

*На правах рукописи*



ЭБЗИЕВА

Зухра Хусейевна

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ЖЕНЩИН  
В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С НАРУШЕНИЕМ СНА

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент  
доктор медицинских наук

Юренева Светлана Владимировна  
Иванец Татьяна Юрьевна

Официальные оппоненты:

Обоскалова Татьяна Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий

Хамошина Марина Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, ФНМО Медицинского института, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «19» мая 2020 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России [http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Ebzieva%20Z.H.-dissertation\\_2.pdf](http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Ebzieva%20Z.H.-dissertation_2.pdf).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук  
профессор



Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Менопауза в женском жизненном цикле — особый период, сопровождающийся важными гормональными, физическими и психологическими изменениями (Зайдиева Я.З. 2017). Около 70% женщин, находящихся в фазе менопаузального перехода и в ранней постменопаузе, испытывают климактерические симптомы. Вазомоторные симптомы, особенно умеренные и тяжелые, настолько сильно снижают качество жизни в период менопаузального перехода и постменопаузы, что, наряду с расстройствами сна, депрессией и нарушениями полового влечения, они значительно влияют на социальное и экономическое благополучие пациенток (Костромина А.А., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Союнов М.А., Рябова В.А. 2017). Женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами испытывают снижение когнитивных функций, таких как планирование рабочего времени, внимания, организации труда, памяти и решения проблем, характерных для этого периода времени (С.N. Epperson, et al., 2013; M.T. Weber et al., 2014). В ходе исследования Seattle Midlife Women's Health Study выявлена корреляция между нарушением сна, забывчивостью и сложностями с концентрацией внимания со степенью выраженности приливов жара, тревоги, депрессивных расстройств, стрессоустойчивостью, негативным восприятием своего здоровья (E.S.Mitchell, N.F. Woods, 2011). Примерно половина женщин с появлением менопаузальных симптомов предъявляет жалобы на сложности с выполнением трудовых обязанностей, при этом 5% женщин находят их воздействие чрезвычайно тяжелым (J. Whiteley et al., 2013). Одной из наиболее распространенных проблем в ранней постменопаузе является нарушение сна (S.R. El Khoudary et al., 2019). Нарушение сна может быть вызвано непосредственно физиологическими возрастными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе или являться следствием эмоциональных или поведенческих реакций на фоне менопаузы (G.W. Pien et al., 2008; J.L. Shaver, N.F. Woods, 2015). Исследования показали, что

достоверным предиктором нарушения сна в постменопаузе является плохой сон до ее наступления (R.L. Smith et al., 2015). Сон является сложным физиологическим процессом с различными характеристиками, такими как эффективность, продолжительность, ночные пробуждения и циркадность (S.E. Tom et al., 2010; D.Sun et al., 2014; L. Lampio et al., 2014; C. Gomez-Santos et al., 2016). Низкое качество сна может влиять на когнитивные функции (H. Kravitz et al., 2008; H. Nachul et al., 2015), а также увеличивает риск возникновения депрессий и патологии сердечно-сосудистой системы (Г.Т. Сухих, В.П. Сметник и др., 2014; H.M. Kravitz et al., 2003; C.Gomez-Santos et al., 2016)

В последние годы появились работы, изучающие роль орексиновой нейропептидной системы гипоталамуса в патофизиологических механизмах нарушения сна. Орексин-А синтезируется в преоптической области гипоталамуса с высокой представленностью эстрогеновых рецепторов, обеспечивает контроль процессов сна и бодрствования. По данным литературы выраженное повышение активности орексиновых нейронов у женщин в постменопаузе способно индуцировать нарушение сна (El-Sedeek MSh, Korish AA, et al., 2010).

#### Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени патогенез климактерических симптомов до конца не изучен. Рядом авторов показана важная роль группы специфических эстроген чувствительных KNDy нейронов, синтезирующих нейропептиды (кисспептин (kiss-1), нейрокинин В (NK-B), динорфин), в регуляции пульсаторной секреции ГнРГ и контроле терморегуляции (K.Ohno, T. Sakurai, 2008; N.E. Rance, 2013).

В последних работах, посвящённых изучению патофизиологии приливов при климактерическом синдроме, появились новые данные о возможной роли KNDy нейронов в возникновении вазомоторных симптомов и орексиновой нейропептидной системы гипоталамуса в нарушении сна у постменопаузальных женщин (K.Ohno, T. Sakurai, 2008; N.E. Rance, 2013).

Поскольку проявления климактерического синдрома обусловлены дефицитом эстрогенов, патогенетически обоснованным подходом является назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ), целью которой является устранение симптомов эстрогенодефицита с использованием минимально эффективных доз (Коваль М.В., Обоскалова Т.А. 2016).

В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучение уровня основных нейропептидов – kiss1, нейрокинина В, орексина-А у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом и их динамики на фоне различных доз МГТ. Изучение механизмов регуляции сна и вазомоторных симптомов помогут оптимизировать современные диагностические и терапевтические подходы у женщин в ранней постменопаузе.

#### Цель исследования:

Оценить функциональную активность KNDу и орексиновой нейропептидной системы и их роль в патогенезе климактерического синдрома и нарушения сна у женщин в постменопаузе для теоретического обоснования новых диагностических и терапевтических подходов.

#### Задачи исследования:

1. Изучить распространенность (по обращаемости) нарушения сна у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе.
2. Определить факторы риска и структуру нарушения сна у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе.
3. Определить взаимосвязь между уровнями гипоталамических нейропептидов (орексина-А, нейрокинина В, kiss-1) в сыворотке крови и степенью тяжести климактерического синдрома в зависимости от наличия или отсутствия нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе.
4. Определить пороговые значения сывороточных уровней гипоталамических нейропептидов (орексина-А, нейрокинина В, kiss-1) при нарушении сна у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе.

5. Оценить изменения нарушения сна, динамику степени тяжести климактерического синдрома и уровней гипоталамических нейропептидов в сыворотке крови на фоне различных доз менопаузальной гормональной терапии.

6. На основании полученных данных обосновать целесообразность применения индивидуальных терапевтических подходов к ведению женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом и нарушением сна.

#### Научная новизна

Оценена распространенность нарушения сна у женщин с КС в ранней постменопаузе.

Впервые в России проведено изучение зависимости нарушения сна и вазомоторных симптомов от сывороточного уровня секреции гипоталамических нейропептидов – НКВ, kiss-1, орексина-А, у женщин с КС в ранней постменопаузе.

Впервые клинически установлена и проанализирована взаимосвязь клиничко–anamnestических и нейрогормональных показателей у женщин в ранней постменопаузе.

Уточнена роль гипоталамических нейропептидов в патогенетических механизмах развития вазомоторных симптомов и нарушения сна на фоне дефицита эстрогенов у женщин в ранней постменопаузе.

Предложено определение уровня нейрокина В и орексина- А в качестве диагностических маркеров степени тяжести климактерического синдрома у женщин в ранней постменопаузе.

#### Практическая значимость

Усовершенствованы диагностические и лечебные подходы ведения женщин с нарушением сна и климактерическим синдромом в ранней постменопаузе на основании изучения нейроэндокринных параметров.

Предложено использование определения уровня нейрокина В в сыворотке крови, как диагностического маркера степени тяжести

климактерического синдрома у женщин в ранней постменопаузе (чувствительность 75,7%, специфичность 71,4%).

Предложено использование определение сывороточного уровня орексина-А в сыворотке крови как диагностического маркера степени нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе чувствительностью (74,2%) и специфичностью (41,0%).

Обоснована целесообразность применения менопаузальной гормональной терапии для коррекции нарушения сна у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе.

Изучение влияния различных доз эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в составе трансдермальной МГТ позволило клинически обосновать целесообразность старта с минимальных доз эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля с возможностью дальнейшей титрации дозы в зависимости от достигнутого клинического эффекта через 12 недель терапии.

#### Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в отделении гинекологической эндокринологии (зав. – д.м.н., проф. Г.Е. Чернуха). Исследование биологических образцов осуществлялось в клинико-диагностической лаборатории (зав. – д.м.н. Т.Ю. Иванец).

В исследование включено 97 пациенток, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период 2015-2018 г. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики.

Использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные, аналитические, статистические и специальные (определение концентрации kiss-1, нейрокина В, орексина-А в сыворотке крови) методы.

### Положения, выносимые на защиту

1. Частота (по обращаемости) нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом составляет 62,6 % случаев. К факторам риска нарушения сна относятся тяжелое течение климактерического синдрома и курение.

2. Повышение активности специфических гипоталамических структур головного мозга: KNDу нейронов и орексиновой нейропептидной системы, возможно, является реакцией в ответ на снижение уровня эстрогенов и одним из значимых патогенетических механизмов развития вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе

3. Снижение выраженности вазомоторных симптомов и улучшение основных характеристик сна на фоне менопаузальной гормональной терапии у женщин в ранней постменопаузе, сопровождается значимым снижением сывороточного уровня гипоталамических нейропептидов (нейрокинина В и орексина-А, kiss-1), что указывает на их важную роль в механизмах контроля сна и терморегуляции.

### Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе направления исследования, постановке задач, сборе биологического материала, клинико-лабораторном обследовании и лечении пациенток, а также в проведении анализа медицинской документации, статистической обработке и научном обобщении полученных результатов.

### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», полученные результаты соответствуют области исследования по специальности, пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

### Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (97 пациенток), использованием



современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

#### Апробация результатов исследования

Обсуждение диссертации состоялось на конференции в отделении гинекологической эндокринологии (09.05.2016) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (25.02.2019, протокол № 4).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XVI World Congress on Menopause (Vancouver, Canada, 6-9 JUNE, 2018), 27<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Paris, France, 21-23 November, 2019).

По теме диссертации опубликовано 6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм дифференцированного ведения пациенток в постменопаузе с нарушением сна внедрен в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

#### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения.

Работа изложена на 114 страницах, иллюстрирована 29 таблицами, 13 рисунками. Библиография включает 108 источников, из них 20 - на русском и 88 - на иностранных языках.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Обследованные 97 пациенток были распределены по группам согласно дизайну исследования (рисунок 1):

группа I (основная группа, n=42) STRAW+10 (+1b и +1c) - пациентки с нарушением сна и вазомоторными симптомами (в возрасте от 45 до 60 лет);

группа II (сравнения группа, n=25) STRAW+10 (+1b и +1c) - пациентки с вазомоторными симптомами без нарушения сна;

группа III (контрольная группа, n=30) STRAW+10 (-4) - женщины репродуктивного возраста без нарушения сна.



Рисунок 1. Дизайн исследования

#### Критерии включения:

- информированное согласие на участие в исследовании
- установленный диагноз «климактерический синдром»
- женщины с естественной менопаузой в возрасте от 45 до 60 лет
- стадия репродуктивного старения STRAW+10 (+1b и +1c) и контроль (-4)

### Критерии исключения:

- применение препаратов из списка запрещенной терапии: прием МГТ в настоящее время и в анамнезе; прием психофармакопрепаратов (транквилизаторов, антидепрессантов, нейролептиков) медикаментов, влияющих на основные характеристики сна, последние 3 месяца;
- наличие депрессивных расстройств в настоящее время (последние 2 месяца);
- аномальное маточное кровотечение;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе); эстрогензависимые злокачественные опухоли половых органов, включая рак эндометрия (диагностированные, подозреваемые или в анамнезе); известные или предполагаемые прогестаген-зависимые новообразования (менингиома);
- предшествующая или текущая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия); активная или перенесенная артериальная тромбоэмболическая болезнь (например, стенокардия, инфаркт миокарда);
- острое заболевание печени или заболевания печени в анамнезе (до нормализации показателей функции печени), включая злокачественные опухоли печени; холестатическая желтуха и / или нарушение функции печени;
- порфирия;
- эпилепсия;
- заболевания и травмы головного мозга;
- неконтролируемая гипертония;
- сахарный диабет;
- бронхиальная астма;
- известная почечная или печеночная недостаточность;
- толщина эндометрия > 4 мм по данным УЗИ.

Пациенток обследовали с использованием комплекса современных и наиболее информативных методов исследования, включая сбор клинико-

анамнестических данных, определение гинекологического статуса, исследование гормонального профиля (ФСГ, эстрон, тестостерон, андростендион). У женщин репродуктивного возраста определение гормонов проводили на 2-4 день менструального цикла. Анкетирование проведено с использованием анкеты менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale - GCS) и анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна.

Всем женщинам проводили цитологическое исследование с оценкой мазков из цервикального канала шейки матки по системе Бетесда (2004), маммографию с определением маммографической плотности по BI-RADS, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на аппарате 2000 Toshiba SSA-240 (Япония) трансвагинальным конвексным датчиком частотой 7,5 МГц.

Исходно и в конце лечения всем пациентам проводили взятие венозной крови. Определение концентрации ФСГ, эстрогена в сыворотке крови выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Определение уровня орексина-А, kiss-1, нейрокинина В в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «OrexinA», «Neurokinin B» (Peninsula Laboratories International, Inc., США «KISS1» (Cloud-Clone Corp., США).

Для определения концентрации тестостерона, андростендиона в сыворотке крови использовали метод жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ/МС). Сыворотка крови разделяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 (Agilent Technologies, USA). Использовалась колонка, содержащая обратно-фазный сорбент C18 (диаметр частиц 3 мкм, диаметр пор 100 Å). Для разделения 120 минутный градиент (H<sub>2</sub>O/ACN) от 0-15 мин с 3% ACN; 15-110 мин с 90% ACN; 115-120 мин с 3% ACN при скорости потока 300 нл/мин. Масс-спектрометрический анализ проводили на приборе ABSciex QTrap-5500.

Пациентки группы I (n=42) с помощью блочной рандомизации разделены на 2 подгруппы лечения, из них 2 женщины исключены из исследования в связи с отменой МГТ из-за побочных явлений (жалобы на отеки у 1 пациентки, у второй – мастодиния). Полностью закончили исследование 95,3% (40) участниц. Подгруппу А составили 22 пациентки, подгруппу В - 18 женщин. В качестве терапии климактерических симптомов пациентки обеих подгрупп получали комбинированную эстроген-гестагенную МГТ в непрерывном режиме, где эстрогеновый компонент был представлен эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля ежедневно, в сочетании с микронизированным прогестероном в виде капсул ежедневно вагинально по 100 мг/сут. Пациентки подгруппы А использовали 0,75 мг эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля (1,25 г) 1 раз в сутки, пациентки подгруппы В получали 1,5 мг эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля (2,5г) в день. Длительность терапии составила 12 недель.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ «Excel» («Microsoft») и с помощью программы «Statistica 8» («Statsoft Inc»).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинико-anamнестических данных показал, что пациентки первых двух групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим и гормональным показателям. Выявлено, что частота (по обращаемости) нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом составляет 62,6%, вредные привычки встречались значительно чаще у женщин группы I с нарушением сна в сравнении с группой II без нарушения сна ( $p=0,001$ ). Относительный риск (ОР) нарушения сна у курящих женщин составил 2,5 (95% ДИ 1,3;4,5) (таблица 1).

**Таблица 1** - Сравнительная характеристика возраста, антропометрических и анамнестических данных в группах наблюдения анамнестических данных в группах наблюдения ( $M \pm m$ ).

Показатели	Группа I (n=42)	Группа II (n=25)	Группа III (n=30)	p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup> p <sup>3</sup>
Возраст, лет*	52,7 (7,7)	53,92 (3,7)	26 (2,7)	0,88 0,001 0,001
ИМТ кг/м <sup>2</sup> *	24,76 (4,0)	26,74 (2,4)	20,5 (2,8)	0,6 0,38 0,2
Вредные привычки (курение) **	25 (57,5%)	7 (28,0%)	4 (13,2%)	0,001 0,001 0,8
Семейный статус**	41 (97,7%)	24 (96,0%)	8 (26,4%)	0,9 0,1 0,18
Наличие работы в настоящее время**	39 (89,7%)	24 (96,0%)	30 (100%)	0,7 0,6 0,9

Примечание: \* Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, t- тест  
 \*\*Данные представлены как абсолютные значения и %,  $\chi^2$ -тест. p<sup>1</sup>= сравнение подгруппы I и II, p<sup>2</sup>= сравнение группы I и контрольной группы (III), p<sup>3</sup>= сравнение группы II и контрольной группы (III). Уровень статистической значимости различий между группами, p < 0,05.

Схожие данные были получены R.L. Smith и соавт. (2015), где согласно результатам исследования, женщины, бросившие курить, с меньшей вероятностью страдали от приливов жара (OR=0,55, ДИ=0,80, 0,76), но чаще испытывали более тяжелые приливы, чем те, которые никогда не курили (OR=2,55; ДИ=1,68, 1,46). Полученные в нашем и в R.L. Smith и соавт. (2015), данные указывают на увеличение риска развития климактерического синдрома тяжелой степени у курильщиц, а также потенциальную пользу отказа от курения как для предупреждения возникновения, так и для облегчения уже имеющихся менопаузальных симптомов.

В рамках исследования всем пациенткам определяли гормоны крови ФСГ, эстрон, тестостерон, андростендион. Нейрогормональные показатели (орексин-А, kiss-1, НКВ) в сыворотке крови определяли дважды: до начала терапии и через 12 недель лечения (таблица 2).

**Таблица 2 - Лабораторные данные пациенток в исследуемых группах**

Показатели	Группа I n=42	Группа II n=25	Группа III контроль n=30	p1, p2 p3 =
ФСГ МЕ/л*	65,92( 4,4)	67,27 (6,7)	5,07 (0,5)	0,87 0,0001 0,0001
Тестостерон нг/ мл	0,2 (0,04)	0,2 (0,05)	0,3 (0,05)	0,7 0,3 0,2
Андростендион нг/мл	0,741 (0,068)	0,735 (0,171)	1,0 (0,54)	1,0 0,6 0,6
Эстрон пг/ мл*	72,4 ( 4,1)	72,08 (5,4)	88,0 (6,9)	1,0 0,04 0,07
Орексин-А*	382,28± 35,24	202,44± 22,99	351,43±31,31	0,0001 0,36 0,0003
Kiss-1*	124,65±12,3	131,37±9,31	92,35±7,47	0,6 0,02 0,001
Нейрокинлин В*	269,0±33,6	115±17,79	57,75±6,3	0,001 0,0001 0,003

Примечание: Расчет тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони при сравнении средних величин. \*Уровень статистической значимости различий между группами,  $p < 0,05$

При сравнении уровня ФСГ у женщин I группы ( $65,92 \pm 4,4$  МЕ/л) не было выявлено значимых различий по сравнению с группой II ( $67,27 \pm 6,7$  МЕ/л) соответственно  $p=0,87$ . Однако при сравнении показатели ФСГ I, II группы были значимо выше в сравнении с III группой ( $5,07 \pm 0,5$  МЕ/л)  $p_2=0,0001$ ,  $p_3=0,0001$ . При сравнительном межгрупповом анализе уровня тестостерона у женщин во всех трех обследованных группах не было выявлено различий.  $p_1=0,7$   $p_2=0,3$   $p_3=0,2$ . Согласно полученным данным, уровень андростендиона в сыворотке крови в группе I ( $0,741 \pm 0,068$  нг/мл) значимо не отличался от показателей женщин группы II ( $0,735 \pm 0,171$  нг/мл)  $p_1=1,0$ . Показатели андростендиона в I и II группах значимо не отличался в сравнении с контрольной группой ( $1,0 \pm 0,54$  нг/мл).  $p_2=0,6$ ,  $p_3=0,6$ . При сравнении уровней эстрогена группы I ( $72,4 \pm 4,1$  пг/мл) с показателями группы II ( $72,08 \pm 5,4$  пг/мл) не было выявлено статистических различий  $p_1=1,0$ . Показатели эстрогена в I и II группе были значимо ниже, чем в контрольной группе ( $88,0 \pm 6,9$  пг/мл)  $p_2=0,04$ ,  $p_3=0,07$ . При сравнительном межгрупповом анализе уровня тестостерона у женщин во всех трех обследованных группах не было выявлено различий.  $p_1=0,7$   $p_2=0,3$   $p_3=0,2$ .

При оценке уровня орексина-А было установлено, что у женщин Группы I значения орексина-А ( $382,28 \pm 35,24$  пг/мл) значимо не отличались от

показателей женщин репродуктивного возраста ( $351,43 \pm 31,31$  пг/мл) ( $p_2=0,36$ ) и в 2,2 раза превышали значения пациенток II группы с отсутствием нарушения сна ( $202,44 \pm 22,99$  пг/мл) ( $p_1=0,0001$ ). При сравнении показателя орексина-А группы II с контрольной группой также выявлена значимая разница ( $p_3=0,0003$ ) (рисунок 2).

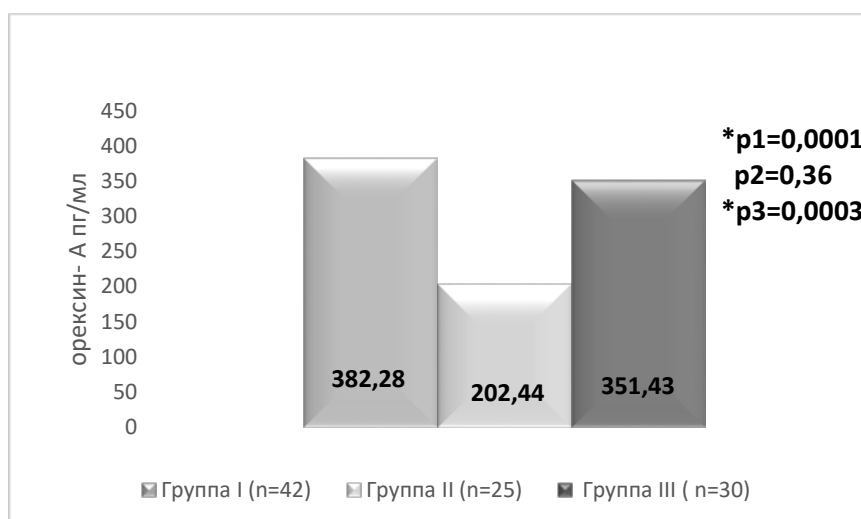


Рисунок 2. Уровень Орексина-А (пг/мл) в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе с нарушением сна в зависимости от стадии репродуктивного старения (n= 97)

В ходе дальнейшего анализа были рассчитаны пороговые значения орексина-А и ОР развития нарушения сна и вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (таблица 3). Пороговое значение уровня орексина-А, превышающее 300 пг/мл, было ассоциировано с повышением ОР развития нарушения сна в 4,1 раза (95% ДИ=2,0; 8,3), чувствительностью (74,2%) и специфичностью (41,0%).

Таблица 3. Пороговое значение уровня орексина-А в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с нарушения сна

	Группа I (n=42)		Группа II (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
<300 пг/мл	5	12,0%	24	96,0 %
>=300, но<500пг/мл	17	40,0%	0	0,0 %
>=500 пг/мл	20	48,0 %	1	4.0 %

На основании полученных данных был проведен линейный корреляционный анализ между уровнем орексина-А и степенью тяжести



климактерического синдрома (оценка по шкале Грина) в группе I (рисунок 3). Значение коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) составило 0,82, что соответствует весьма высокой связи между уровнем орексина-А в сыворотке крови и выраженностью нарушения сна.

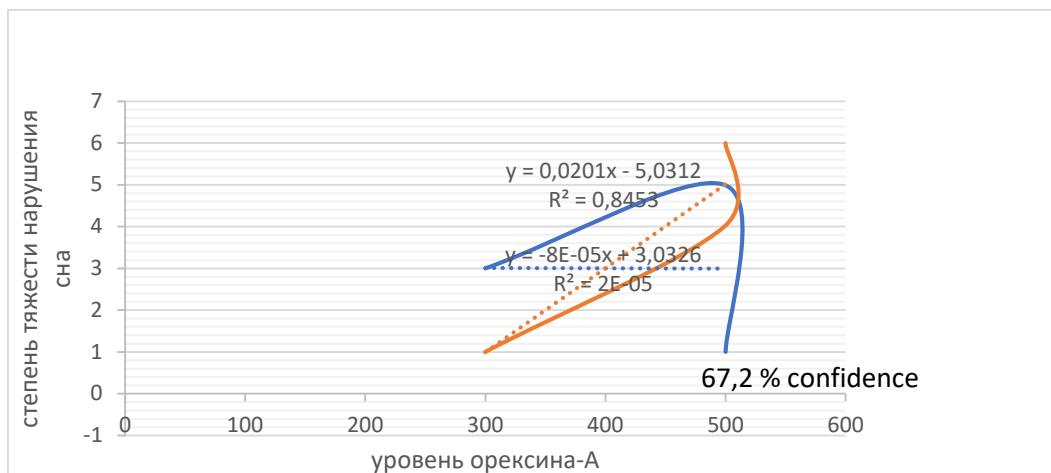


Рисунок 3. Линейная корреляция между уровнем орексина-А в крови и степенью тяжести нарушения сна

При оценке уровня НКВ в группах исследуемых пациенток было установлено, что у женщин в группе I значения НКВ в 4,6 раза ( $p_1 < 0,001$ ), а в группе II в 2,0 раза превышали показатели, полученные в группе III. При этом, показатели НКВ в группах I и II были достоверно выше в сравнении с контролем ( $p_2 < 0,0001$ ,  $p_3 = 0,003$ ) (рисунок 4). Значимое повышение уровня НКВ в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе в сравнении с женщинами репродуктивного возраста, может свидетельствовать о повышении активности основных регуляторных нейропептидных систем головного мозга (KNDу нейронов) в ответ на снижение уровня эстрогенов.

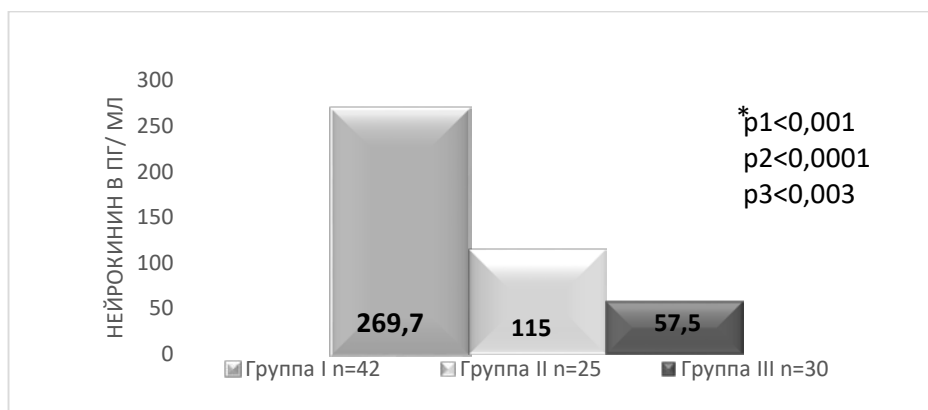


Рисунок 4. Уровень нейрокинина В (пг/мл) в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе с КС в зависимости от наличия нарушения сна в сравнении с контролем (n= 97)

В ходе дальнейшего исследования были рассчитаны пороговые значения НКВ и ОР развития вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе (таблица 4). Пороговое значение уровня НКВ, превышающее 100 пг/мл, было ассоциировано с повышением ОР возникновения приливов жара - в 6,6 раз (95% ДИ=2,2; 19,6), развития нарушения сна в 3,3 раза (95% ДИ=1,6; 6,8).

**Таблица 4** - Пороговое значение уровня нейрокинина В в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с нарушения сна

	Группа I (n=42)		Группа II (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
<100 пг/мл	0	0,0%	23	92,0 %
>= 100но<400 пг/мл	20	80,0 %	2	8,0 %
>= 400но<700 пг/мл	4	16,0 %	0	0%
>=700 пг/мл	1	4,0 %	0	0%

Проведен линейный корреляционный анализ между уровнем нейрокинина В и степенью тяжести климактерического синдрома (оценка по Шкале Грина) в группе I (рисунок 5).

Значение коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) составило 0,99, что соответствует весьма высокой связи между уровнем НКВ в сыворотке крови и выраженностью климактерического синдрома.

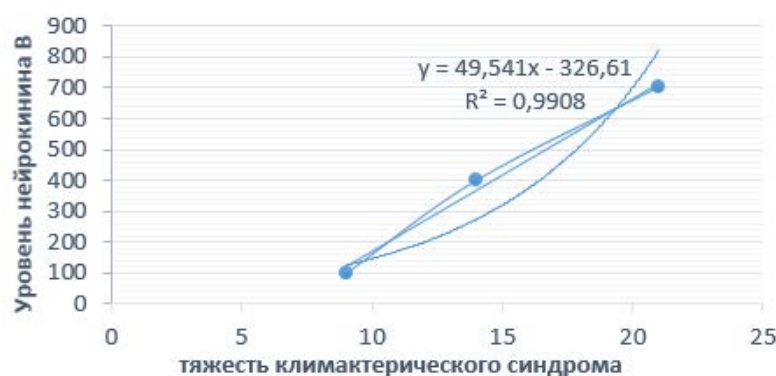


Рисунок 5. Линейная корреляция между уровнем нейрокинина В в крови и тяжестью климактерического синдрома

Для выявления маркеров, ассоциированных с тяжестью климактерического синдрома согласно опроснику шкалы Грина, методом логистических регрессий была построена модель (рисунок 6), исходом для которой была переменная, характеризующая тяжесть климактерического синдрома, предиктором - уровень НКВ. НКВ может быть использован в качестве независимого маркера для оценки тяжести климактерического синдрома у женщин в ранней постменопаузе. Чувствительность данного метода составила 75,7%, специфичность - 71,4%. Значение площади под ROC-кривой составило  $AUC=0,733\pm0,085$  ( $p=0,015$ ).

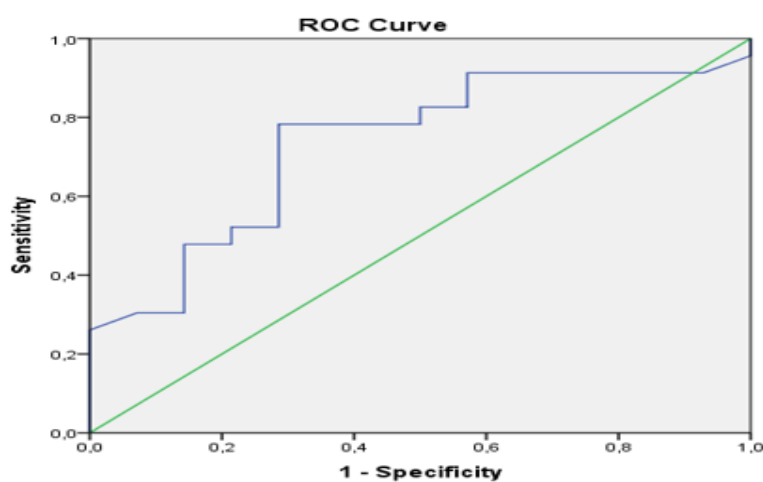


Рисунок 6. ROC- кривая предикторов климактерического синдрома

Мы проанализировали уровень kiss-1 в сыворотке крови у женщин в исследуемых группах. В группе I ( $124,65\pm12,3$  пг/мл) уровень kiss-1 был сопоставим с показателями группы II ( $131,37\pm9,31$  пг/мл) ( $p_1=0,6$ ). Однако было выявлено, что уровень kiss-1 в группах I и II значительно превышал значения группы контроля ( $92,35\pm7,47$  пг/мл)  $p_2=0,02$   $p_3=0,001$  (рисунок 7).

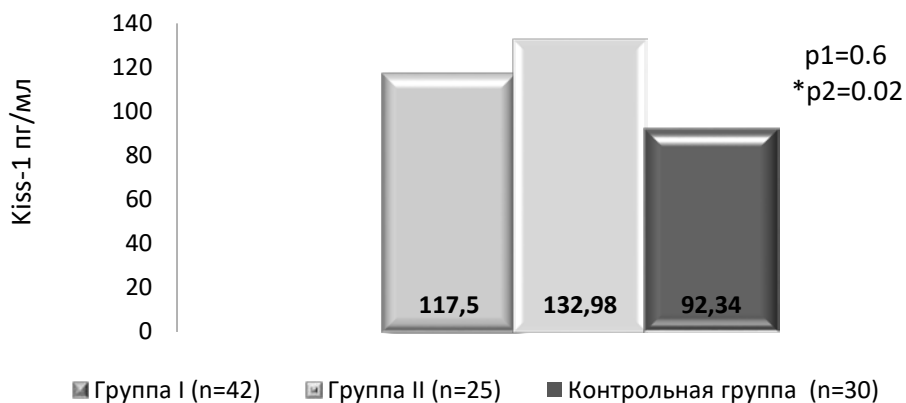


Рисунок 7. Уровень kiss-1 (пг/мл) в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе

Исходно пациентки двух подгрупп лечения А и В были сопоставимы по антропометрическим и анамнестическим данным, а также по основным показателям менопаузальной шкалы Грина (таблица 5).

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика возраста, антропометрических и анамнестических данных в подгруппах наблюдения (M±m)

Показатели	Подгруппа А (n=22)	Подгруппа В (n=18)	<i>p</i> -уровень
Возраст, лет*	50,95(4,46)	53,85 (2,78)	0,584
ИМТ кг/м <sup>2</sup> *	25,36 (4,34)	23,81 (6,78)	0,84
Вредные привычки (курение) **	11 (50,0%)	14 (70,0%)	0,9
Семейный статус**	22 (100%)	19 (95,0%)	0,9
Наличие работы в настоящее время**	21 (95,4%)	18 (90,0%)	0,9
Средний суммарный балл *	25,2(1,2)	25,4(1,5)	0,91

Примечание: \* Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, t- тест  
 \*\*Данные представлены как абсолютные значения и %, χ<sup>2</sup>-тест. p<sub>1</sub>= сравнение подгруппы I и II, p<sub>2</sub>= сравнение группы I и контрольной группы (III), p<sub>3</sub>= сравнение группы II и контрольной группы (III). Уровень статистической значимости различий между группами, p < 0,05.

При дальнейшем внутригрупповом анализе подгруппы А в 16 (72,8%) случаев были выявлены тяжелые климактерические симптомы, у 4 (18,1%) женщин они соответствовали средней степени тяжести и лишь у 2 (9,1%) соответствовали легкой степени тяжести. У 13 (72,2%) пациенток из подгруппы В были выявлены тяжелые климактерические симптомы, у 3 (16,7%) женщин они соответствовали средней степени тяжести и лишь у 2 (11,1%) участниц отмечена легкая степень тяжести симптомов, p=0,9. Как видно из таблицы, подгруппы лечения значимо не различались по частоте встречаемости эмоционально-психических, вазомоторных и соматических расстройств.

Динамика менопаузальных симптомов по шкале Грина в подгруппах лечения представлена в таблицах 6,7

**Таблица 6.** Динамика менопаузальных симптомов по шкале Грина на фоне МГТ в подгруппах наблюдения %.

Параметры оценки	Подгруппа А (n=22)			Подгруппа В (n=18)		
	Исходно	Через 12 нед.	p-уровень	Исходно	Через 12 нед.	p-уровень
Сердцебиение и тахикардия	18(81,0%)	12(54,0%)	0,58	14(77,7%)	9(50,0%)	0,003
Чувство напряжения, нервозность	20(90,0%)	11(49,5%)	0,47	16(88,8%)	12(66,6%)	0,0005
Нарушение сна	22(100%)	12(54,0%)	0,0001	20(100,0%)	11(61,1%)	0,0000
Возбудимость	20(90,0%)	13(58,5%)	0,0005	17(94,4%)	11(61,1%)	0,0008
Панические атаки	5(22,5%)	3(13,5%)	0,37	4(22,2%)	2(11,1%)	0,1
Нарушение концентрации, внимания	14(63,0%)	9(40,5%)	0,13	13(72,2%)	10(55,5%)	0,08
Усталость	20(90,0%)	15(67,5%)	0,40	16(88,8%)	13(72,2%)	0,01
Потеря интереса ко многим вещам	12(54,0%)	5(22,5%)	0,05	17(94,4%)	5(27,7%)	0,000006
Депрессии	6(27,0%)	2(9,0%)	0,07	5(27,7%)	0(0,0%)	0,0000
Плаксивость	9(40,5%)	8(36,0%)	0,2	9(50,0%)	2(11,1%)	0,08
Раздражительность	19(85,5%)	11(45,9%)	0,0001	16(88,8%)	5(27,7%)	0,0004
Головокружение, обмороки	13(58,5%)	4(18,0%)	0,21	5(27,7%)	4(22,2%)	0,16
Напряжение и сдавление в голове и теле	12(54,0%)	8(36,0%)	0,42	7(38,8%)	1(5,5%)	0,05
Чувство онемения и дрожь в теле	11(49,5%)	2(9,0%)	0,0003	9(50,0%)	6(33,0%)	0,18
Головные боли	16(72,0%)	6(27,0%)	0,001	8(44,4%)	9(50,0%)	0,003
Мышечные и суставные боли	16(72,0%)	10(45,0%)	0,08	15(83,3%)	9(50,0%)	0,38
Слабость в конечностях	13(58,5%)	3(13,5%)	0,0007	11(61,1%)	3(16,5%)	0,014
Затрудненное дыхание	11(49,5%)	5(22,5%)	0,05	5(27,7%)	3(16,5%)	0,74
Приливы	20(90,0%)	12(54,0%)	0,0001	16(88,8%)	8(44,4%)	0,0004
Ночная потливость	17(76,5%)	10(45,0%)	0,0001	16(88,8%)	6(33,3%)	0,00009
Потеря интереса к сексу	13(58,5%)	6(27,0%)	0,0001	11(61,1%)	4(22,2%)	0,0001

Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и %,  $\chi^2$ -тест. Уровень статистической значимости различий между группами,  $p < 0,05$ .

**Таблица 7.** Сравнительный анализ менопаузальных симптомов по шкале Грина на фоне различных доз трансдермальной МГТ между подгруппами наблюдения.

Параметры оценки	Подгруппа А (n=22)	Подгруппа В (n=18)	p-уровень
Сердцебиение и тахикардия	0,64(0,18)	0,65(0,15)	0,36
Чувство напряжения, нервозность	0,68(0,17)	0,75(0,1)	0,72
Нарушение сна	0,86(0,17)	0,65(0,1)	0,29
Возбудимость	0,77(0,16)	0,70(0,17)	0,765
Панические атаки	0,18(0,09)	0,1(0,07)	0,48
Нарушение концентрации внимания	0,50(0,15)	0,6(0,16)	0,65
Усталость	0,95(,18)	1,05(0,2)	0,71
Потеря интереса ко многим вещам	0,41(0,17)	0,35(0,1)	0,76
Депрессии	0,32(0,14)	0,15(0,1)	0,32
Плаксивость	0,45(0,15)	0,32(0,12)	0,50
Раздражительность	0,55(0,13)	0,4(0,1)	0,36
Головокружение, обмороки	0,27(0,12)	0,35(0,15)	0,67
Напряжение и сдавление в голове и теле	0,5(0,15)	0,44(0,19)	0,80
Чувство онемения и дрожь в теле	0,09(0,06)	0,45(0,1)	<b>0,003</b>
Головные боли	0,323(0,12)	0,45(0,1)	0,41
Мышечные и суставные боли	0,68(0,2)	0,85(0,2)	0,55
Слабость в конечностях	0,18(0,1)	0,2(0,12)	0,89
Затрудненное дыхание	0,32(0,02)	0,5(0,23)	0,558
Приливы	0,73(0,1)	0,45(0,1)	0,05
Ночная потливость	0,58(0,1)	0,29(0,1)	<b>0,047</b>
Потеря интереса к сексу	0,27(0,10)	0,20(0,09)	0,60

Примечание: \* Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, t- тест. Уровень статистической значимости различий между группами,  $p < 0,05$ .

Результаты исследования показывают, что наиболее частыми жалобами у женщин в подгруппах наблюдения исходно были нарушение сна, приливы жара и ночная потливость. Важно отметить, что после лечебного курса, пациентки обеих подгрупп отметили облегчение или полное исчезновение жалоб. Полученные данные свидетельствуют об эффективном снижении климактерических симптомов на фоне использования эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сочетании с микронизированным прогестероном вагинально. Клинически важными являются результаты сравнительной эффективности лечения в исследованных подгруппах. На фоне стандартной дозы - 1,5 мг/сутки эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в подгруппе В отмечено статистически значимое снижение интенсивности жалоб на чувство онемения и дрожь в теле, ночную потливость ( $p=0,003$ ;  $p=0,047$ ) в сравнении с подгруппой А, получавшей 0,75 мг/сутки эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля. Полученные результаты свидетельствуют, что вазомоторные симптомы являются наиболее чувствительными к дозе эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в составе МГТ.

При анализе результатов анкетирования после 12 недель терапии было выявлено достоверное улучшение основных характеристик сна. Исходно при бальной оценке субъективных характеристик сна преобладающими жалобами в подгруппе А были: ухудшение качества сна у 22 пациенток (100,0%), уменьшение его продолжительности у 21 (94,5 %), увеличение количества ночных пробуждений у 20 (90,0%), ухудшение качества утреннего пробуждения у 18 (81,0%), долгое время засыпания у 16 (72,0%), увеличение количества сновидений у 12 (54,0%). В подгруппе В, по бальной оценке, субъективных характеристик сна было выявлено ухудшение качества сна у 20 (100,0%), уменьшение его продолжительности, увеличение количества ночных пробуждений, ухудшение качества утреннего пробуждения у 18

(90,0%), долгое время засыпания у 16 (80,0%), увеличение количества сновидений у 12 (60,0%) пациенток.

Эффективность МГТ в подгруппах лечения в отношении субъективных характеристик сна представлена в таблицах 8,9.

**Таблица 8.** Динамика субъективных характеристик сна через 12 недель терапии МГТ в подгруппах наблюдения

	n=22			n=18		
	Исходно	Через 12 нед	p-уровень	Исходно	Через 12 нед	p-уровень
Время засыпания	3,05 (0,24)	4,14(0,15)	<b>0,0004</b>	2,90 (0,28)	4,10 (0,18)	<b>0,0008</b>
Продолжительность сна	2,77 (0,16)	3,77(0,18)	<b>0,0001</b>	2,85 (0,24)	3,65 (0,17)	<b>0,009</b>
Количество ночных пробуждений	1,82 (0,26)	3,77(0,22)	<b>0,0001</b>	2,15 (0,2)	3,65 (0,17)	<b>0,0001</b>
Качество сна	2,0 (0,0)	3,09 (0,27)	<b>0,0001</b>	2,0 (0,0)	3,95 (0,16)	<b>0,0001</b>
Количество сновидений	2,25 (0,25)	4,23 (0,12)	<b>0,0003</b>	3,30 (0,27)	4,20 (0,14)	<b>0,005</b>
Качество утреннего пробуждения	2,25 (0,25)	3,77 (0,18)	<b>0,0001</b>	2,1 (0,2)	3,65 (0,23)	<b>0,0001</b>

Примечание: \* Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, t- тест  
Уровень статистической значимости различий между группами,  $p < 0,05$ .

**Таблица 9.** Сравнительный анализ субъективных характеристик сна через 12 недель на фоне различных доз МГТ в подгруппах наблюдения

Параметры оценки	Подгруппа А n=22	Подгруппа В n=18	p-уровень
Время засыпания	4,14(0,15)	4,10 (0,18)	0,865
Продолжительность сна	3,77(0,18)	3,65 (0,17)	0,630
Количество ночных пробуждений	3,77(0,22)	3,65 (0,17)	0,714
Качество сна	3,09 (0,27)	3,95 (0,16)	<b>0,009</b>
Количество сновидений	4,23 (0,12)	4,20 (0,14)	0,871642
Качество утреннего пробуждения	3,77 (0,18)	3,65 (0,23)	0,68

Примечание: \* Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, t- тест  
Уровень статистической значимости различий между группами,  $p < 0,05$ .

Результаты сравнительного анализа субъективных характеристик сна (опросник) показывают, что в подгруппе В, получавшей 1,5 мг эстрадиола гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля 2,5 г 1 раз в сутки ежедневно в сочетании с микронизированным прогестероном в виде капсул в непрерывном режиме по 100 мг ежедневно вагинально, получено статистически более значимое влияние гормонального лечения на качество сна ( $p=0,009$ ) в сравнении с подгруппой А.

Важно отметить, что в подгруппе А на фоне 12-недельного курса лечения 0,75 мг эстрадиолом гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля отмечено статистически недостоверное снижение уровня НКВ с  $244,9 \pm 73,89$  пг/мл до  $132,36 \pm 51,12$  пг/мл ( $p=0,21$ ). В подгруппе В через 12 недель терапии в стандартной дозе 1,5 мг эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля уровень НКВ достоверно снизился с  $264,2 \pm 47,41$  пг/мл до  $110,0 \pm 19,59$  пг/мл ( $p=0,0047$ ).

Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии дозозависимого центрального эффекта эстрадиола в составе МГТ на уровень секреции НКВ.

Через 12 недель терапии было отмечено значимое снижение сывороточного содержания орексина-А в подгруппе А с  $536,88 \pm 27,5$  пг/мл до  $247,0 \pm 24$  пг/мл ( $p=0,0001$ ), в подгруппе В с  $438,44 \pm 34,5$  пг/мл до  $308,77 \pm 31,5$  пг/мл ( $p=0,008$ ). Противоречивые данные были опубликованы в исследовании M.S.El-Sedeek et al. (2010), R.P. Allen et al. (2002), где уровень орексина-А в плазме крови у женщин в постменопаузе был в 3 раза выше по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Однако в данном исследовании авторы не проводили анализ взаимосвязи уровня орексина-А и наличия нарушения сна. Выраженное повышение активности орексиновых нейронов у женщин в постменопаузе, вероятно, провоцирует нарушение сна, поскольку основной биологический эффект орексина-А заключается в поддержании состояния бодрствования (M.Lauren et al., 2016). Кроме того, у лиц с плохим качеством сна были продемонстрированы более высокие концентрации орексина-А в цереброспинальной жидкости (M.S. El-Sedeek et al., 2010). Также через 12 недель терапии было выявлено значимое снижение сывороточного содержания kiss-1 в подгруппе А с  $84,98 \pm 13,76$  пг/мл до  $47,53 \pm 12,10$  пг/мл ( $p=0,047$ ), в подгруппе В с  $91,44 \pm 16,48$  пг/мл до  $50,43 \pm 11,37$  пг/мл ( $p=0,05$ ) (таблица 10).



**Таблица 10.** Динамика показателя орексина А, нейрокинина В и kiss-1 в подгруппах исследования через 12 нед терапии

Показатели	Подгруппа А n=22			Подгруппа В n=18		
	<i>Исходно</i>	<i>Через 12 нед</i>	<i>p- уровень</i>	<i>до</i>	<i>Через 12 нед</i>	<i>p- уровень</i>
Орексин- А пг/мл	536,88±27,5	247,0±24,9	0,0001	438,44±34,5	308,77±31,5	0,008
Нейрокинин В	244,9±73,89	132,36±51,12	0,21	264,2±47,41	110,0±19,59	0,0047
kiss-1 пг/мл	84,98±13,76	47,53±12,10	0,047	91,44±16,48	50,43±11,37	0,05

Примечание: \* Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, t- тест  
Уровень статистической значимости различий между группами,  $p < 0,05$ .

Таким образом, нами получены данные, свидетельствующие о возможной роли функциональных нарушений в работе ряда нейропептидных систем в патогенезе вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе. Активация KND-нейронов гипоталамуса ассоциирована с развитием как вазомоторных, так и психоэмоциональных расстройств. Нарушение сна у женщин в ранней постменопаузе может быть, как первичным расстройством в составе психоэмоциональных нарушения в рамках климактерического синдрома, так и вторичным вследствие развития вазомоторных симптомов - ночной потливости и приливов жара, нарушающих режим сна. Активация орексиновой нейропептидной системы гипоталамуса также может быть вовлечена в патогенез нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе. Трансдермальная терапия эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сочетании с локальным применением микронизированного прогестерона способствовала эффективному снижению степени тяжести климактерического синдрома и улучшению основных характеристик сна в обеих подгруппах лечения, что сопровождалось значимым снижением показателей орексина А и kiss-1. МГТ оказывала дозозависимый эффект на приливы жара, ночную потливость, чувство онемения и дрожь в теле, а также качество сна и сопровождалось значимым снижением показателей НКВ, что может свидетельствовать о

важной клинической роли НКВ в терморегуляции и контроле сна у женщин в ранней постменопаузе.

Разработан алгоритм дифференцированного ведения пациенток в постменопаузе с нарушением сна (см. приложение).

## ВЫВОДЫ

1. У женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом частота (по обращаемости) нарушения сна составляет 62,6%. Значимыми факторами риска нарушения сна являются тяжелое течение климактерического синдрома (OR= 5,13 95% ДИ 2,95;8,92) и вредные привычки (курение) (OR= 2,39 (95% ДИ 1,3;4,5)).

2. У женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе и нарушением сна выявлено ухудшение всех основных характеристик сна: качество сна (100,0%), уменьшение его продолжительности (93,6%), увеличение количества ночных пробуждений (91,2%), ухудшение качества утреннего пробуждения (86,4%), долгое время засыпания (74,4%), увеличение количества сновидений (60,0%).

3. У женщин в ранней постменопаузе с КС выявляется повышение секреции гипоталамических нейропептидов: НКВ ( $p < 0,0001$ ) и kiss-1 ( $p = 0,02$ ) в сравнении с женщинами репродуктивного возраста. Уровень НКВ сыворотки крови у пациенток в ранней постменопаузе с КС и нарушением сна значимо превышает ( $p < 0,001$ ) соответствующий показатель у женщин с КС без нарушения сна. Отсутствуют значимые различия в уровне kiss-1 в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе с КС вне зависимости от наличия или отсутствия нарушения сна ( $p = 0,6$ ).

4. У пациенток в ранней постменопаузе с КС с нарушением сна уровень орексина-А значимо не отличается от показателей женщин репродуктивного возраста ( $p = 0,36$ ). При этом у пациенток с КС без нарушения сна уровень орексина-А значимо ниже в сравнении с женщинами репродуктивного возраста ( $p = 0,0003$ ), что позволяет предположить разнонаправленное

изменение функциональной активности орексиновой нейропептидной системы гипоталамуса у женщин в ранней постменопаузе.

5. Установлено пороговое значение уровня орексина-А  $\geq 300$  пг/мл (чувствительность 74,2%, специфичность 41,0%), при котором увеличивалась вероятность нарушения сна. Это значение может быть рекомендовано в качестве диагностического маркера нарушения сна у женщин с КС в ранней постменопаузе.

6. Определено пороговое значение НКВ  $> 100$  пг/мл, которое ассоциировано с повышением риска возникновения приливов жара (95% ДИ=2,2; 19,6) и нарушения сна (95% ДИ=1,6; 6,8) у женщин с КС в ранней постменопаузе. Это значение может быть рекомендовано в качестве диагностического маркера тяжести КС и нарушения сна.

7. Через 12 недель комбинированной менопаузальной терапии в непрерывном режиме эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сочетании с микронизированным прогестероном в виде капсул по 100 мг в сутки вагинально получено значимое снижение степени тяжести климактерического синдрома в обеих подгруппах в 2,5 раза ( $p=0,0001$ ) ( $p=0,0001$ ), независимо от дозы эстрогенов в составе МГТ. Уменьшение степени тяжести эмоционально-психических, соматических расстройств ( $p=0,0001$ ) и основных характеристик сна ( $p=0,001$ ) отмечено в обеих подгруппах лечения.

8. Через 12 недель в обеих подгруппах лечения получено значимое сопоставимое снижение уровня орексина- А: в подгруппе А ( $p=0,0001$ ) и в подгруппе В ( $p=0,008$ ) и показателей kiss-1: в подгруппе А ( $p=0,047$ ) в подгруппе В ( $p=0,05$ ) соответственно.

9. Эстрадиола гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в составе комбинированного непрерывного режима МГТ имеет дозозависимый эффект на степень снижения НКВ, вазомоторные симптомы и качество сна. Эстрадиола гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в дозе 1,5 мг в сутки способствует значимому

снижению уровня НКВ ( $p=0,0047$ ) и оказывает более выраженный терапевтический эффект на вазомоторные симптомы ( $p < 0,05$ ) и качество сна ( $p=0,009$ ) по сравнению с дозой 0,75 мг.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у женщин нарушения сна, возникающего в постменопаузе, рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего анкетирование для оценки степени выраженности менопаузальных симптомов с использованием шкалы Грина (Green Climacteric Scale-GCS), балльной оценки субъективных характеристик сна.

2. При наличии нарушения сна у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе рекомендуется проведение комплексного обследования с определением сывороточного содержания нейропептидов: орексина-А и нейрокина В.

3. При повышении уровня орексина-А в сыворотке крови  $> 300$  пг/мл, нейрокина В  $> 100$  пг/, при отсутствии противопоказаний, целесообразно назначение комбинированной трансдермальной менопаузальной гормональной терапии эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля (в дозе 0,75 мг или 1,5 мг в сутки) в сочетании с микронизированным прогестероном в виде капсул по 100 мг ежедневно вагинально.

4. У женщин в постменопаузе с нарушением сна и климактерическим синдромом целесообразно назначение комбинированной менопаузальной гормональной терапии эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля 1,5 г в дозе 0,75 мг в сутки в сочетании с микронизированным прогестероном 100 мг вагинально в непрерывном режиме в течение 12 недель.

5. При недостаточном эффекте терапии эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля 0,75 мг в сутки в отношении качества сна и тяжести вазомоторных симптомов через 12 недель

лечения доза эстрогенового компонента в составе МГТ может быть повышена до 1,5 мг эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сутки.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Альтернативные методы лечения вазомоторных симптомов в свете доказательной медицины / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, **З.Х. Эбдиева** // **Акушерство и гинекология.** – 2016. – № 6. – С. 32-38.

2. Влияние менопаузы на работающих женщин: фактор, которому не придается должного значения / Л.М. Ильина, С.В. Юренева, А.В. Дубровина, **З.Х. Эбдиева** // **Проблемы репродукции.** - 2016. – № 1. - С. 87-94.

3. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов / С.В. Юренева, **З.Х. Эбдиева** // **Акушерство и гинекология.** – 2017. – № 8. – С. 115-120.

4. Менопаузальные вазомоторные симптомы: социальные аспекты, динамика, кардиометаболические риски и возможности гормональной терапии / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, **З.Х. Эбдиева** // **Акушерство и гинекология.** – 2019. – № 1. – С. 26-32.

5. Роль нейрокина В в патофизиологических механизмах вазомоторных симптомов и нарушений сна у женщин в период пери- и постменопаузы / С.В. Юренева, **З.Х. Эбдиева**, Т.Ю. Иванец, В.Г. Аверкова // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - № 11. - С.160-166.

6. Роль орексина-А в патофизиологических механизмах нарушения сна у женщин в постменопаузе / С.В. Юренева, **З.Х. Эбдиева**, Т.Ю. Иванец // **Гинекология.** – 2020. – № 1. – С. 56-60.

Приложение. Алгоритм дифференцированного ведения женщин в постменопаузе

