение ИМТ и др.), инструментального (УЗИ органов малого таза, молочных желез, щитовидной железы, маммография, гинекологический осмотр) и лабораторного обследования (контроль уровней ФСГ, ТТГ, Е2, прогестерона, ОАК, БАК, коагулограммы).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чотчаева, А. М. Когнитивная функция женщин в периоде менопаузального перехода: эффекты МГТ / С. А. Гаспарян, С. М. Карпов, А. М. Чотчаева. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-32-43-46// Медицинский алфавит. – 2022. – № 32. – С. 43–46.

2. Чотчаева, А. М. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у женщин периода менопаузального перехода: возможности медикаментозной коррекции / С. А. Гаспарян, С. М. Карпов, А. М. Чотчаева. – DOI 10.14341/probl13205 // Проблемы эндокринологии. – 2023 – Т. 69, № 1. – С. 86–95.

3. Чотчаева, А. М. Эффективность раннего старта менопаузальной гормональной терапии в период менопаузального перехода: сравнительный анализ терапии / С. А. Гаспарян, С. М. Карпов, А. М. Чотчаева. – DOI 10.18565/aig.2023.102// Акушерство и гинекология. – 2023. – № 4. – С. 162–169.

4. Chotchaeva, A. Early Start Menopausal Hormone Therapy And Cognitive Health In Perimenopausal Women / S. Gasparyan, S. Karpov, I. Vasilenko, A. Chotchaeva // 18 WORLD CONGRESS ON MENOPAUSE Abstracts, P155 / International Menopause Society (Lisbon, Portugal, 26–29 Oct. 2022).