

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

ЭБЗИЕВА

Зухра Хусейевна

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ЖЕНЩИН С
НАРУШЕНИЕМ СНА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., Юренева С.В.

д.м.н., Иванец Т.Ю.

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ПОСТМЕНОПАУЗА И НАРУШЕНИЯ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)	11
1.1. Нарушения сна у женщин в пери- и постменопаузе, роль гипоталамических нейропептидов в генезе климактерического синдрома	11
1.2. Патогенез приливов жара	14
1.3. Менопаузальная гормональная терапия нарушения сна вазомоторных симптомов	23
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Дизайн проведенного исследования	29
2.2. Методы исследования	35
2.3. Госпитальная шкала тревог и депрессии	36
2.4. Общеклинические методы исследования	38
2.5. Лабораторные методы исследования	39
2.6. Ультразвуковое исследование органов малого таза	41
2.7. Маммография	42
2.8. Степень выраженности менопаузальных симптомов по Шкале Грина. (Green Climacteric Scale-GCS)	42
2.9. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	44
2.10. Статистические методы оценки данных	45
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1. Клинико- анамнестическая характеристика обследуемых женщин	47
3.2. Оценка нейроэндокринных параметров у женщин в исследуемых группах	56

Глава 4. Результаты эффективности терапии нарушения сна и климактерических симптомов эстрадиолом гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сочетании с микронизированным прогестероном у женщин в постменопаузе	66
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	77
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
ПРИЛОЖЕНИЕ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы проблемы менопаузы вызывают интерес у исследователей. Менопауза в женском жизненном цикле — это особый период, сопровождающийся важными гормональными, физическими и психологическими изменениями. Около 70 % женщин, находящихся в фазе менопаузального перехода и в ранней постменопаузе, испытывают климактерические симптомы. Изменения качества жизни в ранней постменопаузе во многом зависят от наличия и степени выраженности менопаузальных симптомов. [1] 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 [2, 3.]. В ходе SMWHS (Seattle Midlife Women's Health Study) нарушение сна, забывчивость и сложности с концентрацией внимания тесно коррелировали со степенью выраженности приливов жара, тревоги, депрессивных расстройств, стрессоустойчивости, негативного восприятием своего здоровья [4]. Примерно половина женщин жалуется на сложности с выполнением трудовых обязанностей с появлением менопаузальных симптомов, при этом 5% женщин находят их воздействие чрезвычайно тяжелым [5]. Одной из наиболее распространенных проблем во время менопаузы является плохой сон: женщины в возрасте от 40 до 64 лет жалуются на нарушение сна [6]. Нарушение сна может быть вызвано непосредственно физиологическими изменениями в организме (изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе) или связано с эмоциональными или поведенческими реакциями на менопаузу (т. е. стресс) [8,9]. Однако другие исследования показали, что лучшим предиктором нарушения сна во время менопаузы является плохой сон до наступления менопаузы [10]. Сон является сложным физиологическим процессом с различными характеристиками, такими как эффективность сна, продолжительность, ночные пробуждения, и циркадность [11,12,13,14]. Плохое

качество сна может влиять на когнитивные функции [15,16], а также увеличивает риск возникновения депрессий [13,17,18], а также увеличивает риск развития патологий сердечно-сосудистой системы.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени генез климактерических симптомов до конца не изучен. В последние годы появились работы, изучавшие роль орексиново-нейропептидной системы гипоталамуса в патофизиологических механизмах нарушения сна. Орексин-А синтезируется в зоне преоптической области гипоталамуса, богатой эстрогеновыми рецепторами, обеспечивает контроль процессов сна и бодрствования. По данным литературы, выраженное повышение активности орексиновых нейронов у женщин в постменопаузе, возможно провоцирует нарушение сна [34].

Рядом авторов показана ключевая роль группы специфических эстроген чувствительных KNDу нейронов, синтезирующих нейропептиды (kiss-1, нейрокинин-В, динорфин) участвующих в регуляции пульсаторной секреции ГнРГ и терморегуляции [98].

В последних работах, посвящённых изучению физиологии приливов климактерического симптома, появились новые данные о возможной роли нейропептидной системы в гипоталамо-гипофизарной системе. А также появились работы, изучавшие роль орексиново-нейропептидной системы гипоталамуса в нарушения сна [98]. Поэтому является актуальным изучение уровня kiss-1, нейрокинина-В, орексина-А у женщин в постменопаузе с естественной менопаузой.

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

1. Оценена распространенность нарушения сна у женщин с КС в ранней постменопаузе.
2. 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.
3. Впервые клинически установлена и проанализирована взаимосвязь клинико–анамнестических и нейрогормональных показателей, а также

составлена модель прогноза нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе.

4. Уточнена роль гипоталамических нейропептидов в патогенетических механизмах развития вазомоторных симптомов и нарушения сна на фоне дефицита эстрогенов у женщин в ранней постменопаузе.
5. Предложено определение уровня нейрокинина В и орексина А в качестве диагностических маркеров степени тяжести климактерического синдрома у женщин в ранней постменопаузе.

Практическая значимость

1. Усовершенствованы диагностические и лечебные подходы ведения женщин с нарушением сна и климактерическим синдромом в ранней постменопаузе на основании изучения нейроэндокринных параметров.
2. Предложено использование определения уровня нейрокинина В в сыворотке крови, как диагностического маркера степени тяжести климактерического синдрома у женщин в ранней постменопаузе (чувствительность 75,7%, специфичность 71,4%).
3. Предложено использование определения 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%).
4. Обоснована целесообразность применения менопаузальной гормональной терапии для коррекции нарушения сна у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе.
5. 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 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., профессор Г.Е. Чернуха). Исследование биологических образцов осуществлялось в клинико-диагностической лаборатории (КДЛ) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – 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 гг. 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.

В ходе выполнения исследования использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные, аналитические и статистические методы. Специальные методы: определение концентрации kiss-1, нейрокинина В, орексина А в сыворотке крови.

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 диссертации

Диссертационная работа обсуждена на клинической конференции отделения гинекологической эндокринологии (09.05.2016) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России от 25.02.2019, протокол № 4). Результаты работы доложены на XVI World congress on menopause (Vancouver, Canada, 6-9 JUNE, 2018), 27th World congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Paris, France, 21-23 November, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

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

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

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзор литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения.

Работа изложена на 114 страницах, содержит 29 таблиц, 13 рисунков. Библиография содержит 108 литературных источников, в том числе 18 на русском и на 90 иностранных языках.

Глава 1. ПОСТМЕНОПАУЗА И НАРУШЕНИЯ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

1.1. Нарушения сна у женщин в постменопаузе, роль гипоталамических нейропептидов в генезе климактерического синдрома

Менопаузальный переход в женском жизненном цикле — это особый период сопровождающийся важными гормональными, физическими и психологическими изменениями. Возрастная группа женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет более 21 млн., при этом женщины живут практически 1/3 своей жизни в условии дефицита эстрогенов [19]. Около 70 % женщин, находящихся в фазе менопаузального перехода и в постменопаузе, испытывают климактерические симптомы. Изменение качества жизни в переходный период во многом зависит от наличия или отсутствия выраженных менопаузальных симптомов [1, 97]. По данным крупного эпидемиологического исследования, средний возраст наступления естественной менопаузы у женщин в развитых странах мира колеблется в диапазоне от 48 до 52 лет [20]. При этом примерно 50- 75% женщин испытывают вазомоторные симптомы (приливы жара, ночная потливость, ознобы) и нарушения сна[21]. В 28,5% случаев они соответствуют умеренной и тяжелой степени выраженности [22,23]. Вазомоторные симптомы могут возникать в период менопаузального перехода и продолжаться в течение 4 лет у половины женщин [24]. Примерно у 12% женщин вазомоторные симптомы будут персистировать в течение 11-12 лет [24, 25]. В исследовании Zeleke, В. М. сообщалось, что у одной трети женщин в возрасте 65-79 лет все еще сохраняются менопаузальные расстройства [26]. Наиболее часто встречающиеся симптомы - приливы жара и ночная потливость существенно снижают качество жизни женщин и оказывают значительное негативное влияние на сон. Действительно, женщины с ночными вазомоторными симптомами имеют менее эффективный сон и просыпаются не отдохнувшими по сравнению с женщинами без ночных климактерических симптомов [27]. Приливы жара и ночная потливость чаще встречаются в течение первых 4 часов

после засыпания, что, скорее всего, связано с большим количеством эпизодов пробуждений [28]. Согласно данным Avis N.E. и соавт. (2015), у женщин с более ранним возникновением вазомоторных симптомов в период менопаузального перехода по отношению к последней менструации, наблюдалась большая продолжительность персистирования этих симптомов, что в среднем, составило 7,4 года [29]. Учитывая высокую частоту встречаемости вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в период менопаузального перехода и в постменопаузе, представляется важным изучить патогенетические механизмы вазомоторных симптомов и нарушения сна и разработать эффективные методы их коррекции.

Нарушение сна — это симптом, который нередко характеризует начало переходного периода и может отмечаться даже у женщин с регулярным менструальным циклом (чаще в лютеиновую фазу) [30,31]. По данным Мое К.Е. (2004) примерно 40% женщин в возрасте от 42 до 50 лет предъявляют жалобы на проблемы со сном (трудности при засыпании, поверхностный или прерывистый сон, ранее пробуждение и др.). Такой сон не дает ощущения отдыха, не восстанавливает силы и сопровождается дневной сонливостью [32]. Нельзя забывать, что нарушения сна могут иметь вторичный характер вследствие характерных для этого периода многих психологических проблем [33]. Важно отметить, что нарушения сна у женщин коррелируют с повышением риска развития артериальной гипертензии (АГ), в том числе резистентных к лечению форм.

В последние годы появились работы, изучавшие роль орексиново-нейропептидной системы гипоталамуса в патофизиологических механизмах приливов и нарушения сна. Орексин -А синтезируется в зонах преоптической области гипоталамуса, богатой эстрогеновыми рецепторами, и отвечает за терморегуляцию, контроль сна и бодрствования, а также за метаболические процессы [34]. Эндогенная нехватка орексина-А приводит к нарколепсии — заболеванию, характеризующемуся нарушениями циклов сна-бодрствования [35,36]. Выраженное повышение активности орексиновых

нейронов у женщин в постменопаузе, провоцирует нарушение сна, поскольку основной биологический эффект орексина-А заключается в поддержании состояния бодрствования [37]. Критическое падение уровня эстрогенов в постменопаузе возможно, ассоциировано с гиперактивацией орексиново-нейропептидной системы гипоталамуса [38].

Орексин-А участвует в сохранении баланса между нейронами, производящими моноамины в вентролатеральной преоптической области (ВЛПО). В состоянии бодрствования орексиновые нейроны посылают сигналы моноаминным нейронам, а те осуществляют обратную связь, оказывая тормозящие сигналы малой мощности. Моноаминовые нейроны орексина-А возбуждают таламус и кору головного мозга и тем самым поддерживают состояние бодрствования. При понижении уровня возбуждающих сигналов, поступающих в орексиновые нейроны, связанные с циркадными ритмами, балансом энергии в вентролатеральной преоптической области и моноаминными нейронами, в результате чего возникает торможение орексиновых нейронов, снижение уровня моноаминов и организм погружается в сон. В состоянии сна происходит постоянное ингибирование орексиновых нейронов центром вентролатеральной преоптической области [36]

В исследовании El-Sedeek и др. (2010) [38] уровень орексина-А в плазме крови у женщин в постменопаузе был в 3 раза выше по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Выраженное повышение активности орексиновых нейронов у женщин в постменопаузе, вероятно, провоцирует нарушение сна, поскольку основной биологический эффект орексина заключается в поддержании состояния бодрствования [39]. Кроме того, у лиц с плохим качеством сна были продемонстрированы более высокие концентрации орексина-А в цереброспинальной жидкости [37]. Назначение менопаузальной гормональной терапии женщинам в пери- и постменопаузе способствовало нормализации уровня орексина [40]. В экспериментах на животных показано, что повышение активности орексиновых нейронов способствует возникновению

тревожных состояний и панических атак, что ассоциировано у грызунов с повышенной активностью симпатической нервной системы [41].

Критическое падение уровня эстрогенов в пери- и постменопаузе приводит к гиперактивации орексиново-нейропептидной системы гипоталамуса, стимулируя возникновение таких симптомов как бессонница, тревога и тяжелые приливы [41]. Представляется важным дальнейшее изучение роли нейропептидной орексиновой системы в патогенезе приливов жара и нарушения сна у женщин в пери- и постменопаузе. В настоящее время создан лекарственный препарат- селективный антагонисторексиновых рецепторов для лечения бессонницы. Учитывая фармакологические особенности препарата, можно предположить перспективу его использования у женщин в пери- и постменопаузе с вазомоторными симптомами и нарушениями сна.

1.2. Патогенез приливов жара

Приходится признать, что патогенез климактерического синдрома у женщин, несмотря на большое количество исследований, до конца не изучен [98].

Изменения в терморегуляции являются ведущими гипотетическими механизмами, лежащими в основе возникновения вазомоторных симптомов [42]. Менопауза связана с уменьшением термонеutralной зоны тела, а это означает, что незначительное увеличение температуры тела может вызвать чрезмерную терморегуляторную реакцию и способствовать рассеиванию тепла с периферической вазодилатацией и потоотделением [43].

Терморегулирующая схема состоит из функциональных элементов, которые находятся под катехоламинергическим или серотонинергическим контролем, а гипоталамусу приписывают ключевую роль в интеграции тепловой информации и в регулировании терморегуляторных реакций [44]. Во время пери- и постменопаузы гормональные циклы десинхронизируются, что приводит к неустойчивым уровням половых гормонов в крови [99]. Терморегуляторная

дисфункция может быть результатом дезадаптации головного мозга к ацикличности синтеза эстрогенов и изменения функции норадренергических и серотонинергических путей¹³, которые играют важную регулирующую роль в стабилизации термонейтральной зоны. Вазомоторные симптомы чаще встречаются в периоды аменореи, которые характеризуются колебаниями уровней эстрогена [45]. Медленное прогрессирование, снижение и окончательное исчезновение вазомоторных симптомов во время менопаузального перехода предполагает перенастройку головного мозга на различные концентрации гормонов и нейротрансмиттеров - процесс, который может потребовать различное количество времени, в зависимости от индивидуальных особенностей [100-108].

В отсутствие орексиновых нейронов в головном мозге теряется важное звено гомеостатической системы: между моноаминными нейронами, вентролатеральной преоптической области (нет пороговых сигналов, активация одного из центров полностью подавляет второй), что сопровождается исчезновением плавности и цикличности переходов от одного состояния к другому.

Исследования, проведённые в конце 70-х гг. XX в., показали, что возникновение очередного прилива совпадает по времени с импульсной секрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ). Было высказано предположение, что к возникновению приливов и эпизодической секреции ЛГ приводит один и тот же механизм [46,98].

Импульсом к секреции ЛГ гипофизом является его периодическая стимуляция гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ) [47-48,98].

Тем не менее, приливы, очевидно, совпадают с пиками ЛГ, но не зависят напрямую от импульсной секреции ЛГ, поскольку они возникают даже в ее отсутствие [98]. По-видимому, последние связаны скорее с теми же входящими афферентными сигналами, но более высокого иерархического уровня, которые приводят к активации ГнРГ нейронов. Согласно последним научным исследованиям, импульсная секреция ГнРГ регулируется сетью эстроген-

чувствительных нейронов гипоталамического инфундибулярного ядра (группа нейронов KNDy), контролирующих синтез и секрецию нейропептидов (kiss-1, нейрокинин В (NKВ) и динорфин) [50-52,98]. На поверхности этих нейронов также обнаружены эстрогеновые рецепторы альфа (ER α)(рисунок 1)[53,98].

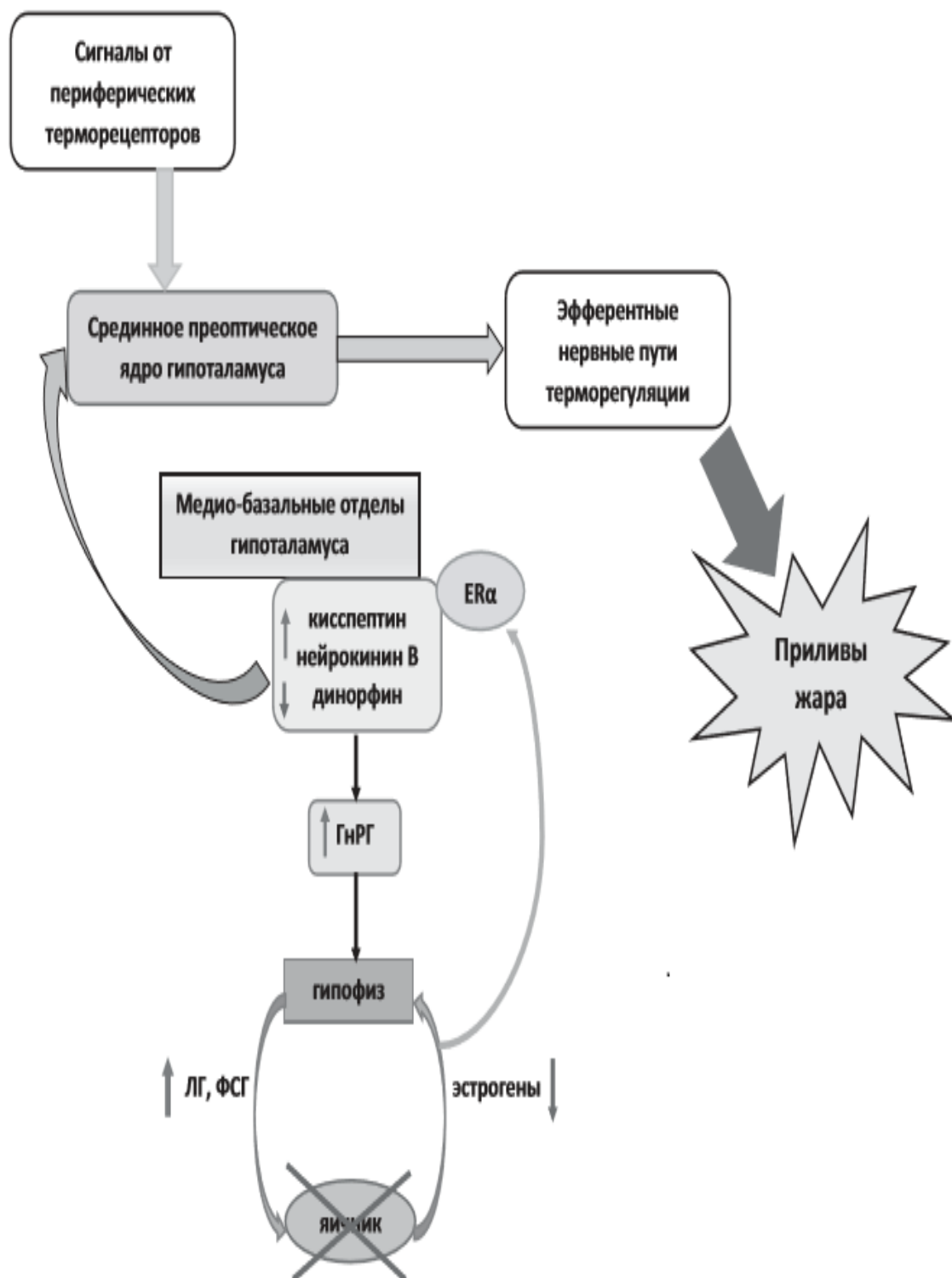


Рисунок 1. Механизм обратной связи в постменопаузе при выключении функции яичников и возможные пути генерации приливов жара

В постменопаузе KNDy нейроны претерпевают выраженную гипертрофию. Так, в исследовании Rance N.E., изучавшей аутопсийные образцы мозга у женщин в постменопаузе, была обнаружена гипертрофия KNDy в сравнении с женщинами в пременопаузе [53,54,98].

Дальнейшие исследования показали, что в этих гипертрофированных нейронах отмечается драматическое повышение экспрессии генов NKВ и синтеза м-РНК NKВ. Подобные морфологические и функциональные изменения обнаружены и для KISS-нейронов [51,54,55,98].

Важно отметить, что гипертрофия KNDy нейронов не является компенсаторной реакцией на биологическое старение, а обусловлена снижением уровня эстрогенов как в постменопаузе, так и после овариоэктомии [98].

Можно предположить, что если всплески секреторной активности KNDy-нейронов приводят к импульсному высвобождению ГнРГ и ЛГ, то они, вероятно, могут также вызывать приливы.

Доказательства взаимосвязи между менопаузальными приливами и NKВ были продемонстрированы при его внутривенном введении молодым, здоровым женщинам, у которых сразу возникали приливы, напоминающие таковые у менопаузальных женщин [98]. В этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании 10-ти здоровым женщинам - добровольцам в течение 30 минут в/в инфузионно попеременно вводили NKВ [98]. В исследовании проводили сравнительную оценку частоты сердечных сокращений, артериального давления, потоотделения и температуры кожи в группах NKВ и контроля. Восемь из десяти участниц испытывали приливы вовремя инфузии NKВ. При этом в контрольной группе приливов жара не было отмечено. При объективном инструментальном контроле эпизоды приливов сопровождалась статистически значимым повышением частоты сердечных сокращений и температуры кожи. Результаты, полученные в данном исследовании, убедительно доказывают, что введение NKВ вызывает приливы жара у женщин, что свидетельствует о ключевой роли нейрокинина-В, как триггера в патогенезе климактерических симптомов [98].

Пульсаторная активность KNDy-нейронов контролируется взаимосвязью NKВ и динорфина (основным эндогенным гипоталамическим каппа-агонистом), находящихся в реципрокном взаимодействии, что приводит к формированию импульсов секреции ГнРГ и ЛГ, где NKВ является стимулирующим, а динорфин тормозящим агентом [57-60] [98].

В последнее время некоторые исследования поддерживают эту модель. Во-первых, NKВ обеспечивает стимулирующую, регенерирующую обратную связь через NK3R (рецептор NKВ), находящийся на KNDy-нейронах, что способствует быстрой активации ГнРГ и ЛГ [98]. Во-вторых, каппа-агонисты связываются с рецептором динорфина (также относящемуся к каппа-опиоидным рецепторам (KOP) и подавляют импульсы ЛГ, предположительно, влияя на сигнальный путь kiss-1 и ГнРГ [98].

В-третьих, антагонисты KOP стимулируют частоту импульсов ЛГ, скорее всего, опосредованно через увеличение высвобождения kiss-1 и ГнРГ [59-62] [98].

Важно подчеркнуть, что группа KNDy нейронов, регулирующих пульсаторную секрецию ГнРГ, локализована в гипоталамических областях, вовлеченных [98] в контроль терморегуляции [54,63]. Таким образом, можно предположить, что, если нейроны KNDy находятся в состоянии суперактивации, как это происходит в период постменопаузы, они могут нарушать терморегуляцию и вызывать приливы жара [55,63,98].

В исследованиях Rometo A.M. and Rance N.E. [65,98] на аутопсийном материале пре- и постменопаузальных женщин проводили гибридизацию *in situ* на участках гипоталамуса с использованием, радиоактивно меченного ДНК-зонда, нацеленного на мРНК, продинорфина. Авторадиографию и компьютерную микроскопию использовали для сопоставления и подсчета меченых нейронов, измерения размера нейронов и сравнения экспрессии гена динорфина между пременопаузальной и постменопаузальной группами.

Нейроны инфундибулярного ядра и преоптической области гипоталамуса, экспрессирующие мРНК динорфина у женщин в постменопаузе, были

морфологически гипертрофированными. Дополнительно, в образцах тканей, принадлежащих постменопаузальным женщинам, было обнаружено существенное снижение количества нейронов динарфина, экспрессирующих мРНК динарфина по сравнению с пременопаузальной группой. Однако, в других участках гипоталамуса, где также расположены динарфиновые нейроны, каких-либо морфологических или функциональных изменений, связанных с экспрессией мРНК динарфина не было выявлено. Также не обнаружено изменения количества нейронов динарфина. Полученные в данном исследовании результаты убедительно доказывают вторичность морфофункциональных изменений динарфиновых нейронов инфундибулярного ядра и преоптической области по отношению к эстрогендефициту, а не к биологическому старению [98].

Установлено, что kiss-1 и гонадотропин ингибирующий гормон (ГНИГ) – гипоталамические нейропептиды, находятся в реципрокных отношениях. Они играют важную роль в репродукции. Кисспептин стимулирует репродуктивную функцию, а ГНИГ подавляет ее [65,98]. По данным Ubuka T. [98] и соавторами в 2007 году на активность ГНИГ- нейронов могут влиять различные факторы: как внешней среды, так и внутренние. Одним из внутренних факторов воздействия на ГНИГ является эндогенный мелатонин, главным источником секреции которого является эпифиз, расположенный в сопряженной с гипоталамусом области головного мозга [66,98]. Эндогенный мелатонин напрямую может воздействовать на ГНИГ- нейроны повышая секрецию и высвобождение гонадоингибина. Дефицит эндогенного мелатонина в постменопаузе приводит к снижению синтеза ГНИГ, который теряет тормозящий контроль над кисс-нейронами, входящими в группу KNDy, вследствие чего возникают приливы [98].

Новым направлением терапевтического воздействия на приливы могло быть создание агонистов динарфина, учитывая его тормозящий биологический эффект на НКВ.

К сожалению, чистые κ-агонисты, вводимые пациентам внутривенно, вызывают дисфорию и тошноту, что делает их неоптимальным выбором для лечения приливов [67,98]. Тем не менее, для лечения периферических болевых расстройств разрабатывается новый класс κ-агонистов ограниченного периферического действия (peripherally restricted κ-agonists, PRKA), не проникающих через гематоэнцефалический барьер [68,98].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном пилотном исследовании изучали эффект κ-агониста на приливы жара у постменопаузальных женщин [98,108]. В исследование были включены двенадцать женщин в постменопаузе (в возрасте от 48-60 лет) с умеренными или тяжелыми приливами. В условиях стационара участницам вводили κ-агонист пентазоцин/налоксон в низкой (25/0,25 мг) дозе, в стандартной дозе (50/0,5 мг) или плацебо. У 8 женщин с исходной частотой приливов, достаточной для статистического анализа, были проведены все три схемы лечения: плацебо, пентазоцин/налоксон в стандартной дозе (50/0,5 мг) или пентазоцин/налоксон в низкой дозе (25/0,25 мг). Обычные дозы для лечения составляли 1-2 таблетки (50/0,5 мг) каждые 3-4 часа. Прием пентазоцина/налоксона значительно снижал частоту приливов приблизительно на один прилив в течение 5 часов (~20%), по сравнению с плацебо ($P = 0,025$), в течение от 2 до 7 часов после приема исследуемых препаратов в низкой или стандартной дозе. Объединенный анализ всех женщин, принимавших пентазоцин/налоксон, продемонстрировал снижение частоты приливов по сравнению с плацебо ($P < 0,05$). Пентазоцин/налоксон не оказывал существенного влияния на интенсивность приливов и концентрацию ЛГ. Однако малый объем выборки не позволил сделать статистически достоверные выводы. При этом нежелательные эффекты пентазоцина/налоксона возникли у шести участниц. У женщин с невысоким ИМТ наиболее частыми нежелательными эффектами были рвота и дисфория. Недостаточная эффективность и неудовлетворительный профиль безопасности агонистов динорфина можно объяснить невозможностью селективного терапевтического воздействия на динорфиновые нейроны, локализованные

исключительно в преоптической области и инфундибулярном ядре гипоталамуса [98].

Учитывая, что сигнальный триггерный путь NKВ-NKB3 R играет важную роль в возникновении приливов жара у женщин в период менопаузы, фармакологическая блокада NK3R антагонистом NK3R могла бы стать новой терапевтической мишенью и негормональной альтернативой МГТ.

Подтверждением данной гипотезы явились результаты исследования Crandall C.J. [69,98] и коллег, показавших взаимосвязь приливов и генетических вариаций одно-нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у 17 695 постменопаузальных женщин европеоидной расы, афро-американок и латиноамериканок, жительниц США в возрасте от 50-79 лет [98]. В общей сложности было изучено более 11 млн. генетических вариаций одно-нуклеотидных полиморфизмов. У женщин европеоидной расы и латиноамериканок были обнаружены 14 (ОНП), связанные с приливами. Все они располагались на 4 хромосоме в локусе тахикининового рецептора TACR 3 ($p=5 \times 10^{-8}$). При этом только у афро-американок были выявлены дополнительные ОНП, расположенные на 3 и 11 хромосомах [70,98].

Известно, что группа тахикининовых рецепторов включает в себя, в том числе, рецепторы к NKВ-3. Результаты данного исследования подтверждают гипотезу, что именно генетические варианты TACR3, связаны с риском возникновения приливов [98].

В настоящее время проводятся 2 исследования 2-й фазы, изучающие эффективность антагонистов нейрокинина В (NKВ) для лечения приливов [98].

В апреле 2017 года в журнале Lancet впервые были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования 2 фазы по изучению антагониста NK3R (препарат MLE4901) в терапии приливов жара у женщин в постменопаузе [91,98]. В исследовании приняли участие 37 женщин в возрасте от 40 до 62 лет, у которых менструации отсутствовали не менее 12 месяцев и отмечались приливы умеренной и тяжелой степени. Пациентки получали в течение 4 недель перорально препарат MLE4901

в дозе 40 мг дважды в день или плацебо в том же режиме, за которым следовал 2-недельный «отмывочный период», после чего они переключались на препарат MLE4901 или плацебо в течение 4 недель. По результатам исследования было получено субъективное снижение количества приливов на 45 % ($p < 0,0001$) на фоне лечения препаратом MLE4901 в сравнении с плацебо, что было дополнительно подтверждено инструментальной объективизацией с использованием монитора кожной проводимости и температуры. Субъективное снижение степени тяжести приливов составило 41%. Также было получено статистически достоверное улучшение качества жизни [98].

Во втором двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании II фазы изучали влияние селективного антагониста тахикининового рецептора НКВ-3 (Фезолинетант - ESN364) на приливы жара. Фезолинетант является молекулой, разработанной компанией Ogeda для перорального применения. Длительность наблюдения составила 12-недель с последующим 2-х недельным активным контролем. 80 женщин в постменопаузе были рандомизированы на 2 группы. На фоне терапии препаратом ESN364 было установлено снижение количества приливов средней и тяжелой степени тяжести через 4 недели на 88% в группе лечения против 38% в группе плацебо ($p < 0,001$), а через 12 недель снижение составило 93% в группе лечения в сравнении с 54% в группе плацебо ($p < 0,001$). Снижение интенсивности приливов отмечено через 4 недели на 60% в группе лечения против 12% в группе плацебо ($p < 0,001$). Через 12 недель интенсивность приливов снизилась на 70% в группе лечения в сравнении 23% в группе плацебо ($p < 0,001$)[98].

Предварительные результаты по изучению селективных антагонистов НКВ-3 свидетельствуют об их высокой эффективности в отношении приливов жара и при условии достаточной безопасности они могут рассматриваться в качестве перспективной таргетной терапии у женщин с климактерическим синдромом [98].

1.3. Менопаузальная гормональная терапия нарушения сна вазомоторных симптомов

В 2001 г. рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) была разработана система критериев, с помощью которой практикующие врачи смогли бы выделять различные этапы функционирования репродуктивной системы женщин, начиная с подросткового возраста вплоть до наступления менопаузы и далее постменопаузы. В 2011 г. рабочая группа экспертов STRAW+10 в ходе симпозиума пересмотрела эти критерии с учетом новых научных достижений [70]. Согласно критериям, STRAW от 2001 г., жизнь взрослой женщины разделена на три долгосрочных периода: репродуктивная стадия, переходный период, т.е. этап перехода в менопаузу (менопаузальный переход) и постменопауза. Эти три стадии, в целом, включали семь этапов, при этом нулевой точкой отсчета являлась последняя менструация (стадия 0). Репродуктивный период был разделен на следующие стадии: ранний период (–5), период расцвета репродуктивной функции (–4) и поздний репродуктивный период (–3). Переходный период был разделен на две стадии: раннюю (–2) и позднюю (–1). Период постменопаузы также включал раннюю (+1) и позднюю стадию (+2). В 2011 г. рабочая группа экспертов STRAW +10 в ходе симпозиума пересмотрела эти критерии с учетом новых научных достижений (таблица 1) [72,100-108].

Таблица 1. Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10

	Менархе				ПМ (0)					
Стадия	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
					<i>Перименопауза</i>					
Продолжительность	<i>различная</i>				<i>различная</i>	1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет	<i>Остальной период жизни</i>	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/продолжительности	Различная продолжительность Стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥ 7 дней	Период аменорей ≥ 60 дней				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ			Низкий	Различный*	\uparrow Различный*	$\uparrow >25$ МЕ/л**	\uparrow Различный*	Стабильный		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>			<i>Усугубление симптомов урогенитальной атрофии</i>

Была подтверждена правомерность рекомендаций STRAW, более точно определены критерии менструального цикла позднего репродуктивного периода, раннего и позднего переходного периода и обоснована необходимость внесения изменений ряда количественных показателей, например, уровня ФСГ, характерных для поздней переходной стадии.

Международное общество по менопаузе (IMS) подготовило данные рекомендации 2016 года по здоровью женщин зрелого возраста и МГТ, чтобы помочь медицинским работникам оптимизировать ведение женщин в период менопаузального перехода и в постменопаузе.

Термин МГТ используется для обозначения различных видов лечения, включая применение эстрогенов, прогестагенов и комбинированных препаратов.

Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, включает менопаузальную гормонотерапию.

Цель МГТ – частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались бы побочными эффектами. Ведущими обществами по менопаузе в последние 2 года созданы и усовершенствованы рекомендации по ведению женщин переходного периода и в постменопаузе. Уточнены показания и противопоказания для назначения менопаузальной гормональной терапии. Разработаны новые режимы и лекарственные препараты МГТ [73,97].

Показания для назначения МГТ:

- вазомоторные симптомы с нарушением сна
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция
- профилактика и лечение остеопороза
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли
- преждевременная и ранняя менопауза
- овариэктомия

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой «временной» гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет.

МГТ включает большой спектр гормональных препаратов для перорального и парентерального введения в различных дозах с учетом данных личного и семейного анамнеза, мотивации, результатов соответствующих исследований и здоровья женщины [97,100-108].

МГТ включающая, монотерапию эстрогенами (у женщин после гистерэктомии) либо комбинацию эстрогенов с прогестагенами, признана наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов [74,75,76,19,97], эстрогены назначаются женщинам с удаленной маткой. Используются препараты, содержащие эстрадиол 17 β , эстрадиолавалерат, эстриол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный – гели/пластыри; вагинальный - таблетки/кремы/свечи/кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами назначается в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов эндометрия. Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Возможно введение ВМС с левоноргестрелом с контрацептивной и лечебной целью.

Риски МГТ могут быть минимизированы, а преимущества – максимально повышены путем выбора оптимального режима терапии.

Переосмысление результатов WHI способствовало повышению частоты использования парентеральных форм гормонов, особенно трансдермальных эстрогенов и натурального прогестерона (интравагинально). МГТ играет значительную роль в поддержании и улучшении качества жизни (QOL) женщин в постменопаузе.

Существуют относительные и абсолютные противопоказания к приему МГТ. Кровотечения из половых путей неясного генеза, рак молочной железы и эндометрия, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоэмболия, аллергия к компонентам МГТ в анамнезе.

Изучение патогенетических механизмов возникновения климактерических расстройств и разработка новых негормональных эффективных методов лечения климактерических симптомов и нарушения сна является одной из актуальных задач медицины климактерия.

Трансдермальный путь применения МГТ позволяет использовать данный вид лечения у пациенток, имеющих относительные противопоказания такие как менструальная мигрень, венозный тромбоз и эмболия (повышенный риск тромбозов), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчнокаменная болезнь, эпилепсия, табако-курение, ожирение.

Механизмы, лежащие в основе вазомоторных симптомов (ВМС), до сих пор до конца не изучены. Лечение ВМС без гормонов возможно и может быть единственным вариантом при наличии у женщин противопоказаний к терапии эстрогенами или прогестероном. Многие фармакологические средства уменьшают частоту и интенсивность приливов; однако результаты прямых сравнений с гормональной терапией или между негормональными средствами ограничены. Каждый фармакологический метод имеет свои специфические побочные эффекты.

К препаратам, с доказанным в РКИ с анти вазомоторным эффектом относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН). В США пароксетин в дозе 75 мг в сутки зарегистрирован в FDA для лечения ВМС. Однако в Российской Федерации группа лекарственных СИОЗС и СИОЗСН не имеют официальных показаний для лечения ВМС. Хотя каждая из перечисленных категорий препаратов показала свою эффективность в клинических исследованиях, существует очень мало исследований с прямым сравнением применения негормональных средств с МГТ в лечении приливов [77,78,79,80].

В США был создан лекарственный препарат - антагонист орексиновых рецепторов - суворексант и в 2015 году FDA зарегистрировал его для терапии нарушения сна. Использование суворексанта показало значительное дозозависимое улучшение основных показателей качества сна. Полученные данные свидетельствуют о том, что применения антагонистов орексина представляет новый подход в терапии бессонницы.

Возможно, в будущем изучение наиболее часто встречающихся сочетаний симптомов и их влияния на качество жизни женщин поможет выработать новые подходы к ведению женщин в постменопаузе.

Наличие в арсенале современного врача различных негормональных методов лечения вазомоторных симптомов расширяет его возможности для оказания помощи женщинам, которым МГТ противопоказана или они по каким-то причинам отказываются от такого лечения.

Изучение роли нейропептидов в генезе климактерического синдрома возможно позволит обосновать применение антагонистов рецепторов орексина-А, антагонистов нейрокина В для лечения приливов у женщин в постменопаузе с нарушениями сна [81].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн проведенного исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦАГИП им В.И. Кулакова» Минздрава России (директор- академик РАН Г.Т.Сухих). В рамках запланированной диссертации с 2015 по 2018 года были обследованы 97 женщины. 42 женщин в постменопаузе с нарушением сна (в возрасте от 45 до 60 лет) 25 женщин в постменопаузе без нарушения сна (группа сравнения) и 30 женщин репродуктивного возраста без нарушения сна (группа контроля).

Критерии включения для всех участников исследования

- 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 не включения для всех участников исследования

- 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;
- Порфирия;
- Эпилепсия;
- Заболевания и травмы головного мозга;
- Холестатическая желтуха и / или нарушение функции печени.
- Неконтролируемая гипертония.
- Сахарный диабет.
- Бронхиальная астма.
- Известная почечная или печеночная недостаточность.
- Толщина эндометрия > 4 мм по данным УЗИ



Рисунок 2. Группы исследования

1. **Общеклинические методы:**
 - Сбор анамнестических данных
 - Гинекологическое исследование
2. **Инструментальные методы:**
 - Исследование гормонального профиля (ФСГ, эстрон, тестостерон, андростендион)
 - Ультразвуковое исследование органов малого таза
 - Маммография в двух проекциях
 - Цитологическое исследование шейки матки

➤ Иммуноферментный анализ (ИФА) - определение уровня сывороточного содержания орексина-А, нейрокинина-В и kiss-1.

3. Анкетирование с помощью:

➤ Менопаузальные симптомы по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS)

➤ Анкета бальной оценки субъективных характеристик сна.

Дизайн исследования для задачи 1 и 2

1. Изучить распространенность климактерического синдрома и нарушения сна у женщин в постменопаузе.

2. Изучить особенности нарушения сна в структуре климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

Для сравнительного анализа у пациенток, включенных в исследование, было проведено одномоментное исследование (Рисунок 3).

Одномоментное исследование

Группа I- пациенты с нарушением сна

Группа II- пациенты без нарушения сна

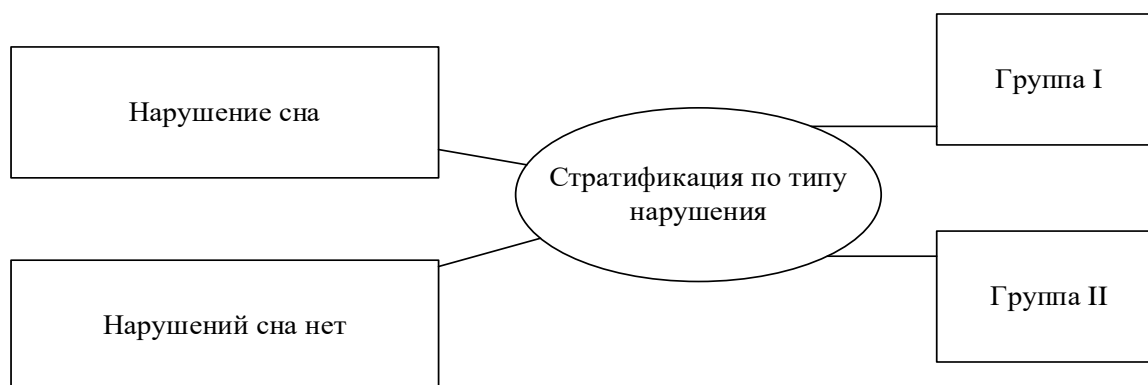


Рисунок 3. Дизайн исследования для задачи 1 и 2

Конечные точки:

- Частота нарушения сна в группах
- Структура нарушения сна в группах
- Возникновение нарушения сна в группе I по сравнению с группой II

Дизайн исследования для задачи 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 нарушения сна у женщин в постменопаузе.

Для определения уровня сывороточного содержания орексина-А, нейрокинина-В и kiss-1 в сыворотке крови методом ИФА было проведено одномоментное проспективное когортное исследование в параллельных группах.

- Группа I (основная группа) (n=42) - (+1b и +1c по STRAW+10) пациентки с нарушением сна и вазомоторными симптомами

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

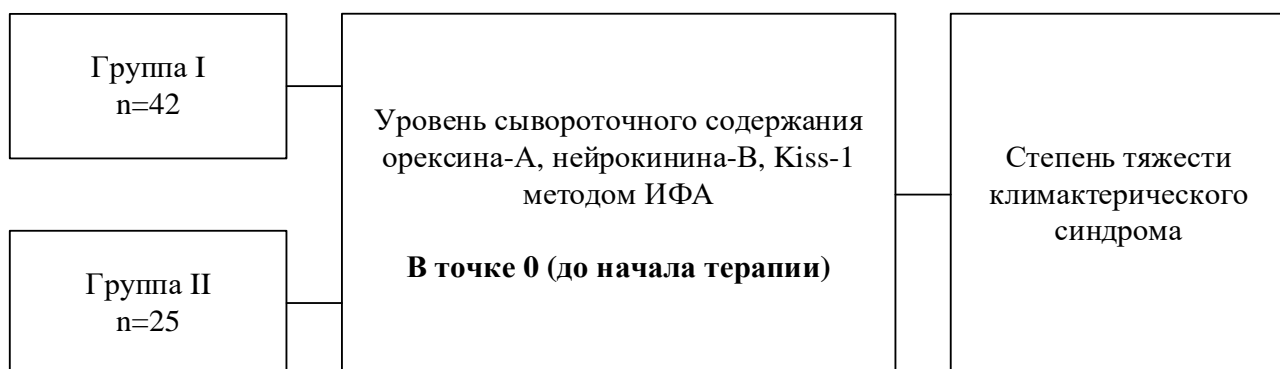


Рисунок 4. Дизайн исследования для задачи 3

Конечные точки: концентрация орексина А, нейрокинина В, kiss-1 в сыворотке крови, степень тяжести климактерического синдрома

Дизайн исследования для задачи 4

Определить пороговые значения сывороточных уровней гипоталамических нейропептидов (орексина А, нейрокинина В, kiss-1) при нарушениях сна у женщин в исследуемых группах. Для выполнения данной задачи было выполнено проспективное когортное исследование. Критерием отбора для включения были женщины в постменопаузе с нарушением сна и вазомоторными симптомами (Рисунок 5).

Дизайн исследования для задачи 4

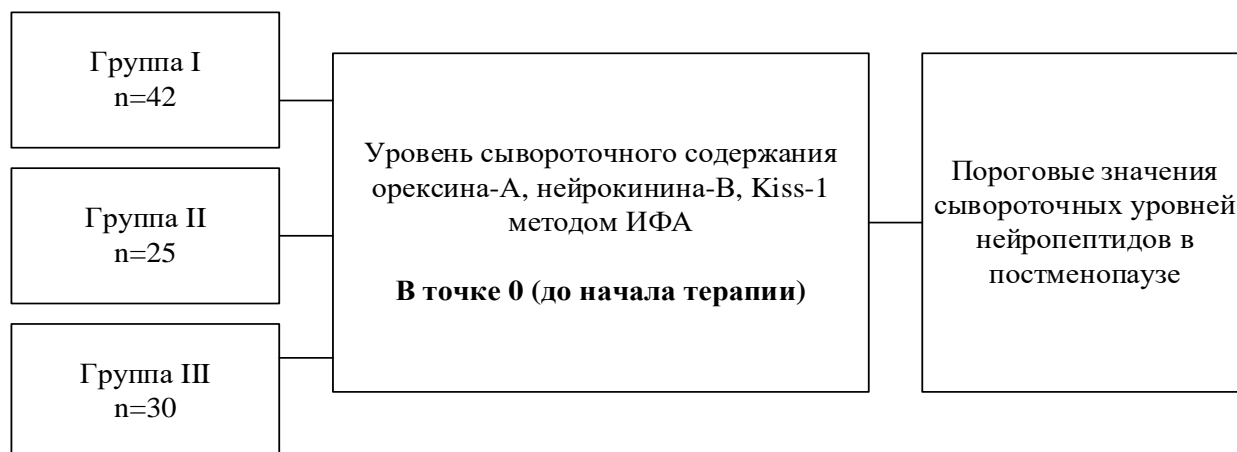


Рисунок 5. Дизайн исследования для задачи 4

Конечные точки: ОР нарушения сна в зависимости от уровня содержания орексина А нейрокина В, kiss-1 в сыворотке крови.

Дизайн исследования для задачи 5

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

Для определения уровня сывороточного содержания орексина А, kiss-1, нейрокина В методом ИФА было проведено одномоментное проспективное когортное исследование в параллельных подгруппах (Рисунок 6).

Группа I – женщины в постменопаузе

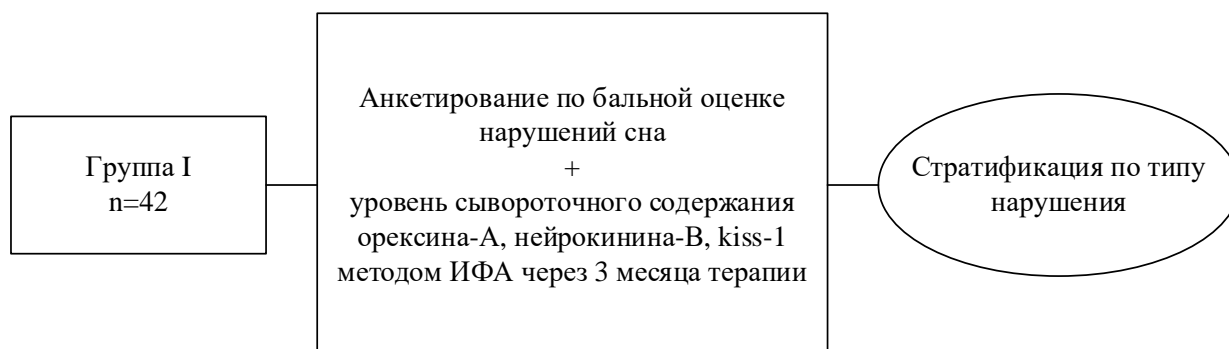


Рисунок 6. Дизайн исследования для задачи 5

Конечные точки: Средние параметры сна, климактерических симптомов по данным опросников, уровень орексина-А, kiss-1, нейрокинина В после проведенной терапии в различных дозах эстрогена в подгруппах сравнения.

2.2 Методы исследования

Методы исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Кратность проведения клинико-anamнестического и лабораторного обследования

Методы исследования	При включении в исследование	12 недель
Клиническое, в том числе акушерско-гинекологическое обследование, включающее сбор анамнеза	+	+
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	+	
Анкета бальной оценки субъективных характеристик сна.	+	+
Оценка тяжести менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS)	+	+
Гормоны крови ФСГ, эстрон.	+	
Определение нейропептидов: kiss-1, орексина А, нейрокинина В с помощью ИФА	+	+
УЗИ органов малого таза	+	+

2.3 Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Всем пациентам для исключения состояния тревоги и депрессии в условиях стационара проводилась оценка по госпитальной шкале тревог и депрессий (таблица 3), разработанной специально для скрининга выявления тревоги и депрессии в условиях соматического стационара [96]. Шкала, разработанная A.S.Zigmond и R.P.Snaith (1983), относится к субъективным и предназначена для скрининга выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Отличается простотой применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет рекомендовать ее к использованию в общей медицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов (скрининга). Шкала составлена из 14 утверждений, составляющих две подшкалы: «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале [6], при этом выделяются 3 области его значений: 0–7 баллов — «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога и/или депрессия; 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога и/или депрессия.

Таблица 3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии

А	D
<p>Я испытываю напряженность, мне не по себе</p> <p>-3-Все время</p> <p>-2-Часто</p> <p>-1-Время от времени, иногда</p> <p>-0-Совсем не испытываю</p>	<p>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</p> <p>-0- Определенно, это так</p> <p>-1- Наверное, это так</p>

	<p>-2-Лишь в очень малой степени это так</p> <p>-3-Это совсем не так</p>
<p>Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</p> <p>-3- Определенно, это так, и страх очень сильный</p> <p>-2- Да, это так, но страх не очень сильный</p> <p>-1- Иногда, но это меня не беспокоит</p> <p>-0- Совсем не испытываю</p>	<p>Я способен(а) рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</p> <p>-0- Определенно, это так</p> <p>-1- Наверное, это так</p> <p>-2- Лишь в очень малой степени это так</p> <p>-3- Совсем не способен</p>
<p>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</p> <p>-3- Постоянно</p> <p>-2- Большую часть времени</p> <p>-1- Время от времени, не так часто</p> <p>-0- Только иногда</p>	<p>Я испытываю бодрость</p> <p>-0- Совсем не испытываю</p> <p>-1- Очень редко</p> <p>-2- Иногда</p> <p>-3- Практически все время</p>
<p>Я легко могу сесть и расслабиться</p> <p>-3- Определенно это так</p> <p>-2- Наверное, это так</p> <p>-1- Лишь изредка это так</p> <p>-0- Совсем не могу</p>	<p>Мне кажется, что я стал(а) делать все очень медленно –</p> <p>0- Практически все время</p> <p>-1- Часто</p> <p>-2- Иногда</p> <p>-3- Совсем нет</p>
<p>Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</p> <p>-3-Совсем не испытываю</p> <p>-2- Иногда</p>	<p>Я не слежу за своей внешностью</p> <p>-0- Определенно, это так</p> <p>-1- Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно</p>

-1- Часто -0-Очень часто	-2- Может быть, я стал уделять этому меньше внимания -3- Я слежу за собой также, как и раньше
Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться -3- Определенно, это так -2- Наверное, это так -1- Лишь в некоторой степени это так -0-Совсем не испытываю	Я считаю, что мои дела (занятие, увлечение) могут принести мне чувство удовольствия -0- Точно также, как и обычно -1- Да, но не в той степени, как раньше -2- Значительно меньше, чем обычно -3- Совсем не считаю
У меня бывает внезапное чувство паники -3- Действительно, очень часто -2- Довольно часто -1- Не так уж часто -0- Совсем не бывает	Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы -0- Часто -1- Иногда -2- Редко -3- Очень редко

При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкалой (А и D), при этом выделяются 3 области значений:

0–7 баллов — «норма»

8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/ депрессия;

11- баллов и больше – клинически выраженная тревога/ депрессия.

2.4 Общеклинические методы исследования

Общеклинический метод исследования составлял сбор анамнестических данных, заполнение анкеты, основное внимание уделяли данным анамнеза: возраст, образование, наличие профессиональных вредностей, аллергоанамнез, наличие вредных привычек, семейное положение, менструальную функцию,

количество родов, аборт, гинекологические и соматические заболевания, операциями, в том числе гинекологическим, оценка субъективных жалоб. осмотр пациенток.

При объективном обследовании обращали внимание на ИМТ, общее состояние пациенток, включающие состояние сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, функцию мочевыводящих путей, состояние костного скелета, состояние молочных желез, наследственных заболеваний. Индекс массы тела определялся по формуле Врей: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. ИМТ для женщин репродуктивного возраста считается нормой если значения составляет 20-26 кг/м².

При гинекологическом осмотре оценивали развитие наружных половых органов, характер оволосения, наличие патологических образований вульвы и промежности.

При исследовании генитального тракта при помощи гинекологических зеркал оценивалось состояние слизистой влагалища, шейки матки, характер, консистенция, цвет влагалищных выделений, величина и форма шейки матки наличие эктопии и воспаления во влагалище.

При влагалищном исследовании оценивали форму и величину тела матки, положение матки и наличие воспалительных заболеваний внутренних половых органов, наличие спаечного процесса, объемных образований органов малого таза, состояние мышц тазового дна.

2.5 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – д.м.н. Иванец Т.Ю.).

Для проведения исследований кровь получали из вены, утром, натощак из локтевой вены с помощью закрытых систем для взятия венозной крови «S-Monovette®» (Sarstedt, Германия) с активатором образования сгустка. Для анализа использовали сыворотку, полученную путем центрифугирования при

3000 об/мин не менее 10 минут на центрифуге Eppendorf 5804 (Германия). Центрифугирование проводили не позднее, чем через 1 час после взятия крови. При необходимости дополнительных исследований отбирали аликвоты образцов сыворотке крови и сохраняли их при -70°C .

Клинико-лабораторное обследование включало ряд клинических анализов, которые проводились до приема МГТ. В исследуемых группах проводилось гормональное обследование: содержание тропных гормонов гипофиза (ФСГ), половых стероидов (эстрон). Всем пациенткам было проведено цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала.

Гормональные исследования

Определение концентрации ФСГ выполнялось в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя.

Определение эстрона проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «ESTRONE» (№749-8700, DBC, Канада).

Для определения концентрации тестостерона, андростендиона в сыворотке крови использовался метод жидкостной хроматографии-масс-спектрометрия (ЖХ/МС). Сыворотка крови разделялась на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 (Agilent Technologies, USA). Использовалась колонка, содержащая обратнофазный сорбент C18 (диаметр частиц 3 мкм, диаметр пор 100 Å). Для разделения 120 минутный градиент (H₂O/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 проводился на приборе ABSciex QTrap-5500.

Нормативные значения концентрации гормонов у женщин фертильного возраста приведены в таблице 4.

Таблица 4. Референсным значения концентрации гормонов в плазме крови у женщин репродуктивного возраста

Параметр	Единицы измерения	Референсным значения
ФСГ	МЕ/л	Фолликулярная фаза (I) 2,0-10,7 Лютеиновая фаза (II) 1,5-7,0
Эстрон	пг/мл	25-350
Тестостерон	нг/мл	0,2 – 0,8
Андростендион	пг/л	0,15-1,75

Специальные методы исследования

Определение уровня орексина-А, kiss-1, нейрокинина В в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «OrexinA» (кат. № S-1374, Peninsula Laboratories International, Inc., США), «KISS1» (кат. № SEC559Hu, Cloud-Clone Corp., США), «Neurokinin B» (кат. № S-1271 Peninsula Laboratories International, Inc., США).

Цитологические исследования.

Всем женщинам проводили цитологическое исследование с оценкой мазков из цервикального канала шейки матки по системе Бетесда (2004г)

2.6 Ультразвуковое исследование органов малого таза

Ультразвуковое обследование органов малого таза осуществлялась на аппарате «BK Medical» (Дания) 54 трансвагинальным датчиком с частотой 3,5-7,5 МГц при опорожненном мочевом пузыре с помощью продольных и поперечных сечений аппаратами сложного сканирования. В процессе исследования определялось расположение матки, ее размеры, оценивалась структура миометрия, выявлялось наличие миоматозных узлов, их размер, расположение, наличие эхо-признаков аденомиоза. Особое внимание обращалось на состояние срединного маточного эха (М-эхо), оценивалась его эхогенность, структура, измерялась величина переднезаднего размера. За норму

М-Эха принимали отражение от стенок полости матки и эндометрия, не превышающие 4-5 мм. При исследовании яичников, помимо их размеров, обращали внимание на толщину капсулы, количество фолликулов. Эхография производилась до начала терапии для исключения противопоказаний для назначения МГТ. Результаты исследования не выявили противопоказания для назначения терапии гормональной терапией в группах лечения.

2.7. Маммография

Маммографию с определением маммографической плотности по BI-RADS проводилось пациенткам в двух проекциях до начала назначения гормональной терапии. Данные маммографии свидетельствовали об отсутствии противопоказаний для назначения менопаузальной гормональной терапии.

2.8 Степень менопаузальных симптомов по шкале Грина.

(Green Climacteric Scale-GCS)

Данная шкала включает в себя 21 симптом-вопрос с целью оценки эмоционально-психического состояния (1-11 вопросы), соматических проявлений (с 12 по 18 вопрос), вазомоторный статус (19 и 20 вопросы) и сексуальный статус (21 вопрос). На каждый вопрос имеется 4 варианта: симптомы вовсе не беспокоят - 0 баллов, слегка беспокоят - 1 балл, беспокоят достаточно сильно - 2 балла, крайне выражены - 3 балла. Показатели, характерные для наличия тревожности или депрессии - 10 баллов и больше, набранные в первых 11 вопросах. Наличие соматических расстройств - 6 и более баллов в 12-18 вопросах. Нарушение вазомоторной функции - 4 и более балла в 19 и 20 вопросах (таблица 5).

Таблица 5. Степень выраженности менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS)

Симптомы	Нет (0)	слабые (1)	умеренные (2)	тяжелые (3)
Сердцебиение и тахикардия				
Чувство напряжения, нервозность				
Нарушение сна				
Возбудимость				
Панические атаки				
Нарушение концентрации				
Усталость				
Потеря интереса ко многим вещам				
Депрессии				
Плаксивость				
Раздражительность				
Головокружение, обмороки				
Напряжение и сдавление в голове и теле				
Чувство онемения и дрожь в теле				
Головные боли				
Мышечные и суставные боли				
Слабость в конечностях				
Затруднения дыхания				
Приливы				
Ночная потливость				
Потеря интереса к сексу				

Ключи: 1-11 слабые; 12-19 средние; 20 и >- тяжелые

2.9 Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна

К характеристике сна, которая оценивается по 5-балльной системе, относятся: время засыпания, и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения [7]. Для интерпретации результатов рассчитывали суммарный балл. Выделили 3 области значений: 22 балла и выше – «норма» (сон оценивается как нормальный), 18 баллов и менее – сон нарушен, 19-21 балл- пограничное значение (таблица 6).

Таблица 6. Балльная оценка субъективных характеристик сна

Показатели	До лечения	После лечения
1. Время засыпания		
- мгновенное	5	5
- недолгое	4	4
-среднее	3	3
- долгое	2	2
- очень долгое	1	1
2. Продолжительность сна		
- очень долгое	5	5
- долгое	4	4
-среднее	3	3
-короткий	2	2
- очень короткий	1	1
3. Количество ночных пробуждений		
- нет	5	5
- редко	4	4
-не часто	3	3
- часто	2	2
-очень часто	1	1

4. Качество сна		
- отличное	5	5
- хорошее	4	4
- среднее	3	3
- плохое	2	2
- очень плохое	1	1
5. Количество сновидений		
- нет	5	5
- временами	4	4
- умеренно	3	3
- множественные	2	2
- тревожные	1	1
6. Качество утреннего пробуждения		
- отличное	5	5
- хорошее	4	4
- среднее	3	3
- плохое	2	2
- очень плохое	1	1

2.10. Статистические методы оценки данных

Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Статистический анализ проводили в программе «Excel» («Microsoft») и с помощью программы «Statistica 8» («Statsoft Inc»). Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Для бинарных данных определялась частота (%), отношение рисков (ОР) и его доверительный интервал (ДИ) (англ. confidence interval). Критерий χ^2 применяется для сравнения групп по качественным признакам, принимающим только 2 значения. Корреляционный анализ проводился по Пирсону. Оценка

диагностической значимости исследуемых показателей оценивалась по результатам ROC-анализа. Для оценки вероятностей были использованы методы регрессионного анализа (бинарная логистическая регрессия, множественная логистическая регрессия). Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. Вероятность события определялась по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} * 100 \text{ (1), где}$$

p – вероятность принадлежности к одной из анализируемых групп классификации z – регрессионная функция, имеющая вид:

$$z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + a \text{ (2)}$$

Различие между группами считали статистически достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых женщин

В исследование включили 67 женщин в возрасте от 45 до 60 лет в постменопаузе, STRAW+10 (+1b и +1c) и 30 женщин репродуктивного возраста STRAW+10 (-4) с регулярным менструальным циклом. Пациентки были стратифицированы на три группы: в первую группу (основную, Группа I) вошли 42 женщины с наличием климактерических симптомов, включая нарушение сна. В группу сравнения (Группа II) вошли 25 женщин STRAW+10 (+1b и +1c) с наличием климактерических симптомов без нарушения сна. Контрольную группу (Группа III) STRAW+10 (-4) составили 30 женщин репродуктивного возраста (Таблица 7).

Таблица 7. Сравнительная характеристика возраста, антропометрических и анамнестических данных в группах наблюдения (M±m)

Показатели	Группа I (n=42)	Группа II (n=25)	Группа III (n=30)	<i>p</i> - уровень
Возраст, лет*	52,7 (7,7)	53,92 (3,7)	26 (2,7)	p1=0,88 p2=0,001 p3=0,001
ИМТ кг/м ² *	24,76 (4,0)	26,74 (2,4)	20,5 (2,8)	p1=0,6 p2=0,38 p3=0,2
Вредные привычки (курение) **	25 (57,5%)	7 (28,0%)	4 (13,2%)	p1=0,001 p2=0,001 p3=0,8
Семейный статус**	41 (97,7%)	24 (96,0%)	8 (26,4%)	p1=0,9 p2=0,1 p3=0,18
Наличие работы в настоящее время**	39 (89,7%)	24 (96,0%)	30 (100%)	p1=0,7 p2=0,6 p3=0,9

Примечание: * Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, t- тест **Данные представлены как абсолютные значения и %, χ^2 -тест. p1= сравнение подгруппы I и II, p2= сравнение группы I и контрольной группы (III), p3= сравнение группы II и контрольной группы (III). Уровень статистической значимости различий между группами, $p < 0,05$.

Представленные данные демонстрируют значимые различия между группами I 25 (57,5%) и II 7 (28,0%) соответственно по наличию вредных привычек. Выявлено, что вредные привычки встречались чаще в сравнении с женщинами, у которых отсутствовали данные симптомы ($p=0,001$). Относительный риск (ОР) нарушения сна у курящих женщин составил 2,5 (95% ДИ 1,3;4,5).

Среди гинекологических заболеваний ведущее место занимали варикозной болезни нижних конечностей 22 (22,66 %), миомы матки малых размеров 19 (19,57 %), аденомиоза 9 (9,27 %), гиперплазии эндометрия 3 (3,09 %), постменопаузального остеопороза 2 (2,06%). При оценке анамнеза жизни пациенток было отмечено, что к наиболее частым перенесенным инфекционным заболеваниям можно отнести ветряную оспу 73 (75,19 %) и краснуху 37 (38,11 %) пиелонефрита 3 (3,09 %), заболевания ССС 3 (3,09%). У одной пациентки на этапе обследования выявлена фиброаденома молочной железы, проведено оперативное лечение до включения в исследование.

Перед началом приема МГТ все включенные в исследование пациентки были обследованы в соответствии с протоколом. После оценки данных клинического и биохимического анализов, УЗИ органов малого таза, маммографии молочных желез, мазков на цитологическое исследование шейки матки противопоказаний к включению исследования не выявлено.

Частота (по обращаемости) нарушения сна у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом составляет 62,6%. Нами был проведен сравнительный анализ менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) у женщин в постменопаузе, ассоциированных с нарушением сна и вазомоторными симптомами. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты анализа менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) в группе I и группе II по степени тяжести

	Группа I n=42	Группа II n=25	<i>p</i> -уровень
Средний суммарный балл	25,32±1,2	12,4±1,5	0,0001

Примечание: n- количество обследованных женщин, *уровень статистической значимости различий между группами, $p < 0,05$.

При дальнейшем внутригрупповом анализе I группы женщин с нарушением сна в 30 (72 %) случаев были выявлены тяжелые климактерические симптомы, у 8 (19 %) женщин они соответствовали средней степени тяжести и лишь у 4 (9 %) - легкой степени тяжести. У 22 (88,0%) пациенток II группы определялись климактерические симптомы средней степени тяжести, а легкая степень тяжести была отмечена у 3 (12,0%) пациенток $p = 0,0003$ (рисунок 7).

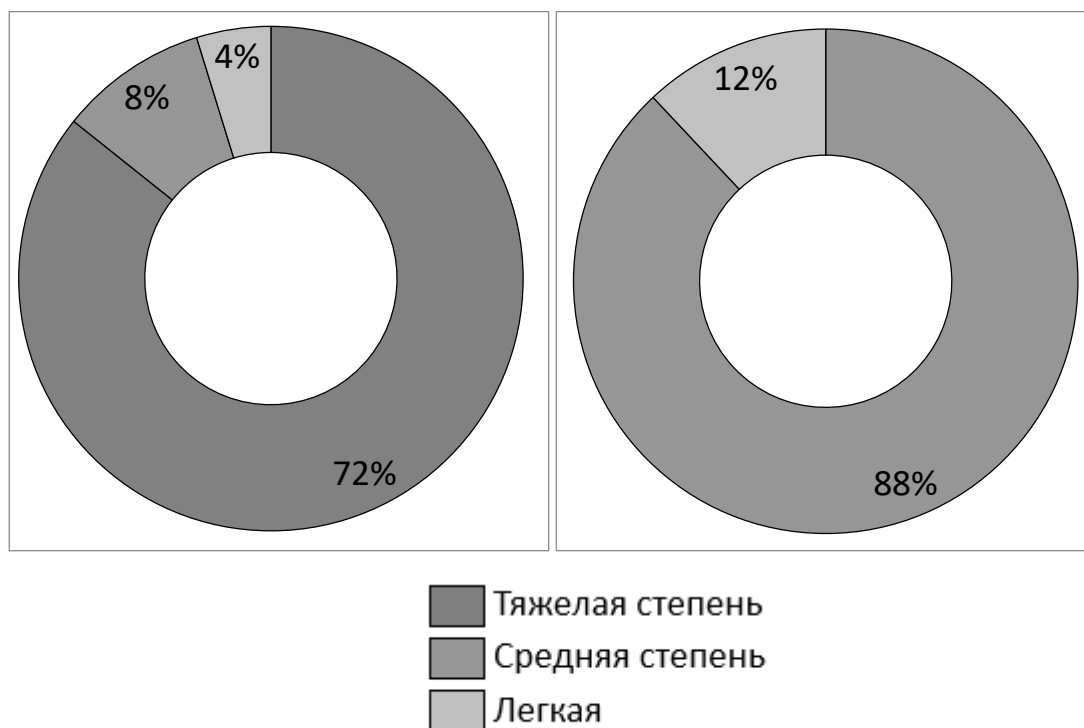


Рисунок 7. Тяжесть климактерических симптомов с нарушением сна в зависимости от стадии репродуктивного старения с использованием менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) (n=97)

При сравнительном анализе жалоб с использованием опросника менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) было выявлено, что у пациенток I группы (n=42) в большем проценте случаев встречались эмоционально- психические расстройства у 28 (67,2%) пациенток, в сравнении с группой II (n=25) встречались эмоционально- психические расстройства у 3 женщин (12%) что соответствовало $p=0,0001$. Вазомоторные симптомы были выявлены у 25 (57,6%) женщин в группе I и лишь у 5 (20,0%) в группе II $p=0,0001$. Наличие соматических расстройств наблюдалось у 21 (50,4%) пациенток группы I и лишь у 3 (12,0%) женщин группы II $p=0,0001$. (таблица 9).

Таблица 9. Динамика менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) в группе I и группе II

Параметры оценки	Группа I n=42	Группа II n=25	p- уровень
Эмоционально- психические расстройства	28(67,2%)	3 (12,0%)	0,0001
Вазомоторные симптомы	24 (57,6%)	5 (20,0%)	0,0001
Соматические расстройства	21 (50,4%)	3 (12,0%)	0,0001

Примечание: *Данные представлены как абсолютные значения и %, χ^2 -тест. P- сравнение подгруппы I и II. Уровень статистической значимости различий между группами, $p < 0,05$.

При анализе климактерических симптомов у пациенток I группы с использованием шкалы Грина (Green Climacteric Scale-GCS) жалобы на нарушения сна предъявляли все 42 (100,0%) пациентки. Чувство напряжения, нервозность, усталость, приливы жара отмечаны в 38 (91,2%) случаев. Возбудимость беспокоила 37 (88,8%) женщин, ночная потливость- 35 (84,0%) пациенток, раздражительность 35 (84,0%). Жалобы на сердцебиение и тахикардию предъявляли 32 (76,8%) пациенток, мышечные и суставные боли 31 (74,4%), потеря интереса к сексу 24(57,0%), головные боли (81,6%), потеря интереса ко многим вещам 29 (69,6%), нарушение концентрации 27 (64,8%), слабость в конечностях, головные боли 24 (57,6%). Значительно реже беспокоили напряжение и сдавление в голове 19 (45,6%) плаксивость, головных

более 18 (43,2%), затрудненное дыхание 16 (38,4%), депрессии 11 (26,4%), панические атаки 9 (21,6%). Данные нашего исследования показали, что частота встречаемости нарушения сна среди пациенток I группы, оцениваемых пациентками как тяжелые, была выявлена в 71,4 % случаев, средней степени тяжести в 19 % и легкой степени тяжести – 9,6% случаев. Согласно опроснику менопаузальных симптомов - шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) пациентки II группы не предъявляли жалоб на нарушения сна. У пациенток I группы частота встречаемости тяжелых приливов жара составила 11 (26,2%), средней степени тяжести 20 (47,6%) и легкой степени тяжести 7 (16,6%). Во II группе частота встречаемости тяжелых приливов жара составила 4 (16%), средней степени тяжести 10 (40,0%) и легкой степени тяжести у 11 (44%). У пациенток I группы частота встречаемости ночной потливости тяжелой степени тяжести составила 10 (23,8%), средней степени тяжести 16 (36,8%) и легкой степени тяжести 9 (21,4%). Во II группе частота встречаемости ночной потливости составила у 4 (16,0%) женщин, средней степени тяжести у 6 (24,0%) пациенток и легкой степени тяжести у 15 (60,0%) соответственно. (таблица 10).

Таблица 10. Результаты анализа менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) в группе I и группе II

Параметры оценки	Группа I n=42	Группа II n=25	p-уровень
Сердцебиение и тахикардия	32(76,8%)	2(8,0%)	p< 0,0002
Чувство напряжения, нервозность	38(91,2%)	3(12,0%)	p< 0,0007
Нарушение сна	42(100,0%)	0(0,0%)	p< 0,0001
Возбудимость	37(88,8%)	1(4,0%)	p< 0,0004
Панические атаки	9 (21,6%)	2(8,0%)	p< 0,4
Нарушение концентрации	27 (64,8%)	1(4,0%)	p< 0,002
Усталость	38 (91,2%)	7(28,0%)	p< 0,003

Потеря интереса ко многим вещам	29 (69,6%)	6(24,0%)	p< 0,3
Депрессии	11(26,4%)	2(8,0%)	p< 0,01
Плаксивость	18 (43,2%)	0(0,0%)	p< 0,005
Раздражительность	35 (84,0%)	3(12,0%)	p< 0,005
Головокружение, обмороки	18(43,2%)	1(4,0%)	p< 0,05
Напряжение и сдавление в голове и теле	19 (45,6%)	1(4,0%)	p< 0,01
Головные боли	24 (57,6%)	2(8,0%)	p< 0,0002
Мышечные и суставные боли	31(74,4%)	2(8,0%)	p< 0,0004
Слабость в конечностях	24(57,6%)	1(4,0%)	p< 0,0007
Затрудненное дыхание	16 (38,4%)	3(12,0%)	p< 0,5
Приливы	38(91,2%)	13(52,0%)	p< 0,2
Ночная потливость	35(84,0%)	12(48,0%)	p< 0,2
Потеря интереса к сексу	24(57,6%)	9(36,0%)	p< 0,004

Примечание: * Статистическая значимость различий, $p < 0,05$ (Критерий χ^2)

С помощью ОШ и его 95% ДИ оценили вероятность (шанс) наличия каждого из них у пациентов с нарушением сна (таблица 11).

У женщин в постменопаузе с нарушением сна в группе I вероятность наличия всех факторов была значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе II без нарушения сна.

Таблица 11. Вероятность (шанс) наличия факторов у пациенток с нарушением сна

Наименование фактора	ОШ	95% ДИ	Статистически значимость различий
Возраст ≥ 50 лет	5,2	0,18-2,3	$X^2 = 6,9$, $p < 0,001$
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	6,9	2,0-23,5	$X^2 = 5,3$, $p < 0,022$

Приливы жара	22	5,5-87,9	$X^2=64,8, p <0,001$
Потливость	9,3	2,9-29,6	$X^2=16,5, p <0,001$
Вредные привычки	3,38	1,1-9,7	$X^2=5,3, p <0,022$

Примечание: *- статистически значимые ($<0,05$) различия.

Степень тяжести приливов жара и ночной потливости, а также степень менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) представлены в таблицах 12 и 13

Таблица 12. Вероятность относительный риск (ОР) возникновения нарушения сна в зависимости от степени тяжести приливов жара и ночной потливости по шкале Грина в группах исследования.

Степень тяжести симптомов		ОР нарушения сна(n=67)			
		0	1	2	3
I группа	Приливы жара	0,2	0,89	2,22	1,64
	Ночная потливость	0,24	1,73	1,96	1,64
II группа	Приливы жара	0,36	2,36	1,02	1,37
	Ночная потливость	0,72	1,02	1,09	1,55

Таблица 13. Относительный риск возникновения нарушения сна в зависимости от степени менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS)

	Легкой степени тяжести	Средней степени тяжести	Тяжелой степени тяжести
Группа I(n=42)	0,09	1	5,13
Группа II (n=25)	1,11	2,68	0,3

В результате анализа анкетирования с использованием бальной оценки субъективных характеристик сна было выявлено, что в группе I (n=42) сон был нарушен у 93 % (n=39) женщин, пограничные значения отмечены у 7 % (n=3) (таблица 14).

Таблица 14. Результаты анализа бальной оценки субъективных характеристик сна у женщин в пери-и постменопаузе

Параметры/группы	Сон не нарушен		Пограничное значение		Сон нарушен	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа I (n=42)	0	0%	3	7%	39	93%
Группа II (n=25)	25	100%	0	0%	0	0%

Преобладающими жалобами в группе I были: ухудшение качества сна у 42 (100,0%) пациенток, уменьшение продолжительности сна у 39 (93,6 %), увеличение количества ночных пробуждений у 38(91,2%), ухудшение качества утреннего пробуждения у 36 (86,4%), долгое время засыпания у 31 (74,4%), увеличение количества сновидений у 25(60,0%) женщин. Результаты анкетирования не выявили нарушения сна у женщин II группы при сравнении с группой I. В группе II, согласно бальной оценке субъективных характеристик сна, не было выявлено нарушения сна, а сумма показателей баллов соответствовало норме. Однако, в группе II при углубленном анализе, было выявлено ухудшение качества утреннего пробуждения у 10 (40%), у 7 (28%) женщин отмечены ухудшение качества сна, увеличение количества ночных пробуждений.

Таблица 15. Результаты бальной оценки нарушения сна у женщин в постменопаузе (M±m)

Параметры оценки	Группа I (n=42)			Группа II (n=25)			p- уровень
	M±m	абс.	%	M±m	Абс.	%	
у							

ж

д

е

Время засыпания	2,9±0,14	31	74,4%	4,32±0,09	0	0%	0,001
Продолжительность сна	2,7±0,09	39	93,6%	3,78±0,13	0	0%	0,001
Количество ночных пробуждений	1,9±0,16	38	91,2%	4,0±0,14	4	16%	0,001
Качество сна	2,0±0,13	42	100,0%	3,8±0,12	7	28%	0,0001
Количество сновидений	3,2±0,14	25	60,0%	4,04±0,1	4	16%	0,0001
Качество утреннего пробуждения	2,2±0,13	36	86,4%	3,4±0,12	10	40%	0,001

Примечание: *данные представлены как среднее ± стандартная ошибка, доли пациенток в % и абсолютное число пациенток. **- показатель, достоверно отличающийся между группами.

Заключение

Факторами риска нарушения сна у женщин в постменопаузе с КС являлись вредные привычки (курение), (ОР= 2,39) и тяжелое течение климактерического синдрома (ОР= 5,13). В структуре нарушения сна преобладали ухудшение его качества у 42 (100,0%) женщин, уменьшение продолжительности сна у 39 (93,6 %) пациенток, увеличение количества ночных пробуждений в 38 (91,2%) случаях, ухудшение качества утреннего пробуждения у 36 (86,4%) пациенток и долгое время засыпания у 31 (74,4%) участниц и увеличение количества сновидений у 25(60,0%) случаев. У женщин с нарушением сна в структуре климактерического синдрома значимо преобладали эмоционально- психические расстройства у 28 (67,2%) пациенток , вазомоторные симптомы у 24 (57,6%) женщин и соматические расстройства у 21 пациентки (50,4%). У пациенток I группы в большем проценте случаев встречались эмоционально- психические расстройства у 28 (67,2%) пациенток, вазомоторные симптомы были выявлены у 25 (57,6%) а также наличие соматических расстройств наблюдалось у 21 (50,4%).

3.2. Оценка нейроэндокринных параметров у женщин в исследуемых группах

В рамках исследования всем пациенткам определяли нейрогормональные показатели (орексин-А, kiss-1, нейрокинин В, ФСГ, эстрон, тестостерон, андростендион) в сыворотке крови дважды: до начала терапии и через 12 недель лечения (таблица 16).

Таблица 16. 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 (05,4)	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
Нейрокинина 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±4,4 МЕ/л) не было выявлено значимых различий по сравнению с группой II (67,27±6,7МЕ/л) соответственно $p=0,87$. Однако при сравнении показатели ФСГ I, II группы были значимо выше в сравнении с III группой (5,07±0,5 МЕ/л) $p2=0,0001$, $p3=0,0001$.

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 ($0,2\pm 0,04$ нг/мл) значимо не отличался от показателей женщин Группы II ($0,2\pm 0,05$ нг/мл) $p_1= 1,0$.

Показатели андростендиона в I и II группах значимо не отличался в сравнении с контрольной группой ($1,0\pm 0,4$ нг/мл) $p_2= 0,6$, $p_3= 0,6$. При сравнении уровней эстрогена Группы I ($0,741\pm 0,68$ нг/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 ($88,0\pm 6,99$ 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 8).

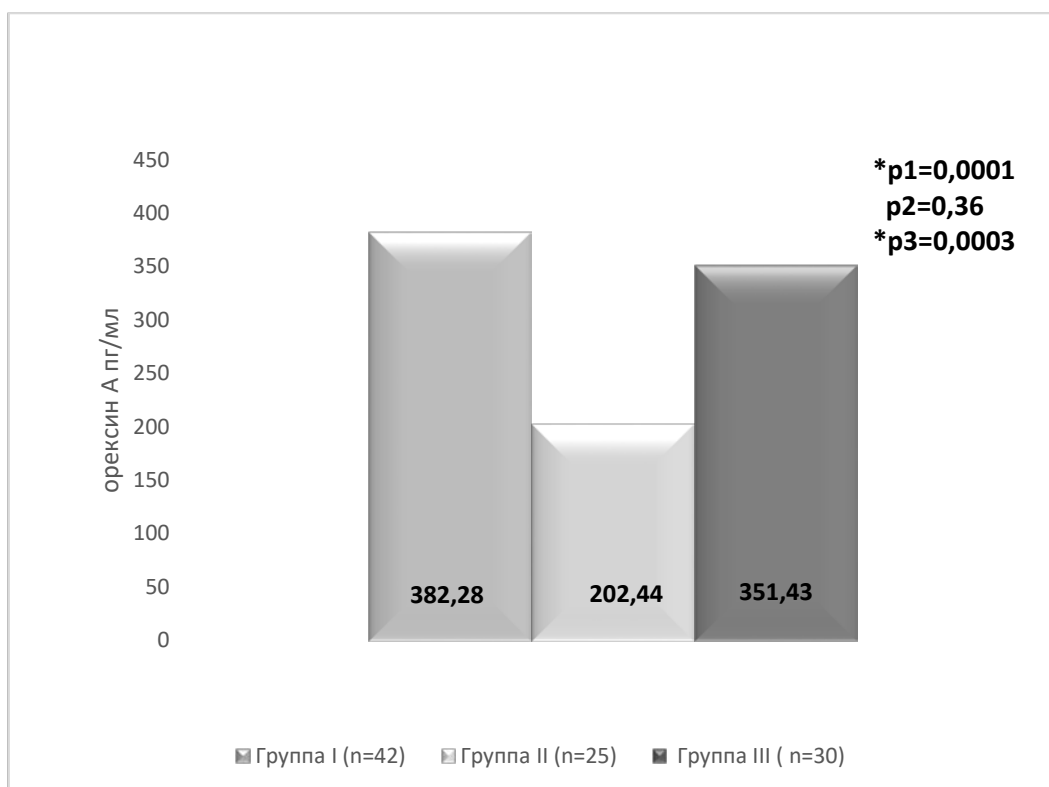


Рисунок 8. Уровень Орексина-А (пг/мл) в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе с нарушением сна в зависимости от стадии репродуктивного старения (n= 97)

В ходе дальнейшего анализа были рассчитаны пороговые значения орексина-А и ОР развития нарушения сна и вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (таблица 17). 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 17. 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 9).

Значение коэффициента корреляции Пирсона (r) составило 0,82, что соответствует весьма высокой связи между уровнем орексина-А в сыворотке крови и выраженностью нарушением сна.

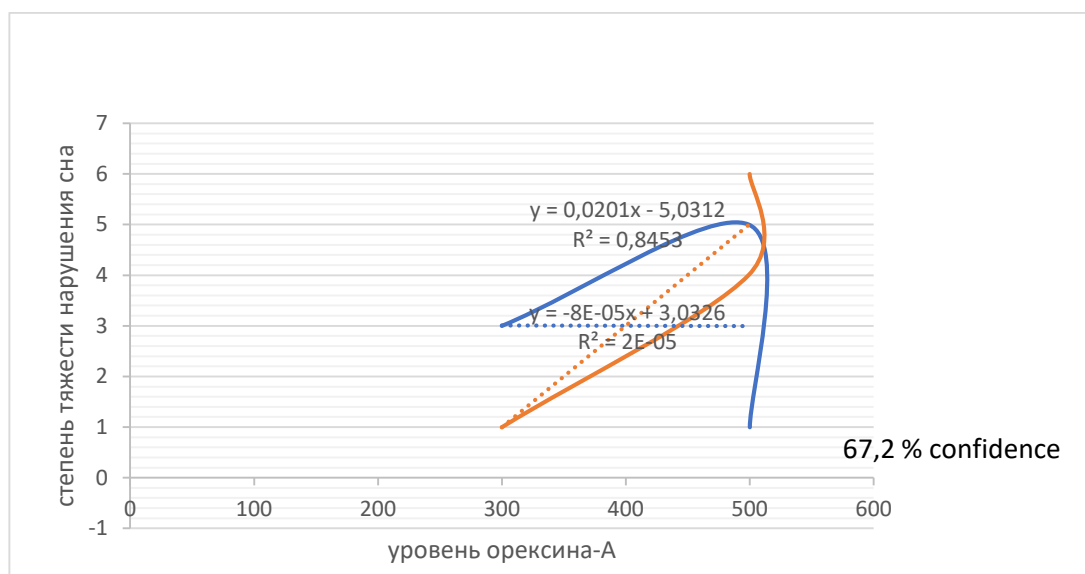


Рисунок 9. Линейная корреляция между уровнем орексина-А в крови и степенью тяжести нарушения сна

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 Группе I и II были достоверно выше в сравнении с контролем ($p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,003$) (рисунок 10). Значимое повышение уровня НКВ в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе в сравнении с женщинами репродуктивного возраста могут свидетельствовать о взаимосвязи этого состояния с изменением в деятельности основных регуляторных нейропептидных систем головного мозга (KNDу нейронов), а также подтверждает повышение их активности в ответ на снижение уровня эстрогенов.

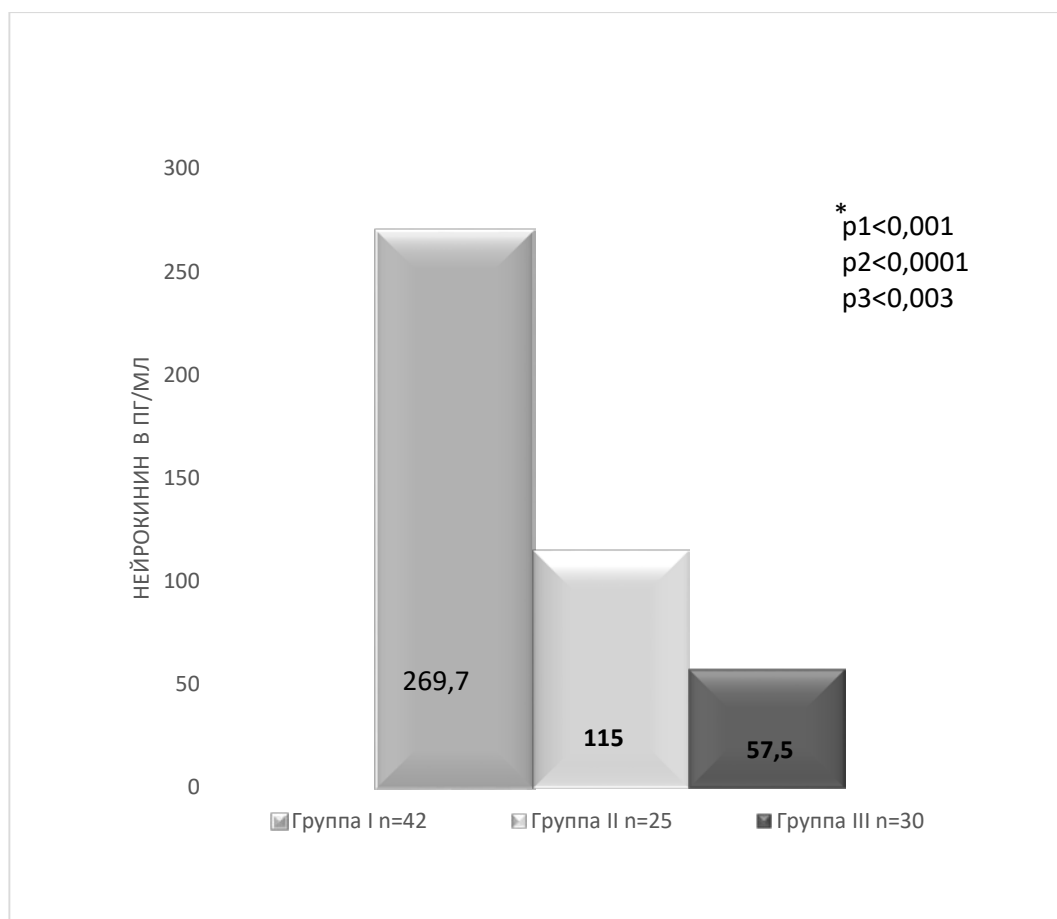


Рисунок 10. Уровень нейрокинина В (пг/мл) в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе с КС в зависимости от наличия нарушения сна в сравнении с контролем (n= 97)

В ходе дальнейшего исследования были рассчитаны пороговые значения НКВ и ОР развития вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в постменопаузе (таблица 18). 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 18. 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%
------------------	---	-------	---	----

На основании полученных данных был проведен линейный корреляционный анализ между уровнем нейрокина В и степенью тяжести климактерического синдрома (оценка по Шкале Грина) в Группе I (рисунок 11).

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

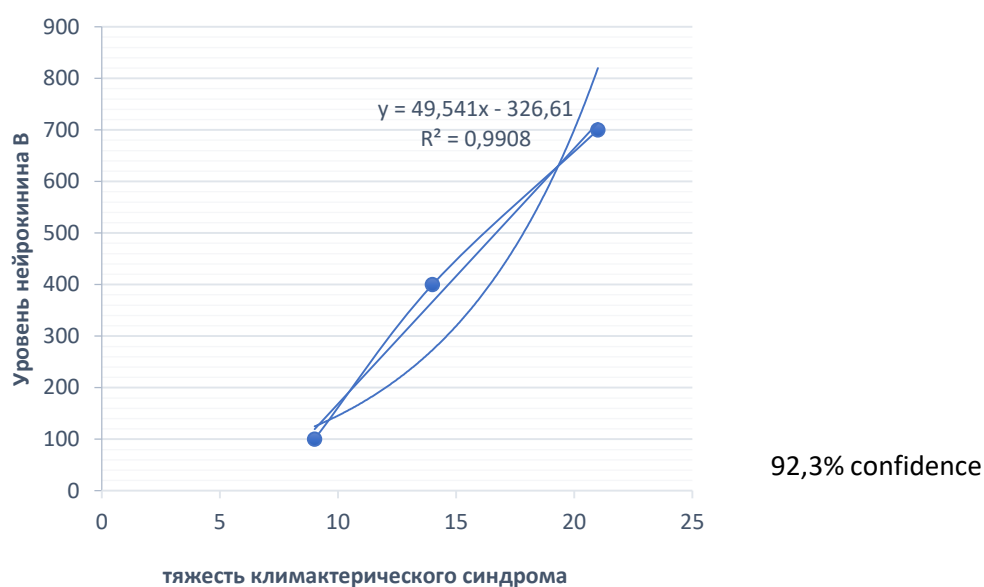


Рисунок 11. Линейная корреляция между уровнем нейрокина В в крови и тяжестью климактерического синдрома

Для выявления маркеров, ассоциированных с тяжестью климактерического синдрома согласно опроснику шкалы Грина, методом логистических регрессий была построена модель (рисунок 12), 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 $AUC = 0,733 \pm 0,085$ ($p = 0,015$).

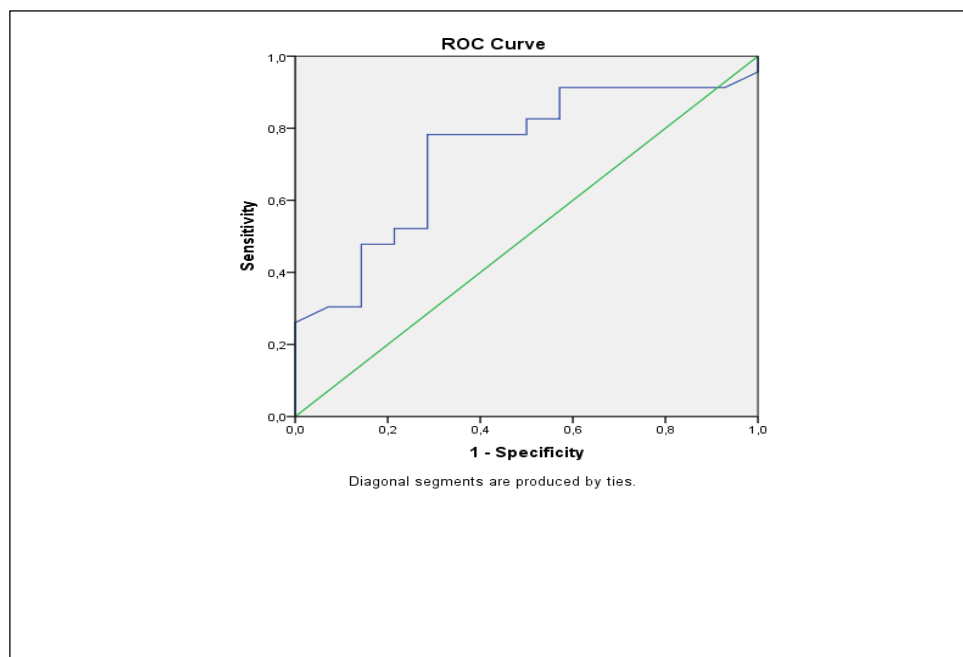


Рисунок 12. ROC- кривая предикторов климактерического синдрома

В ходе дальнейшего исследования мы проанализировали уровень kiss-1 в сыворотке крови у женщин в исследуемых группах. В группе I ($124,65 \pm 12,3$ пг/мл) уровень kiss-1 был сопоставим с показателями группы II ($131,37 \pm 9,31$ пг/мл) ($p_1 = 0,6$). Однако, было выявлено, что уровень kiss-1 в группах I и II значимо превышал значения группы контроля ($92,35 \pm 7,47$ пг/мл) $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,001$ (рисунок 13).

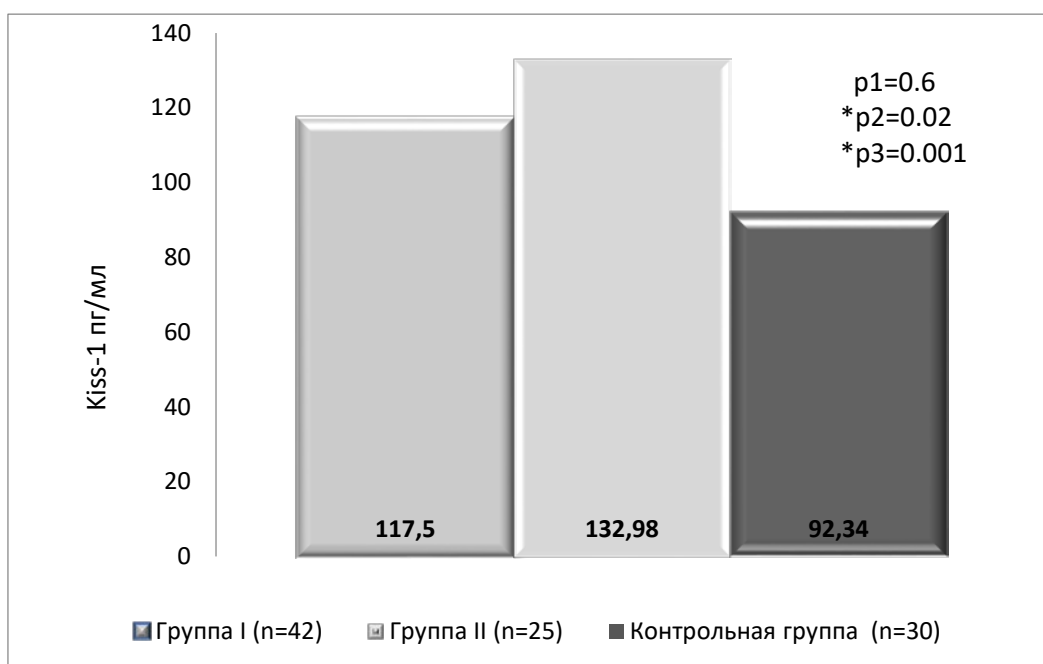


Рисунок 13. Уровень kiss-1 (пг/мл) в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе

При анализе степени тяжести климактерических симптомов по шкале Грина на фоне проведенной терапии установлено достоверное снижение степени их тяжести в Группе I (таблица 19). Полное исчезновение приливов жара отметили 18 пациенток (43,2%) статистически значимое облегчение у 20 (48,0%). Ночная потливость значительно уменьшилась у 19 пациенток (43,2 %), полное исчезновение отметили 19 женщин (45,6 %). У 19 женщин (45,6%) отмечено уменьшение или полное исчезновение нарушения сна ($p=0,0001$), интенсивность симптомов нарушения сна уменьшилась у 9 (21,6 %) исследуемых женщин($p=0,0001$).

Таблица 19. Динамика менопаузальных симптомов по шкале Грина на фоне МГТ (Green Climacteric Scale-GCS) в группе I наблюдения, (%) $n=42$

Параметры оценки	Группа I($n=42$)		
	Исходно	Через 12 недель	<i>p- уровень</i>
Сердцебиение и тахикардия	32(76,8%)	21(50,0%)	0,006
Чувство напряжения, нервозность	38(91,2%)	23(55,2%)	0,0001
Нарушение сна	42(100,0%)	23(55,2%)	0,0001
Возбудимость	37(88,8%)	24(57,6%)	0,0001
Панические атаки	9 (21,6%)	6(14,4%)	0,34
Нарушение концентрации внимания	27 (64,8%)	19(45,6%)	0,045
Усталость	38 (91,2%)	28(67,2%)	0,07
Потеря интереса ко многим вещам	29 (69,6%)	10(24,0%)	0,0004
Депрессии	11(26,4%)	2(4,8%)	0,008
Плаксивость	18 (43,2%)	10(24,0%)	0,01
Раздражительность	35 (84,0%)	16(38,4%)	0,0001
Головокружение, обмороки	18(43,2%)	8(19,2%)	0,01
Напряжение и сдавление в голове и теле	19 (45,6%)	9(21,6%)	0,09

Чувство онемения и дрожь в теле	24 (57,6%)	8(19,2%)	0,0001
Головные боли	24 (57,6%)	8(19,2%)	0,0001
Мышечные и суставные боли	31(74,4%)	15(36,0%)	0,0002
Слабость в конечностях	24(57,6%)	19(45,6%)	0,0001
Затрудненное дыхание	16 (38,4%)	6(14,4%)	0,26
Приливы	38(91,2%)	8(19,2%)	0,0001
Ночная потливость	35(84,0%)	20(48,0%)	0,0001
Потеря интереса к сексу	24(57,6%)	16(38,4%)	0,0001

Примечание: * Статистическая значимость различий, $p < 0,05$ (Критерий χ^2)

Таблица 20. Динамика субъективных характеристик сна на фоне МГТ (%) $n=42$

Параметры оценки	Группа I		
	Исходно	12 недель	<i>p-уровень</i>
Время засыпания	76,0%	16,7%	0,0001
Продолжительность сна	88,0%	41,7%	0,0001
Количество ночных пробуждений	88,0%	41,6%	0,0001
Качество сна	80,0%	16,7%	0,0001
Количество сновидений	56,0%	12,5%	0,0001
Качество утреннего пробуждения	88,0%	37,5%	0,0003

Примечание: * Статистическая значимость различий, $p < 0,05$ (Критерий χ^2)

ГЛАВА 4. Результаты эффективности терапии нарушения сна и климактерических симптомов эстрадиолом гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сочетании с микронизированным прогестероном у женщин в постменопаузе.

По результатам анкетирования менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) и бальной оценки субъективных характеристик сна, нарушение сна были диагностированы у всех пациенток группы I. В дальнейшем 42 женщин с помощью блочной рандомизации были разделены на 2 подгруппы из них 2 пациентки исключены из исследования с связи с побочными явлениями (n=40). В подгруппу А вошли 22(n=22) пациентки, в подгруппу В – 18 (n=18) женщин соответственно. В качестве терапии климактерических симптомов пациентки подгруппы А получали терапии эстрадиола гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля 0,75 мг 1 раз в сутки ежедневно в сочетании с микронизированным прогестероном в виде капсул в непрерывном режиме по 100 мг ежедневно вагинально. Пациентки подгруппы В получали терапии эстрадиола гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля 1,5 мг 1 раз в сутки ежедневно в сочетании с микронизированным прогестероном в виде капсул в непрерывном режиме по 100 мг ежедневно вагинально. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, женщинам в постменопаузе назначается наименьшая эффективная доза МГТ [13].

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на его проведение.

В качестве критериев, оценки эффективности лечения нарушения сна использовали: анкетирование менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) и бальной оценки субъективных характеристик сна.

Анкетирование пациенток позволило понять многогранность расстройств, связанных с гипоэстрогенным состоянием. Наличие климактерических симптомов оказывало негативное влияние на эмоциональный статус женщин.

Интересным и важным с практической точки зрения является анализ клинических и лабораторных данных после проведенного в ходе нашего исследования лечения климактерических симптомов препаратами МГТ. Из 42 пациенток трехмесячный курс лечения закончили 40 (95,2 %) пациентки. Пациентки 2 (4,8%) прекратила прием препаратов в связи с побочными явлениями. Причиной отказа от приема МГТ послужили жалобы на отеки, нагрубание и болезненность молочных желез (мастодиния). Пациентки двух подгрупп лечения были сопоставимы антропометрическим и анамнестическими данными в подгруппах наблюдения (таб. 21).

Таблица 21. Сравнительная характеристика возраста, антропометрических и анамнестических данных в подгруппах наблюдения ($M \pm m$)

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 ² *	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 \pm стандартное отклонение, t- тест **Данные представлены как абсолютные значения и %, χ^2 -тест. p_1 = сравнение подгруппы I и II, p_2 = сравнение группы I и контрольной группы (III), p_3 = сравнение группы II и контрольной группы (III). Уровень статистической значимости различий между группами, $p < 0,05$.

На фоне проведенной терапии пациентки отметили достоверное снижение степени тяжести климактерических симптомов по шкале Грина в обеих подгруппах.

Таблица 22. Результаты анализа менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) в подгруппе А и В по степени тяжести

	Подгруппа А n=22	Подгруппа В n=18	<i>p-уровень</i>
Средний суммарный балл до	25,2±1,2	25,4±1,5	0,91
Средний суммарный балл через 12 нед МГТ	10,18±1,68	10,67±1,15	0,81

Примечание: n- количество обследованных женщин, *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 (шкала Грина - Green Climacteric Scale-GCS) в подгруппах А и В на фоне МГТ представлена таблице 23,24,25.

Таблица 23. Динамика менопаузальных симптомов по шкале Грина на фоне МГТ (Green Climacteric Scale-GCS) в подгруппах наблюдения %

Параметры оценки	Подгруппа А n=22			Подгруппа В n=18			Р-уровень
	Исходно	Через 12 нед.	р-уровень	Исходно	Через 12 нед.	р-уровень	
Эмоционально-психические расстройства	15 (68,2%)	7(31,8%)	0,0001	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0,0001	0,9
Вазомоторные симптомы	13 (59,1%)	5 (22,7%)	0,0001	11 (61,1%)	4 (22,2%)	0,0001	0,9
Соматические расстройства	11 (50,0%)	3 (16,6%)	0,0001	10 (55,5%)	3 (16,6%)	0,0001	0,9

Примечание: * Уровень статистической значимости различий между группами, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, подгруппы лечения значимо не различались по частоте встречаемости эмоционально-психических, вазомоторных и соматических расстройств.

Таблица 24. Динамика менопаузальных симптомов по шкале Грина на фоне МГТ (Green Climacteric Scale-GCS) в подгруппах наблюдения %

Параметры оценки	Подгруппа А (n=22)			Подгруппа В (n=18)		
	Исходно	Через 12 нед.	р-уровень	Исходно	Через 12 нед.	р-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	22 100,0%)	12 (54,0%)	0,0001	20 (100%)	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 среднее \pm стандартное отклонение, t- тест Уровень статистической значимости различий между группами, $p < 0,05$.

Таблица 25. Сравнительный анализ менопаузальных симптомов по шкале Грина на фоне различных доз трансдермальной МГТ (Green Climacteric Scale-GCS) между подгруппами наблюдения

Параметры оценки	Подгруппа А (n=22)	Подгруппа В (n=18)	<i>p-уровень</i>
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(0.18)	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)	0,003
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(.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)	0,047
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, приливы жара, ночную потливость ($p=0,003$; $p=0,05$; $p=0,47$) 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 26, 27.

Таблица 26. Динамика субъективных характеристик сна через 12 недель терапии МГТ в подгруппах наблюдения

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

Качество утреннего пробуждения	2,25 (0,25)	3,77 (0,18)	0,0001	2,1 (0,2)	3,65 (0,23)	0,0001
--------------------------------------	-------------	----------------	---------------	-----------	-------------	---------------

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

Таблица 27. Сравнительный анализ субъективных характеристик сна через 12 недель фоне различных доз МГТ в подгруппах наблюдения

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

Примечание: * Данные представлены как среднее \pm 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 ($p=0,008$). 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 28).

Таблица 28. Динамика показателя орексина А, нейрокина В и kiss-1 в подгруппах исследования через 12 недель терапии

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

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

При сравнительном анализе показателей орексина А, нейрокина В, kiss-1 в подгруппах лечения не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от дозы эстрагенового компонента в составе МГТ(таблица 29).

Таблица 29. Сравнительный анализ показателя орексина-А, нейрокина-В и kiss-1 в подгруппах исследования через 12 недель терапии МГТ.

Показатели	Подгруппа А n=22	Подгруппа В n=18	<i>p- уровень</i>
Орексина-А пг/мл	247,0±24,9	308,77±31,5	0,137
Нейрокинин В	132,36±51,12	110,0±19,59	0,68
kiss-1 пг/мл	47,53±12,10	50,43±11,37	0,86

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

Заключение: В последние годы достигнут консенсус о значимости эстрогенодефицита в развитии КС. Несмотря на это, многие аспекты патофизиологии проявлений КС недостаточно ясны. Одной из целей научных интересов является изучение роли гипоталамических нейропептидов. Для понимания роли KNDу нейронов в патогенезе менопаузальных симптомов необходимо ответить на вопрос, могут ли быть изменения уровней нейропептидов первичными в отношении развития менопаузальных симптомов или вторичными вследствие эстрогендефицита у женщин в постменопаузе. Целью настоящего исследования было определение функциональной активности KNDу и орексиновой нейропептидных систем и их роли в патогенезе климактерического синдрома и нарушения сна у женщины в ранней постменопаузе.

В ходе данного исследования была проведена комплексная оценка секреторной активности НКВ, Kiss-1, орексина А у женщин в ранней постменопаузе в сравнении репродуктивным возрастом.

Нами были 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 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.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вазомоторные симптомы являются самыми распространенными проявлениями менопаузы и встречаются у 50-82 % женщин [15]. Нарушение сна вследствие ночных приливов и связанная с этим дневная сонливость, депрессии, негативно влияют на жизнь женщин [16].

Выявлено, что у пациенток с вазомоторными симптомами и нарушениями сна вредные привычки встречались чаще в сравнении с женщинами, у которых отсутствовали данные симптомы ($p=0,0001$). Относительный риск (ОР) нарушения сна у курящих составил 2,5 (95% ДИ 1,3;4,5). Схожие данные были получены Smith RL и соавторами [10], где согласно результатам исследования женщины, бросившие курить, с меньшей вероятностью страдали от приливов жара в сравнении с курящими (ОР = 0,55, 0,80, 0,76), но чаще испытывали более тяжелые приливы, чем те, которые никогда не курили (ОР = 2,55; ДИ=1,68, 1,46). Полученные в нашем и ряде других исследований данные, однако, указывают на увеличение риска развития и степени тяжести климактерического синдрома, а также потенциальную пользу отказа от курения как для предупреждения, так и для облегчения уже имеющихся симптомов менопаузы.

На втором этапе работы особое внимание уделяли изучению уровня половых гормонов и нейропептидов у женщин в исследуемых группах. Уровень ФСГ не различался в группах I и II ($p_1=0,87$), но был значимо выше в сравнении с III группой $p_2=0,001$, $p_3=0,000003$. Не было выявлено статистически значимых различий в уровне эстрогена при сравнении группы I и II группы ($p_1=1,0$). Показатели эстрогена в I и II группе были значимо ниже, чем в группе III (женщины репродуктивного возраста) $p_2=0,04$, $p_3=0,07$. Полученные результаты согласуются с данными литературы.

Эстрогены, циркулирующие в плазме крови у женщин, представлены эстроном, эстроном сульфатом, эстрадиолом и эстриолом. Более 95% циркулирующего эстрадиола продуцируется в яичниках. В отличие от эстрадиола, только 50% эстрогена синтезируется в яичниках, в то время как

остальная его часть образуется путем конверсии в периферических тканях. Основным предшественником эстрогена является андростендион, который ароматизируется в жировой ткани, волосяных фолликулах и в печени. Эстроген также образуется из эстрадиола под воздействием 17 β -гидроксилазы типа 2 или из сульфата эстрогена.

Несмотря на то, что у женщин в постменопаузе яичник продолжает секретировать незначительное количество стероидов, в частности андрогенов, основным их источником является кора надпочечников. Продукция эстрадиола в постменопаузе постепенно прекращается, и единственным эстрогеном продолжает оставаться эстроген, образующийся из андростендиона. Уровень метаболической активности имеет обратную зависимость от сродства гормона к глобулину, связывающему половые стероиды и/или содержания альбумина. Перед экскрецией половые стероиды связываются с альбумином или ГСПГ для того, чтобы стать водорастворимыми. Основная часть тестостерона связывается с ГСПГ, остальная часть с альбумином, в то время как, только 1% («свободный» гормон) остается активным и способным к метаболизму. Остальные андрогены имеют сродство только к ГСПГ. Свободный тестостерон может превращаться в более активные андрогены, такие как ДГТ, или метаболизироваться через андростендион. Метаболиты андростендиона и ДГТ конъюгируют с сульфатом или глюкуронидом и выводятся с мочой. Основная часть эстрадиола также находится в связанном состоянии. У эстрадиола имеется меньшее сродство к ГСПГ (38%) и большее к альбумину (60%). Приблизительно 2% эстрадиола находится в несвязанном, активном, состоянии. Эстрадиол может метаболизироваться непосредственно (16 α -гидроксилирование или 2-гидроксилирование) или превращаться в эстроген. Оставшиеся эстрогены слабо связываются с протеинами. Прогестерон метаболизируется во множество промежуточных соединений. Основным его метаболитом является прегнандиол глюкуронид, выводимый с мочой.

Согласно полученным данным с помощью масс-спектрометрии, который в настоящее время является наиболее информативным методом, позволяющим

оценить уровень стероидных гормонов и их метаболитов, не было получено достоверных различий значений тестостерона при сравнении I, II и контрольной группы. Однако, уровень андростендиона в сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста значительно превышал значения женщин в группах I и II $p_2=0,03$ и $p_3=0,02$, что свидетельствует о снижении продукции андростендиона у женщин в постменопаузе, возможно за счет снижения синтеза андростендиона в яичниках.

Уровень андрогенов снижается постепенно и перед наступлением менопаузы составляет примерно 50% от соответствующих показателей 20-летних женщин [85]. По данным Rohr U.D уровни андрогенов снижаются на 70% уже через 24 часа после перенесенной овариэктомии [86].

В клинических испытаниях существуют трудности при сравнении результатов самостоятельной оценки качества сна пациентами из-за неоднородности используемых анкет и из-за отсутствия объективного тестирования. Например, инструменты для самостоятельной оценки качества сна могут включать в себя утвержденные и нелицензированные шкалы, измерения на основании одной характеристики или многих, визуальные аналоговые шкалы и дневники, так что применимость результатов в различных отчетах для клинического использования неясна. Использование различных инструментальных методов для оценки структуры сна (полисомнография, запястная актиграфия) не всегда коррелирует с воспринимаемым человеком качеством сна [36,37,91,92]), и из-за своей стоимости и доступности, эти тесты имеют ограниченное применение в условиях реальной клинической практики для большого количества людей. Поэтому инструменты для самостоятельной оценки качества сна остаются незаменимыми клинической оценки результатов вмешательств, направленных на улучшение сна [87,94].

Настоящее исследование имеет ряд преимуществ. Оценка основных характеристик сна у женщин в постменопаузе, включенных в исследование, позволила устранить многие недостатки предшествующих исследований. В данном исследовании использовалось анкетирование пациенток для

самостоятельной оценки качества и структуры сна. Анкетирование с применением бальной оценки субъективных характеристик сна обеспечило важную качественную информацию о параметрах сна у женщин, таких как сниженное качество сна и качество утреннего пробуждения, общая неудовлетворенность сном.

В нашей работе мы подтвердили данные ряда исследований [88.89], что наличие тяжелых вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе оказывает значительное негативное влияние на сон. Действительно, женщины с ночными вазомоторными симптомами имеют менее эффективный сон и просыпаются не отдохнувшими по сравнению с женщинами без ночных климактерических симптомов по данным с использованием менопаузальных симптомов шкалы Грина (Green Climacteric Scale-GCS). В структуре нарушения сна преобладали ухудшение его качества у 42 (100,0%) женщин, уменьшение продолжительности сна у 39 (93,6 %) пациенток, увеличение количества ночных пробуждений в 38 (91,2%) случаях, ухудшение качества утреннего пробуждения у 36 (86,4%) пациенток и долгое время засыпания у 31 (74,4%) участниц и увеличение количества сновидений у 25(60,0%) случаев. У женщин с нарушением сна в структуре климактерического синдрома значимо преобладали эмоционально- психические расстройства у 28 (67,2%) пациенток , вазомоторные симптомы у 24 (57,6%) женщин и соматические расстройства у 21 пациентки (50,4%)

Через 12 недель лечения тяжесть климактерического синдрома (КС) соответствовала у 24 (60%) легкой, 7 (17,5%) средней степени и у 9 пациентки сохранялся КС (22,5%) тяжелой степени.

Данные нашего исследования показали, что частота встречаемости нарушения сна среди пациенток I группы, оцениваемых пациентками как тяжелые, была выявлена в 71,4 % случаев, средней степени тяжести в 19 % и легкой степени тяжести – 9,6% случаев. Согласно опроснику менопаузальных симптомов - шкале Грина (Green Climacteric Scale-GCS) пациентки II группы не

предъявляли жалоб на нарушения сна. Частота встречаемости тяжелых приливов жара у пациенток I группы составила 26,2 % (11), средней степени тяжести 47,6% (20) и легкой степени тяжести 16,6% (7). Частота встречаемости нарушения сна, оцениваемого пациентками как тяжелое, составила 3,23% (13), средней степени тяжести – 50,0% (21), легкой степени тяжести –19,0% (8) случаев. Тяжелое течение КС было ассоциировано с повышением ОР нарушения сна в группе I – составило 5,13 раза.

Ценность настоящего исследования заключается в том, что выявленные нами изменения качества сна коррелировали с вазомоторными симптомами: приливами жара и ночной потливостью. ОР нарушения сна при средней степени тяжести приливов составило 2,22. Наличие ночной потливости было ассоциировано с увеличением ОР нарушения сна в 1,96 раза. Ухудшение качества сна было выявлено у 42 (100,0%) участниц. При этом у большинства женщин было выявлено: уменьшение продолжительности сна, увеличение количества ночных пробуждений, ухудшение качества утреннего пробуждения, долгое время засыпания, увеличение количества сновидений у пациенток. Интересным и важным с практической точки зрения является анализ клинических и лабораторных данных после проведенного в ходе нашего исследования лечения климактерических симптомов препаратами МГТ.

Большое внимание в нашем исследовании было уделено терапии, направленной на лечение климактерических симптомов и нарушения сна. В качестве терапии климактерических симптомов пациентки подгруппы А получали В последние годы достигнут консенсус о значимости эстрогендефицита в развитии КС. Несмотря на это, многие аспекты патофизиологии проявлений КС недостаточно ясны. Одной из целей научных интересов является изучение роли гипоталамических нейропептидов. Для понимания роли KNDy нейронов в патогенезе менопаузальных симптомов необходимо ответить на вопрос, могут ли быть изменения уровней нейропептидов первичными в отношении развития менопаузальных симптомов, или вторичными вследствие эстрогендефицита у

женщин в постменопаузе. Целью настоящего исследования было определение функциональной активности KNDy и орексиновой нейропептидных систем и их роли в патогенезе климактерического синдрома и нарушения сна у женщины в ранней постменопаузе.

В ходе данного исследования была проведена комплексная оценка секреторной активности НКВ, Kiss-1, орексина А у женщин в ранней постменопаузе в сравнении репродуктивным возрастом.

Нами были получены данные, свидетельствующие о возможной роли функциональных нарушения 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. Нарушения 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 эстрадиолом гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сочетании 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.

Участники в подгруппах лечения хорошо переносили терапию, из 42 пациенток трехмесячный курс лечения закончили 40 (95,2%). После проведенного лечебного курса, пациентки обеих подгрупп отметили улучшение своего состояния, облегчение или полное исчезновение жалоб. В обеих группах лечения отмечено сопоставимое снижение степени тяжести КС.

На фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение сна, что возможно было обусловлено уменьшением степени тяжести или полным купированием вазомоторных симптомов. В подгруппе женщин, сообщавших в начале исследования об умеренных или тяжелых вазомоторных симптомах, их облегчение коррелировало с увеличением длительности сна. Эти данные свидетельствуют о том, что, по крайней мере, один из способов приблизиться к использованию гормональной терапии у женщин в постменопаузе с нарушением сна - это оценка тяжести вазомоторных симптомов и изучение дополнительных факторов, влияющие на качество сна.

При анализе результатов анкетирования было выявлено достоверное улучшение характеристик сна и уменьшение вазомоторных симптомов в обеих подгруппах лечения. Через 12 недель лечения выявлено значительное ($p < 0.009$) улучшение качества сна у пациенток в подгруппе В на фоне применения эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в дозе 1,5 мг по сравнению с женщинами подгруппы А, получавшими 0,75 мг. Достоверное снижение вазомоторных симптомов и расстройств сна на фоне МГТ в очередной раз доказывает важную роль эстрогенов в патогенезе климактерических расстройств.

Исследование, проведенное 2015 Н. П. Лапочкина, А. В. Маташева, Е. А. Крупенина соавторами включало 69 женщин в возрасте 45–55 лет с климактерическим синдромом различной степени тяжести, из них 36 пациенток получали пароксетин (орексетин) в дозе 20 мг в сутки, 33 женщины – заместительную гормональную терапию трансдермальным эстрадиолом (дивигель) в дозе 1 мг в сутки. Через 1 и 3 месяца приема пароксетина уменьшалось психоэмоциональное напряжение, снижалась тревожность и

выраженность депрессивного состояния, соматических, вегетативных и сексуальных расстройств. Однако аналогичные эффекты эстрадиола были статистически значимо выше, чем пароксетина [90].

Результаты нашего исследования показали, что в подгруппе А полное исчезновение приливов жара отметили 8 пациенток (36,0%) статистически значимое облегчение у 14 (63,0%) женщин. Ночная потливость значимо уменьшилась у 12 женщин (54,0%), полное исчезновение отметили 7 пациенток (31,5%). У 10 женщин (45,0%) отмечено уменьшение или полное исчезновение нарушения сна ($p=0,0001$), интенсивность симптомов нарушения сна уменьшилась у 8 (36,0%) исследуемых женщин. ($p=0,0001$). В подгруппе В полное исчезновение приливов жара отметили 8 пациенток (44,0%) статистически значимое облегчение у 8 (44,0%) женщин. Ночная потливость значимо уменьшилась у 6 пациенток (33,0%), полное исчезновение отметили 12 женщин (66,0%). У 9 женщин (49,5%) отмечено уменьшение или полное исчезновение нарушения сна ($p=0,0001$).

При оценке динамики менопаузальных симптомов на фоне приема МГТ через 12 недель терапии в подгруппе А получено статистически значимое снижение таких симптомов, как нарушение сна, возбудимость, потеря интереса ко многим вещам, раздражительность, чувство онемения и дрожь в теле, головные боли, слабость в конечностях, приливы, ночная потливость, потеря интереса к сексу. В подгруппе В, помимо выше перечисленных симптомов, был получен значимый эффект в отношении чувство напряжения, нервозность, депрессии, раздражительность приступов сердцебиения и тахикардии, усталость, , напряжение и сдавление в голове и теле, мышечные и суставные боли. При межгрупповом сравнении динамики вазомоторных симптомов были получены следующие данные: приливы жара после 12 недель терапии значимо снижение в подгруппе А в 1,6 раза и в 2 раза в подгруппе В. Ночная потливость снизилось в подгруппе А в 1,7 раза и в 2,6 раза в подгруппе В. Потеря интереса к сексу в подгруппе А в 2,1 раза и в подгруппе В в 2,75 раз. Однако при сравнении межгрупповой динамики КС по кластерам не получено

статистической разницы на фоне лечения, что можно объяснить малым размером выборки в подгруппах лечения. Стоит отметить, что терапия 17 β эстрадиолом в дозе 0,75 мг обладает более низкой эффективностью в снижении ночной потливости по сравнению с 17 β эстрадиолом в дозе 1,5 мг применения ($p < 0,047$).

Причинно-следственную связь между выраженностью климактерического синдрома и нарушением сна трудно установить, поскольку существует двусторонняя связь между оцениваемым самим человеком качеством сна и вазомоторными симптомами, заключающаяся в том, что плохое качество сна является одновременно следствием вазомоторных симптомов, а также их причиной в случае, если вазомоторные симптомы беспокоят пациентов. Некоторое понимание того, почему гормональная терапия может влиять на сон через иные механизмы, нежели снижение выраженности вазомоторных симптомов, обеспечивается субанализом взаимосвязи между облегчением вазомоторных симптомов и ночными пробуждениями у женщин, сообщавших об умеренных/тяжелых вазомоторных симптомах в начале исследования. У этих женщин, в отличие от остальных участниц исследования, связь между изменением тяжести симптомов и изменением показателей балльной оценки субъективных характеристик сна была ослаблена и уже не значима после коррекции лечения. Эти результаты свидетельствуют о том, что у женщин с умеренными или тяжелыми симптомами, в отличие от женщин без симптомов или со слабо выраженными симптомами, благоприятные эффекты гормональной терапии на сон объясняются облегчением вазомоторных симптомов. В нашей работе продолжительность сна и его качество улучшались на фоне приема гормональной терапии. После 12 недельного курса МГТ жалобы на нарушения сна сохранились в подгруппе В у 3 (16,5%) женщин в связи с чем пациентки были направлены на консультацию и дообследования к сомнологу. В подгруппе А жалобы на нарушения сна сохранились у 5 (22,5%) женщин в связи с чем пациенткам была увеличена доза эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля с 0,75 мг до 1,5 мг. Это различие может быть объяснено тем, что возможно доза эстрадиола в составе МГТ напрямую влияет

не только на вазомоторные симптомы, но и на определенные параметры сна у женщин в постменопаузе.

В нашем исследовании мы получили данные о содержании орексина-А в сыворотке крови. У женщин группы I с нарушениями сна показатели орексина-А значения значимо не отличался от показателей женщин репродуктивного возраста ($p=0.36$) и в 2,2 раза превышал значения пациенток II группы с отсутствием нарушения сна ($p=0.0001$). В ходе дальнейшего исследования на фоне МГТ получено снижение показателей орексина А в 2,1 раза в подгруппе А с $536,88 \pm 27,5$ пг/мл до $247,0 \pm 24,0$ пг/мл ($p=0,0001$) в в подгруппе В в 1,4 раза $438,44 \pm 34,5$ пг/мл $308,77 \pm 31,5$ пг/мл ($p=0,008$).

В ходе исследования мы определили относительный риск (ОР) нарушения сна в зависимости от уровня орексина-А у женщин в постменопаузе, составивший 4,1 (95% ДИ=2,0; 8,3), чувствительность 0,8 специфичность 1,0 а также нижний пороговый уровень орексина-А, который составил более 300 пг /мл.

Противоречивые данные были опубликованы в исследовании El-Sedeek и др. (2010) [38] 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 заключается в поддержании состояния бодрствования [39]. Кроме того, у лиц с плохим качеством сна были продемонстрированы более высокие концентрации орексина-А в цереброспинальной жидкости [37].

Назначение менопаузальной гормональной терапии женщинам в постменопаузе способствовало значимому снижению уровня орексина [40].

Критическое падение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе приводит к гиперактивации орексиново-нейропептидной системы гипоталамуса, стимулируя возникновение таких симптомов как бессонница, тревога и тяжелые

приливы [41]. Представляется важным дальнейшее изучение роли нейропептидной орексиновой системы в патогенезе приливов жара и нарушения сна у женщин в постменопаузе. В настоящее время создан лекарственный препарат - селективный антагонист орексиновых рецепторов для лечения бессонницы. Учитывая фармакологические особенности препарата, можно предположить перспективу его использования у женщин в пери- и постменопаузе с вазомоторными симптомами и нарушениями сна.

У женщин группы I с нарушениями сна показатели 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 Группе I и II были достоверно выше в сравнении с контролем ($p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,003$). Значимое повышение уровней НКВ в сыворотке крови у женщин в постменопаузе в сравнении с женщинами репродуктивного возраста могут свидетельствовать о взаимосвязи этих состояний с изменениями в деятельности основных регуляторных нейропептидных систем головного мозга (KNDу нейронов), а также подтверждает повышение их активности в ответ на снижение уровня эстрогенов.

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

Анализ динамики НКВ на фоне проведенной терапии МГТ через 12 недель лечения показал почти 2х- кратное снижение уровня нейрокинина В. В подгруппе А, МГТ не оказывала значимого влияния на уровень нейрокинина В (244,9±73,89 пг/мл до 132,36±51,12 пг/мл) ($p=0,21$), в сравнении с подгруппой В (264,2±47,41 пг/мл до 110,0±19,59 пг/мл) (0,0047). МГТ в дозе 1.5 мг эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в сочетании с микронизированным прогестероном (100 мг вагинально) оказывала значимое влияние на уровень нейрокинина В, что указывает на прямой дозозависимый эффект препаратов половых гормонов на активность KND- нейронов.

Повышение уровня НКВ в сыворотке крови у женщин в постменопаузе в сравнении с контролем репродуктивного возраста, возможно, объясняется активацией гипоталамических KNDy-нейронов. Увеличение уровня НКВ у пациенток с наличием климактерических симптомов в сравнении с бессимптомными женщинами, а также его снижение на фоне МГТ подтверждают гипотезу о важной роли НКВ в патогенезе вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в постменопаузе.

Мы не встретили в литературе данных о влиянии МГТ на уровень нейрокина В. Можно предположить, что повышение содержания нейрокина В в сыворотке крови может быть ассоциировано с возникновением и тяжелым течением климактерического синдрома. Вазомоторные симптомы и нарушения сна тяжелой степени были выявлены у пациенток с высоким содержанием нейрокина В > 100 пг/мл.

В настоящее время мы не нашли публикаций, изучавших уровень нейрокина В у женщин. В исследовании, проведенном в августе 2018 года Prague J.K., Roberts R.E. [91] и соавторами, была доказана взаимосвязь между НКВ и генезом менопаузальных приливов, что было продемонстрировано при внутривенном введении НКВ молодым, здоровым женщинам, у которых в ответ на введение возникали приливы, напоминающие таковые у менопаузальных женщин. В этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании участвовали 10 здоровых женщин – добровольцев, которым в течение 30 минут в/в инфузионно попеременно вводили НКВ. В исследовании проводили сравнительную оценку частоты сердечных сокращений, артериального давления, потоотделения и температуры кожи в группах НКВ и контроля. Восемь из десяти участниц испытывали приливы во время инфузии НКВ. При этом в контрольной группе приливов жара не было отмечено. При объективном инструментальном контроле эпизоды приливов сопровождались статистически значимым повышением частоты сердечных сокращений и температуры кожи. Результаты, полученные в данном исследовании, убедительно доказывают, что введение НКВ вызывает приливы

жара у женщин, что свидетельствует о возможной ключевой триггерной роли нейрокинина-В в патогенезе климактерических симптомов.

Известно, что группа тахикининовых рецепторов включает в себя, в том числе, рецепторы к НКВ-3. Результаты данного исследования подтверждают гипотезу, что именно генетические варианты TACR3, связаны с риском возникновения приливов. В апреле 2017 года, в журнале Lancet в котором, были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования 2 фазы по изучению антагониста NK3R (препарат MLE4901) в терапии приливов жара у женщин в постменопаузе [92]. В исследовании приняли участие 37 женщин в возрасте от 40 до 62 лет, у которых менструации отсутствовали не менее 12 месяцев и отмечались приливы умеренной и тяжелой степени. Пациентки получали в течение 4 недель перорально препарат MLE4901 в дозе 40 мг дважды в день или плацебо в том же режиме, за которым следовал 2-недельный «отмывочный период», после чего они переключались на препарат MLE4901 или плацебо в течение 4 недель. По результатам исследования было получено субъективное снижение количества приливов на 45 % ($p < 0,0001$) на фоне лечения препаратом MLE4901 в сравнении с плацебо, что было дополнительно подтверждено инструментальной объективизацией с использованием монитора кожной проводимости и температуры.

В нашем исследовании исходно уровень kiss-1 в сыворотке крови у женщин в группе I был сопоставим с показателями группы II ($p_1 = 0,6$). Однако, было выявлено, что уровень kiss-1 в группах I и II значительно превышал значения группы контроля $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,001$, что согласуется с публикациями Ubuka T и соавторов. 2007 г.

Через 12 недель лечения в обеих подгруппах уровень kiss-1 значительно снизился, независимо от дозы эстрогенового компонента. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении в 1,7 раза 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 в 1,8 раза $91,44 \pm 16,48$ пг/мл до $50,43 \pm 11,37$ пг/мл.

В исследовании Peng J1 и соавторов в 2010 году [93] были представлены отличающиеся от нашего исследования результаты. У 145 женщин в постменопаузе, 35 женщин репродуктивного возраста и 30 беременных женщин в первом триместре определяли уровень kiss-1, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола (Е2) в плазме определяли с использованием иммуноферментного анализа. Результаты показали, что уровень kiss-1 в плазме крови у женщин в постменопаузе был выше, чем у женщин репродуктивного возраста ($5,25 \pm 0,36$, $4,48 \pm 0,34$ пмоль / л), но между этими двумя группами не было обнаружено существенной разницы ($p = 0,179$). На основании полученных результатов авторы предположили, что kiss-1 осуществляет свое действие, прежде всего в центральной нервной системе, а не на периферии, и не может в настоящее время быть рекомендован для использования в качестве клинического маркера менопаузы.

В кокрейновском систематическом обзоре 24 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) был выявлен четкий благоприятный эффект МГТ сравнению с плацебо на основные показатели сна, вазомоторные и психоэмоциональные симптомы.

В последних рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS) подчеркивается, что МГТ – это не стандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине. МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, а также персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины. МГТ включает широкий спектр гормональных препаратов и путей введения, которые потенциально имеют различные риски и преимущества. Поэтому термин «эффект класса» вводит в заблуждение и является неуместным. Тем не менее, доказательства различий в рисках и преимуществах между различными лекарственными препаратами ограничены. Следует подбирать наименьшую эффективную дозу МГТ. У многих женщин более низкие дозы МГТ, чем те, которые использовались ранее, могут в достаточной мере уменьшать симптомы и поддерживать качество

жизни. Таким образом, представляется важным практическое использование МГТ для эффективного, быстрого снижения вазомоторных симптомов и улучшения качества сна у женщин в постменопаузе с КС в наименьшей эффективной дозе. Преимуществом трансдермального пути введения эстрогенов является, наряду с выраженным клиническим эффектом на КС, возможность минимизировать ряд нежелательных эффектов МГТ, таких как: минимальное влияние на литогенность желчи, отсутствие повышения риска венозных тромбозов и.т.д. [19].

На фоне лечения в обеих подгруппах получено значимое улучшение общего качества сна, что, возможно, было связано с облегчением вазомоторных симптомов, а также зависело от дозы эстрогенового компонента в составе МГТ. При изучении параметров сна были зарегистрированы повышение удовлетворенности сном и увеличение его продолжительности при использовании трансдермальной гормональной терапии эстрадиолом в сочетании с вагинальным прогестероном в обеих подгруппах. Также в обеих подгруппах женщин, сообщавших в начале исследования об умеренных или тяжелых вазомоторных симптомах, их облегчение коррелировало с увеличением длительности сна. Через 12 недель лечения выявлено значительное ($p < 0.009$) улучшение качества сна у пациенток в подгруппе В на фоне применения эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в дозе 1,5 мг по сравнению с женщинами подгруппы А, получавшими эстрадиол гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в дозе 0,75 мг. Достоверное снижение вазомоторных симптомов и расстройств сна на фоне МГТ в очередной раз доказывает важную роль эстрогенов в патогенезе климактерических расстройств и доз зависимый эффект эстрадиола на качество сна.

Эти данные свидетельствуют о том, что перед выбором тактики лечения нарушения сна необходимо изучить в полном объеме все факторы, способные повлиять на его качество, в частности, наличие или отсутствие у пациентки вазомоторных симптомов. Поскольку нарушение сна является частой жалобой у

женщин в постменопаузе с наличием климактерических симптомов, возможно, первым этапом коррекции нарушения сна можно рассматривать назначение МГТ.

Важно отметить, что в нашем исследовании впервые изучался сывороточный уровень гипоталамических нейропептидов: нейрокинина В, kiss-1, орексина-А в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с КС и изучалась их динамика на фоне МГТ. Это позволило уточнить роль данных нейропептидов в патогенетических механизмах развития вазомоторных симптомов и нарушения сна на фоне дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе. Выявлена значимая роль нейрокинина В как возможного ключевого фактора в механизмах нарушения терморегуляции и контроля сна у женщин с климактерическим синдромом.

Дальнейшее исследования роли орексиновых нейропептидов в генезе климактерического синдрома и нарушения сна у женщин в постменопаузе, возможно, позволят разработать новые диагностические и лечебные подходы к ведению этой группы женщин. Результаты проведенной работы подтверждают данные более ранних исследований о возможном благоприятном регулирующем влиянии МГТ на улучшения качества сна и вазомоторных симптомов. В 2015 году FDA зарегистрировал селективный антагонист орексиновых рецепторов для лечения нарушения сна. Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что данный препарат, может стать перспективной альтернативой лечения нарушения сна у женщин с КС в постменопаузе.

Полученные результаты исследования дают основание предположить, что в первую очередь активация KND нейронов в постменопаузе ведет к повышению продукции нейрокинина-В нарушение не только процессов терморегуляции, но и контроля сна у женщин в постменопаузе. Дозозависимое снижение уровня НКВ на фоне МГТ подтверждает регулирующее действие гормональной терапии на высшие регуляторные нейропептидные системы ЦНС, что проявляется клинически облегчением вазомоторных симптомов и улучшением качества сна.

Возможно, именно нейрокинин В ответственен за возникновение приливов жара, ночной потливости и нарушения сна у женщин в постменопаузе.

Подтверждением этой гипотезы является недавно полученные предварительные результаты по изучению селективных антагонистов НКВ-3 для лечения приливов жара и нарушения сна у женщин в постменопаузе, где была показана их высокая эффективность в коррекции КС у данной категории пациенток. При условии достаточной безопасности они могут рассматриваться в перспективе в качестве таргетной негормональной терапии КС и нарушения сна у женщин в постменопаузе.

Результаты исследования выявили важную роль гипоталамических нейропептидных систем в нарушении терморегуляции и сна у женщин в постменопаузе. Активация KND-нейронов, орексиновой нейропептидной системы, по-видимому играет важную роль в патогенезе вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в постменопаузе. Учитывая выявленную взаимосвязь между степенью тяжести вазомоторных симптомов и нарушения сна с показателями изученных нейропептидов (орексина А, kiss-1, нейрокинина В), а также и их значимое дозозависимое снижение на фоне МГТ, назначение МГТ можно рассматривать в качестве первого этапа лечения нарушения сна у женщин в постменопаузе. На основании полученных результатов нами был предложен алгоритм ведения женщин в постменопаузе с нарушением сна и вазомоторными симптомами. Первым этапом пациенткам в постменопаузе КС и нарушением сна, при отсутствии противопоказаний может быть рекомендована низкодозированная терапия (эстрадиола гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля дозе 0,75 мг в течение 12 недель). В случае недостаточного эффекта низкодозированной МГТ на вазомоторные симптомы и основные характеристики сна, доза эстрадиола в составе трансдермальной МГТ может быть повышена до 1,5 мг в сутки. При отсутствии или недостаточном эффекте лечения в течение 12 недель, целесообразно назначение консультации сомнолога для коррекции нарушения сна.

В нашей работе были получены данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи повышенных уровней орексина-А и нарушения сна у женщин в постменопаузе с вазомоторными симптомами. Исходя из полученных в проведенном исследовании данных, изучение роли нейропептидов в патогенезе вазомоторных симптомов и нарушения сна у женщин в постменопаузе, создание лекарственных препаратов для таргетной негормональной терапии являются перспективными и актуальными направлениями для науки и клинической практики. Это позволит в будущем индивидуализировать и оптимизировать лечение нарушения сна и вазомоторных симптомов что, однако, требует проведения дополнительных углубленных исследований. В настоящее время в РФ зарегистрирован селективный антагонист орексиновых рецепторов суворексант для лечения нарушения сна. Возможно, он может стать эффективной альтернативой для коррекции нарушения сна у женщин в постменопаузе с вазомоторными симптомами. Возможность более точно прогнозировать результаты с более высокой выборкой пациентов и лечения у женщин в постменопаузе с КС представляет собой значительный интерес, как с научной, так и с практической точек зрения. В проведенном исследовании выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем НКВ у женщин с КС. Учитывая дозозависимый эффект МГТ на показатели НКВ, можно предположить регулирующий эффект эстрадиола в составе МГТ на функциональное состояние гипоталамических KND нейронов, что подтверждает патогенетическую основу применения МГТ для коррекции вазомоторных симптомов. Полученный благоприятный дозозависимый эффект МГТ на качество сна, может быть обусловлен как облегчением вазомоторных симптомов, так и самостоятельно положительным действием эстрогенов на нейропептидные системы участвующие в регуляции сна. Эта гипотеза нашла подтверждение в результатах исследований 3-ей фазы изучения влияния антагониста NK3- рецепторов на вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе. Интересным представляется факт, что в данном исследовании помимо благоприятного влияния на вазомоторные симптомы, было получено

существенное улучшение основных характеристик сна у женщин в постменопаузе [91, 98]. Наличие в арсенале современного врача различных негормональных методов лечения вазомоторных симптомов расширяет его возможности для оказания помощи с использованием таргетной негормональной терапии женщинам, которым МГТ противопоказана или они по каким-то причинам отказываются от такого лечения. Полученные в исследовании данные о показателях ключевых нейропептидов, участвующих в контроле терморегуляции и сна, будут полезны для индивидуализации терапии КС и нарушением сна у женщин в постменопаузе.

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 ≥ 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 нейрокинина-В.
3. При повышении уровня орексина-А в сыворотке крови > 300 пг/мл, нейрокинина-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 СОКРАЩЕНИЙ

АД- артериальное давление

ВМС- вазомоторные симптомы

ВМС1- внутриматочная спираль

ГНИГ - гонадотропинингибирующий гормон

ГСПГ - глобулин связывающий половой гормон

ДГТ - дигидротестостерон

ДИ - доверительный индекс

ЖКТ - желудочно- кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КА - коэффициент атерогенности

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

ОНП - одно-нуклеотидных полиморфизмов

ОНСГ - орексиново-нейропептидная система гипоталамуса

ОР - Относительный риск

ОШ - относительный шанс

РКИ - рандомизированное клиническое исследование

СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина

СИОЗСИ - селективный ингибитор обратного захвата серотонина -
норадреналина

ТГ- триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ- фолликулостимулирующий гормон

ХС ЛПВП- холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП- холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС- общий холестерин

Е2- эстрадол

FDA (Food and Drug Administration) - Управление по санитарному надзору

IMS (International Menopause Society) - Международное общество по менопаузе

Kiss 1 - кисспептин

KNDy - кисспептин,нейрокинин В, динорфин

NKB – нейрокинин В

STRAW (Stages of reproductive aging workshop) – стадии репродуктивного старения

TACR-3 - тахикининовые рецепторы 3

WHI(Woman'sHealthInitiative)-Ассоциация женского здоровья качеством пищевых продуктов и медикаментов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation / Avis N.E., Colvin A., Bromberger J.T. [et al.]// *Menopause*. – 2009. – Vol. 16. – P. 860–869.
2. Epperson C.N., Sammel M.D., Freeman E.W. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2013. – Vol. 98. – P. 3829–3838.
3. Weber M.T., Maki P.M., McDermott M.P. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis// *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*– 2014. – Vol. 142. – P. 90–98
4. Mitchell E.S., Woods N.F. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause // *Climacteric*. – 2011. – Vol. 14. – P. 252-261.
5. Whiteley J., Wagner A., Kopenhafer L., Dibonaventura M. The impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use and productivity // *Menopause*. –2013. – Vol. 20. – P. 518.
6. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM1, Thurston RC, Karvonen-Gutierrez C, Waetjen LE, Matthews K. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN Menopause. 2019 Oct;26(10):1213-1227. doi: 10.1097/GME.0000000000001424.
7. Polo-Kantola P. Sleep disturbances at the menopause // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81. – P. 109.
8. Shaver J.L., Woods N.F. Sleep and menopause: a narrative review. // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22. – P. 899-915.
9. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition/ Pien G.W., Sammel M.D., Freeman E.W., et al. // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31. – P. 991.

10. Smith RL, Flaws JA, Gallicchio L. Maturitas.« Does quitting smoking decrease the risk of midlife hot flashes? A longitudinal analysis. 2015 Sep;82(1):123-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.029. Epub 2015 Jun 22.
11. Sun D., Shao H., Li C., et al. Sleep disturbance and correlates in menopausal women in Shanghai // J. Psychosom. Res. – 2014. – Vol. 76. – P. 237.
12. Lampio L., Polo-Kantola P., Polo O., et al. Sleep in midlife women// Menopause. – 2014. – Vol. 21. – P. 1217.
13. Gomez-Santos C., Saura C.B., Lucas J.A.R., et al. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations // Menopause. – 2016. – Vol. 23. – P. 682.
14. Tom S.E., Kuh D., Guralnik J.M., et al. Self-reported sleep difficulty during the menopausal transition: results from a prospective cohort study // Menopause. – 2010. – Vol. 17. – P. 1128.
15. Kravitz H., Zhao X., Bromberger J., et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi- ethnic community sample of women // Sleep. - 2008. – Vol. 31. – P. 979-990.
16. Hachul H., Frange C., Bezerra A.G., et.al. The effect of menopause on objective sleep parameters: data from an epidemiologic study in Sao Paulo, Brazil // Maturitas. – 2015. – Vol. 80. – P. 170-178.
17. Kravitz H.M., Ganz P.A., Bromberger J., et.al. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal symptoms// Menopause. – 2003. – Vol. 10. – P. 19-28.
18. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации / Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. [и др.] Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. ObstetGynecol. 2014;123:202-216
19. Tom S.E., Mishra G.D. A life course approach to reproductive aging // Current Topics in Menopause/ Ed.V.Dvornyk. - Bentham Science publishers Ltd.,2013. - P.3-19.

20. Woods, N.F., Mitchell, E.S. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives// *Am. J. Med.* -2005. – Vol. 118. – P. 14–24.
21. Gartoulla P., Islam M.R., Bell R.J., Davis S.R. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review // *Climacteric.* - 2014. - Vol.17. - P.529-539
22. Mishra G.D., Dobson A.J. Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study // *Menopause.* - 2012. Vol.19.p.549-555
23. Politi, M. C., Schleinitz, M. D. & Col, N. F. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 23, 1507–1513 (2008)]
24. Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Liu, Z. & Gracia, C. R. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet. Gynecol.* 117, 1095–1104 (2011)
25. Zeleke, B. M., Bell, R. J., Billah, B. & Davis, S. R. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil. Steril.* 105, 149–155 (2016).
26. Kravitz, H. M. et al. An actigraphy study of sleep and pain in midlife women: the study of women's health across the nation sleep study. *Menopause* 22,710–718 (2015)
27. Freedman, R. R. & Roehrs, T. A. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 13, 576–583 (2006)
28. Avis N. E. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern. Med.* 175, 531–539 (2015)
29. Helliövaara-Peippo S., Hurskainen R., Teperi J. et al. Quality of life and costs of levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of menorrhagia: a 10-year randomized controlled trial// *Am.J.Obstet. Gynecol.*2013.Vol.209, N6. P.535

30. Bhathena R.K., Guillebaud J. Contraception for the older woman an update//Climacteric.2006.Vol.9.P.264-276
31. Moe KE. Hot flashes and sleep in women Sleep Med Rev 2004;8;487-497
32. Zervas I.M., Lambrinoudaki I., Spyropoulju A.C. et.al. Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia// Menopause. 2009.Vol.16.P.837-842
33. Federici LM, Caliman IF, Molosh AI. Hypothalamic orexin's role in exacerbated cutaneous vasodilation responses to an anxiogenic stimulus in a surgical menopause model. Psychoneuroendocrinology 2016 Mar;65:127-37
34. Kousaku Ohno and Takeshi Sakurai, Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness. Frontiers in Neuroendocrinology, T. 29, № 1, янв. 2008, С. 70—87
35. Thomas Chacko Thannickal, A decade of hypocretin/orexin: Accomplishments in sleep medicine, Sleep Medicine Reviews, T. 13, № 1, фев. 2009, С. 5—8
36. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat Rev Neurosci. 2007;8:171–181.
37. El-Sedeek MSh1, Korish AA, Deef MM. Plasma orexin-A levels in postmenopausal women: possible interaction with estrogen and correlation with cardiovascular risk status. 2010 Mar;117(4):488-92.
38. Allen RP1, Mignot E, Ripley B, Nishino S, Earley CJ. Increased CSF hypocretin-1 (orexin-A) in restless legs syndrome. Neurology.2002 Aug 27;59(4):639-41.
39. Lauren M. Federicia,b,c, Izabela Facco Calimana,b, Andrei I. Moloshb,d, Stephanie D. Fitzg, William A. Truittab, Pascal Bonaventuree, Janet S. Carpenterf, Anantha Shekharb,d, and Philip L. Johnsona,b,*Hypothalamic orexin's role in exacerbated cutaneous vasodilation responses to an anxiogenic stimulus in a surgical menopause model // j.psyneuen 2016 March ; 65: 127–137.

40. Johnson PL1, Truitt W, Fitz SD, Minick PE, Dietrich A, Sanghani S, Träskman-Bendz L, Goddard AW, Brundin L, Shekhar A A key role for orexin in panic anxiety. *Nat Med.* 2010 Jan;16(1):111-5.
41. Freedman, R. R. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am. J. Med.* 118, 124–130 (2005).
42. Rossmanith, W. G. & Ruebberdt, W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol. Endocrinol.* 25, 303–314 (2009).
43. Boulant, J. A. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin. Infect. Dis.* 31, S157–S161 (2000).
44. Hale, G. E., Hitchcock, C. L., Williams, L. A., Vigna, Y. M. & Prior, J. C. Cyclicity of breast tenderness and night-time vasomotor symptoms in mid-life women: information collected using the Daily Perimenopause Diary. *Climacteric* 6, 128–139 (2003)
45. Tataryn I.V., Meldrum D.R., Lu K.H., Fruraar A.M., Judd H.L. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 49(1): 152-4
46. Caraty A., Martin G.B., Montgomery G.A. New method for studying pituitary responsiveness in vivo using pulses of LH-RH analogue in ewes passively immunized against native LH-RH. *Reprod. Nutr. Dev.* 1984; 24(4): 439-48.
47. Clarke I.J., Cummins J.T. GnRH pulse frequency determines LH pulse amplitude by altering the amount of releasable LH in the pituitary glands of ewes. *J. Reprod. Fertil.* 1985; 73(2): 425-31
48. Gambone J., Meldrum D.R., Laufer L., Chang R.J., Lu J.K., Judd H.L. Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59(6): 1097-102.
49. Xinhuai Liu X., Herbison A.E. Kisspeptin regulation of neuronal activity throughout the central nervous system. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2016; 31(2): 193-205.

50. Hrabovszky E. Neuroanatomy of the human hypothalamic kisspeptin system. *Neuroendocrinology*. 2014; 99(1): 33-48
51. Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C., Millar R.P., Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol. Rev.* 2012; 92(3): 1235-316
52. Rance N.E., McMullen N.T., Smialek J.E., Price D.L., Young W.S. III. Postmenopausal hypertrophy of neurons expressing the estrogen receptor gene in the human hypothalamus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71(1): 79-85
53. Rance N.E., Dacks A.P., Mittelman-Smith M.A., Romanovsky A., Krajewsky- Hall S.A. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front. Neuroendocrinol.* 2013; 34(3): 211-27.
54. Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L., Rance N.E. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(7): 2744-50.
55. Jayasena C.N., Comminos A.N., Stefanopoulou E., Buckley A., Narayanaswamy S., Izzi-Engbeaya C. et al. Administration induces hot flushes in women. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8466.
56. Wakabayashi Y., Nakada T., Murata K., Ohkura S., Mogi K., Navarro V.M. et al. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J. Neurosci.* 2010; 30(8): 3124-32.
57. Navarro V.M., Castellano J.M., McConkey S.M., Pineda R., Ruiz-Pino F., Pinilla L. et al. Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300(1): E202-10. 15.

58. Navarro V.M. Interactions between kisspeptins and neurokinin B. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784: 325-47.
59. Goodman R.L., Maltby M.J., Millar R.P., Hileman S.M., Nestor C.C., Whited B. et al. Evidence that dopamine acts via kisspeptin to hold GnRH pulse frequency in check in anestrous ewes. *Endocrinology.* 2012; 153(12): 5918-27
60. Mostari P., Ieda N., Deura C., Minabe S., Yamada S., Uenoyama Y. et al. Dynorphin-kappa opioid receptor signaling partly mediates estrogen negative feedback effect on LH pulses in female rats. *J. Reprod. Dev.* 2013; 59(3): 266-72.
61. Nakahara T., Uenoyama Y., Iwase A., Oishi S., Nakamura S., Minabe S. et al. Chronic peripheral administration of kappa-opioid receptor antagonist advances puberty onset associated with acceleration of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. *J. Reprod. Dev.* 2013; 59(5): 479-84.
62. Mittelman-Smith M., Williams H., Krajewski-Hall S.J., McMullen N.T., Rance N.E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(48): 19846-51
63. Rometo A.M., Rance N.E. Changes in prodynorphin gene expression and neuronal morphology in the hypothalamus of postmenopausal women. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20(12): 1376-81.
64. Wahab F., Shahab M., Behr R. The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction. *J. Endocrinol.* 2015; 225(2): R49-66.21
65. Kazuyoshi T., Bentley G.E., Ubuka T. The general and comparative biology of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). *Gen. Comp. Endocrinol.* 2007;153(1-3): 365-70
66. Land B.B., Bruchas M.R., Lemos J.C., Xu M., Melief E.J., Chavkin C. The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin kappaopioid system. *J. Neurosci.* 2008;28(2): 407-14.
67. Oakley A.E., Steiner R.A., Chavkin C. Kappa agonists as a novel therapy for menopausal hot flash // *Menopause.* - 2015. – Vol. 22 (12). – P. 1328-1334.

68. Crandall CJ, Manson JE, Hohensee C, Horvath S, Wactawski-Wende J, LeBlanc ES, Vitolins MZ, Nassir R, Sinsheimer JS. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause*. 2017 Mar;24(3):252-261. doi: 10.1097/GME.0000000000000763.

69. LeBlanc E.S. et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause*. 2017; 24(3): 252-61

70. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста Клинические рекомендации // Климактерий №4/2016. – Стр 8-31

71. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.

72. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации / В.П. Сметник [и др.]. – М., 2016.

73. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline Menopause. 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>

74. Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A., Lumsden M.A., Murad M.H., Pinkerton J.V., Santen R.J. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 3975-4011.

75. Baber R.J., Panay N., Fenton A., the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2):109-50

76. Sternfeld B1, Wang H, Quesenberry CP Jr, Abrams B et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings

from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2004 Nov 1;160(9):912-22.

77. Guthrie JR1, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric.* 1999 Sep;2(3):205-11

78. Guthrie JR1, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric.* 1999 Sep;2(3):205-11. 3 Wing RR1, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med.* 1991 Jan;151(1):97-102.

79. Jacoby E1, Goldstein J, López A, Núñez E, López T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prev Med.* 2003 Nov;37(5):396-405.

80. Herring WJ, Roth T, Krystal AD, Michelson D. Orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia and potential treatment of other neuropsychiatric indications. *J Sleep Res.* 2019 Apr;28(2):e12782. doi: 10.1111/jsr.12782. Epub 2018 Oct 18. Review.

81. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин-Л.: Медицина, 1973. - 144 с.

82. Smith RL, Flaws JA, Gallicchio L. Maturitas.« Does quitting smoking decrease the risk of midlife hot flashes? A longitudinal analysis. 2015 Sep;82(1):123-7.

83. V.M.Miller et.aI., Whats in a name: are menopausal « hot flashes» a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause*, Vol.25,No.6,2018

84. Shifren JL1, Davis SR. Androgens in postmenopausal women: a review. *Menopause.* 2017 Aug;24(8):970-979.

85. Rohr U.D. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health // *Maturitas.* 2002. Vol. 41. №1. P. 25-46.

86. Протокол исследования больных с нарушениями сна.
<http://www.sleepmed.ru> / Protocol for patients with sleep disorders.
<http://www.sleepmed.ru> [Russian]

87. Joffe, H. Et al. Independent contributions of nocturnal hot flashes and sleep disturbance to depression in estrogen-deprived women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 3847–3855 (2016)

88. Patrizia Monteleone, Giulia Mascagni, Andrea Giannini, Andrea R. Genazzani and Tommaso Simoncini Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Savi 10, Pisa 56126, Italy. doi:10.1038/nrendo.2017.180 Published online 2 Feb 2018

89. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при климактерическом синдроме Н. П. Лапочкина, доктор медицинских наук, А. В. Маташева, Е. А. Крупенина *Т. 20, № 4, 2015 Вестник Ивановской медицинской академии]*

90. Prague JK1, Roberts RE1, Comminos AN1, Clarke S1, Jayasena CN1, Mohideen P2, Lin VH2, Stern TP3, Panay N4,5, Hunter MS6, Webber LC7, Dhillon WS1. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause.* 2018 Aug;25(8):862-869.

91. Neurokinin 3 Receptor Antagonism Reveals Roles for Neurokinin B in the Regulation of Gonadotropin Secretion and Hot Flashes in Postmenopausal Women. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, Millar RP, Anderson RA. *Neuroendocrinology.* 2018;106(2):148-157.

92. Plasma levels of kisspeptins in postmenopausal Chinese women do not show substantial elevation. Peng J1, Xu H, Yang B, Hu J, Zhang B P, Zou L, Kuang H B. *Peptides.* 2010 Dec;31(12):2255-8.

93. Вейн А.М., Елигуашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Диагностика расстройств дыхания во сне. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика и лечение. - М.: Эйдос Медиа, 2002.- Гл.8. - С.127-138.

94. Androgen levels in adult females: change with age, menopause, and oophorectomy Davison S.L., Bell R. Donath S. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 90, №7. - P. 3847-3853.
95. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. - М.: МИА, 2001.
96. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации [Electronic resource] // URL: http://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk@mail.ru/2017/11/02/Менопауза_и_КС_у_женщин_dhJQ8WW.pdf
97. Юренева С.В., Эбзиева З.Х. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 115-20.
98. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition / Hale G.E. [et al.] // Menopause. - 2009. - Vol. 16. - P. 50-59.
99. Юренева, С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. - 2014. - №3. - С. 21-27.
100. Юренева, С.В. Климактерический синдром / С.В. Юренева, А.В. Дубровина // Medica mente. - 2015. - №1. - С. 26-34.
101. Юренева, С.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, О.В. Якушевская // Гинекология. - 2016. - Т.18, №1. - С. 24-29.
102. Юренева, С.В. Менопаузальная гормональная терапия и риск ишемической болезни сердца / С.В. Юренева, Л.М. Ильина // Акушерство и гинекология. - 2017. - №3. - С. 42-49.
103. Юренева, С.В. Приливы: влияние на качество жизни и здоровье женщин. Новые подходы к терапии / С.В. Юренева // Дни МГТ в России абстракты выступлений. - Ярославль, 2017. - С. 27.

104. Прилепская, В.Н. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома / В.Н. Прилепская, И.К. Богатова, В.Е. Радзинский // Гинекология. – 2016. – №1. – С. 7-12

105. Касян В.Н., Адамян Л.В. Гонадотропин-ингибирующий гормон — ключевое звено регуляции репродуктивной системы у женщин: функции и механизм действия, регуляция биосинтеза, клинические перспективы (обзор литературы)// Проблемы репродукции, 1, 2017 С-115-121

106. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. Зайдиева Я.З. Российский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 107

107. Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: Клинико-статистическое исследование. Костромина А.А., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Союнов М.А., Рябова В.А. Доктор. Ру. 2017. № 9 (138). С. 12-16

108. Эффективность применения менопаузальной гормональной терапии у женщин с естественной менопаузой. Фокус на генитоуринарный синдром Коваль М.В., Обоскалова Т.А. Уральский медицинский журнал. 2016. № 5 (138). С. 71-75.

Приложение

Алгоритм дифференцированного ведения женщин в постменопаузе

