

На правах рукописи

Котикова Наталья Петровна

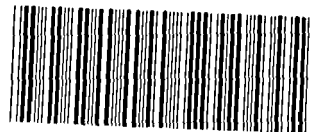
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ВАЗОМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ
В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

05 ИЮЛ 2017

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2017



006657831

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета МИ РУДН, доктор медицинских наук

Георгий Феликсович Тотчисв

Официальные оппоненты:

Руководитель отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ, доктор медицинских наук, профессор

Янсият Зайдилаевна Зайдиева

Руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», доктор медицинских наук, профессор

Лариса Викторовна Сутурнина

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1).

Защита диссертации состоится ____ ____ 2017 года в ____ ч. по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru/> 26 апреля 2017 г.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук

Марина Георгиевна Лебедева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В течение последних ста лет, в том числе за счет повышения качества медицинского обслуживания, увеличилась продолжительность жизни женского населения. В экономически развитых странах средняя продолжительность жизни женщин возросла с 50 до 81,7 лет, а численность женского населения старше 50 лет увеличилась втрое (Шабунова А. А., 2014; Барсуков В. Н. 2014; Kokot-Kierepa M. et al., 2012; Arounassalame B., 2013). Похожие тенденции отмечаются и в России, на фоне увеличения общей продолжительности жизни населения (Сухих Г.Т., Адамян Л.В., 2012). Неудивительно, что одновременно с этим растет контингент женщин пременопаузального и перименопаузального возраста. Так, в последние годы в России удельный вес женщин в переходном периоде составляет 41% (около 39 млн), а к 2030 г. доля населения в возрасте 65 лет и более возрастет до 18-19,4% (Гонтмахер Е.Ш., 2012).

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что улучшение качества жизни женщин зрелого возраста остается актуальной медико-социальной проблемой современной гинекологии и занимает приоритетное положение в деятельности структур здравоохранения и социальной защиты. По мнению ряда авторов, перспективным направлением ее решения является своевременная диагностика и профилактика тяжелых проявлений климактерического синдрома (Савельева Г.М. и соавт., 2013; Степанян Л. В. и соавт., 2014; Романенко Н. М., 2015; von Studnitz F.S. et al., 2013; Fichera M. et al., 2013).

Степень разработанности темы. Важным аспектом, позволяющим своевременно выявить и скорректировать имеющиеся нарушения, является оценка уровней половых и гонадотропных гормонов до и в процессе менопаузального перехода. Исследования отечественных и зарубежных авторов

свидетельствуют о наличии значительных изменений уровней этих гормонов в зависимости от возраста женщины (Фаталиева К. З., 2011; Никонов С. А., 2012; Anderson R. A., 2012; Tehrani F.R. et al., 2013). Одной из основных методик оценки степени репродуктивного старения женского организма признано определение овариального резерва, предусматривающее измерение количества находящихся в яичниках фолликулов и зависящее от физиологических и патофизиологических факторов (Гасымова Д. М. и соавт., 2011; Камзаева И. К., 2011; Назаренко Т.А., 2013). Для уточнения процессов позднего репродуктивного старения и возможности определения предикторов менопаузы не вызывает сомнений актуальность определения таких показателей, как минеральная плотность костной ткани и скорость распространения пульсовой волны, определяемая в каротидно-фemorальном сегменте (Скрипникова И. А. и соавт., 2015; Алиханова Н. А. и соавт., 2016; Журавель А. С. и соавт., 2015; Ratti C. et al., 2013).

Несмотря на доступность вышеперечисленных методов диагностики, в настоящее время не существует алгоритма прогнозирования тяжести климактерических нарушений, что диктует необходимость поиска надежных маркеров с целью определения дифференцированного подхода к ведению пациенток.

На наш взгляд, изучение показателей овариального резерва (ФСГ, АМГ, ингибнн В) в совокупности с оценкой минеральной плотности костной ткани и характеристикой сосудистого русла позволило бы выделить группы риска по развитию климактерического синдрома, определить лечебную тактику и значительно улучшить качество жизни женщин пременопаузального возраста.

В связи с вышесказанным были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования: улучшить здоровье и повысить качество жизни женщин пременопаузального возраста.

Задачи исследования:

1. Исследовать функциональное состояние яичников и овариальный резерв пациенток в пременопаузальном периоде с использованием эндокринных маркеров (ФСГ, ЛГ, АМГ и ингибина В) и эхографического исследования.

2. Изучить состояние сосудистой стенки у пациенток в пременопаузе на основании данных каротидно-фemorального исследования скорости распространения пульсовой волны и оценить минеральную плотность костной ткани на основании денситометрии.

3. Оценить эффективность профилактического назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам пременопаузального возраста с высоким риском развития вазомоторных проявлений климактерического синдрома.

4. Разработать алгоритм обследования пациенток пременопаузального возраста для своевременного выявления ранних проявлений климактерического синдрома и профилактики вазомоторных нарушений.

Научная новизна. В результате настоящего исследования дополнены и расширены представления о патогенезе формирования климактерических нарушений. Предложены новые критерии оценки овариального резерва у женщин пременопаузального возраста.

Разработана научная идея, обогащающая концепцию профилактического назначения МГТ в пременопаузе. Предложена методика прогнозирования развития климактерических расстройств на основании комплексного исследования, включающего определение скорости распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте и состояния минеральной плотности костной ткани. Использование предложенного алгоритма позволяет расширить возможности и обосновать необходимость персонализированного назначения МГТ. Получены приоритетные данные об эффективности использования МГТ в

профилактике развития климактерического синдрома.

Теоретическая и практическая значимость. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. Обоснована целесообразность комплексного обследования женщины пременопаузального возраста с включением эхографического исследования яичников, сфигмометрии и денситометрии, с учетом возможного раннего назначения МГТ. Дополнены существующие представления о сроках и особенностях проявлений КС. Разработан и внедрен в практику алгоритм обследования и ведения этой категории пациенток с целью своевременного выявления ранних проявлений КС и групп риска по развитию различных осложнений КС.

Показано, что назначение МГТ с профилактической и лечебной целью позволяет улучшить качество жизни женщины пременопаузального возраста. Предложенный алгоритм обследования пациенток пременопаузального возраста включает в себя вербальные и доступные скрининговые диагностические методы, позволяющие своевременно назначать МГТ.

Методология и методы исследования. Настоящая работа выполнена в 2011-2015 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) в филиале №2 ГБУЗ «Консультативно-диагностической поликлинике №121 ДЗМ» (гл. врач – С.Л. Сафарян).

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования было обследовано 90 женщин в возрасте от 45 до 55 лет, их средний возраст составил $47,9 \pm 5,4$ лет. Для оценки наличия и степени тяжести климактерических расстройств подсчитывали модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) (Уварова Е.В., 1982).

Критериями включения пациенток в исследование явились: возраст женщины от 45 до 55 лет, отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств на придатках матки, наличие регулярного и нерегулярного менструального цикла. Критериями исключения пациенток из исследования служили: оперативные вмешательства на придатках матки, включая диатермокаутеризацию и биопсию яичников.

Все пациентки были разделены на группы в зависимости от показателей ММИ. Первую группу составили 48 пациенток с показателями ММИ $55,2 \pm 2,88$ и вазомоторными проявлениями КС; вторую группу – 42 пациентки с показателями ММИ $26,0 \pm 2,64$ и без вазомоторных проявлений КС. После обследования всем пациенткам, не имевшим противопоказаний для назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), было назначено лечение препаратом 17 β -эстрадиол+дидрогестерон (1/10) в течение 2 лет. В случае наличия вазомоторных проявлений КС женщины получали 17 β -эстрадиол+дидрогестерон (1/10) с лечебной целью (31 пациентки), при отсутствии проявлений препарат назначали для профилактики развития климактерического синдрома средней и тяжелой степени (22 пациентки).

Критериями исключения пациенток из когорты получавших терапию служили абсолютные противопоказания к назначению МГТ или отказ от лечения (всего 37 женщин, среди которых оказались: 17 пациенток с вазомоторными проявлениями КС, включенные в III группу, и 20 пациенток без вазомоторных проявлений КС, включенные в IV группу).

Все женщины были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету, гинекологической и соматической заболеваемости. Организационно-методический подход к изучению особенностей климактерического синдрома у пациенток заключался в создании определенной программы, предусматривавшей: клинико-anamnestические; лабораторные: гормональные, биохимические, инструментальные исследования, оценку качества жизни

пациенток (Рисунок 1).

Для выяснения особенностей гормональных соотношений в крови проводили определение содержания ФСГ, ЛГ, АМГ и ингибина В.

Измерение концентрации гормонов осуществляли двухстадийным твердофазным иммуноферментным методом с использованием прибора AxSYM (Abbott Laboratories, США). Ингибин В и антимюллеров гормон (АМГ) определяли методом иммуноферментного анализа на комплекте оборудования производства компании Тесап (Нидерланды). В качестве нормативных показателей использовали показатели содержания гормонов в сыворотке крови здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным ритмом менструаций и сохранной генеративной функцией.

В настоящее время единого мнения относительно нормативов значения АМГ для оценки функционального состояния яичников не существует. Авторы (Мишисева Н.Г., 2008; Назаренко Т.А., 2009; Cook C.L. et al., 2002) предлагают следующую градацию: значение АМГ 0,01-0,09 нг/мл – очень низкий уровень АМГ; значение АМГ 0,1-0,9 нг/мл – низкий уровень АМГ; значение АМГ 1,0-2,5 нг/мл – средний уровень АМГ; значение АМГ более 2,5 нг/мл – высокий уровень АМГ. Концентрацию в сыворотке крови ингибина В считали соответствующей показателям репродуктивного возраста при результатах от 10 до 273 (медиана – 75) Пг/мл. Гормональными критериями низкого уровня функциональной активности яичников считали: уровень ФСГ на 2-3 день цикла более 10 МЕ/л; уровень ингибина В < 40пг/мл; уровень АМГ <1,0 нг/мл (Абляева Э.Ш., 2015).

Основными критериями снижения овариального резерва принято считать повышение уровня ФСГ более 10 МЕ/л и снижения ингибина В менее 40 пг/мл, АМГ менее 1,0 нг/мл, объемом яичников менее 10 см³, число антральных фолликулов менее 10 в каждом яичнике (Мапухин И.Б., Тумилович, Л.Г., Геворкян М.А. 2006; Мишисева Н.Г., 2008).

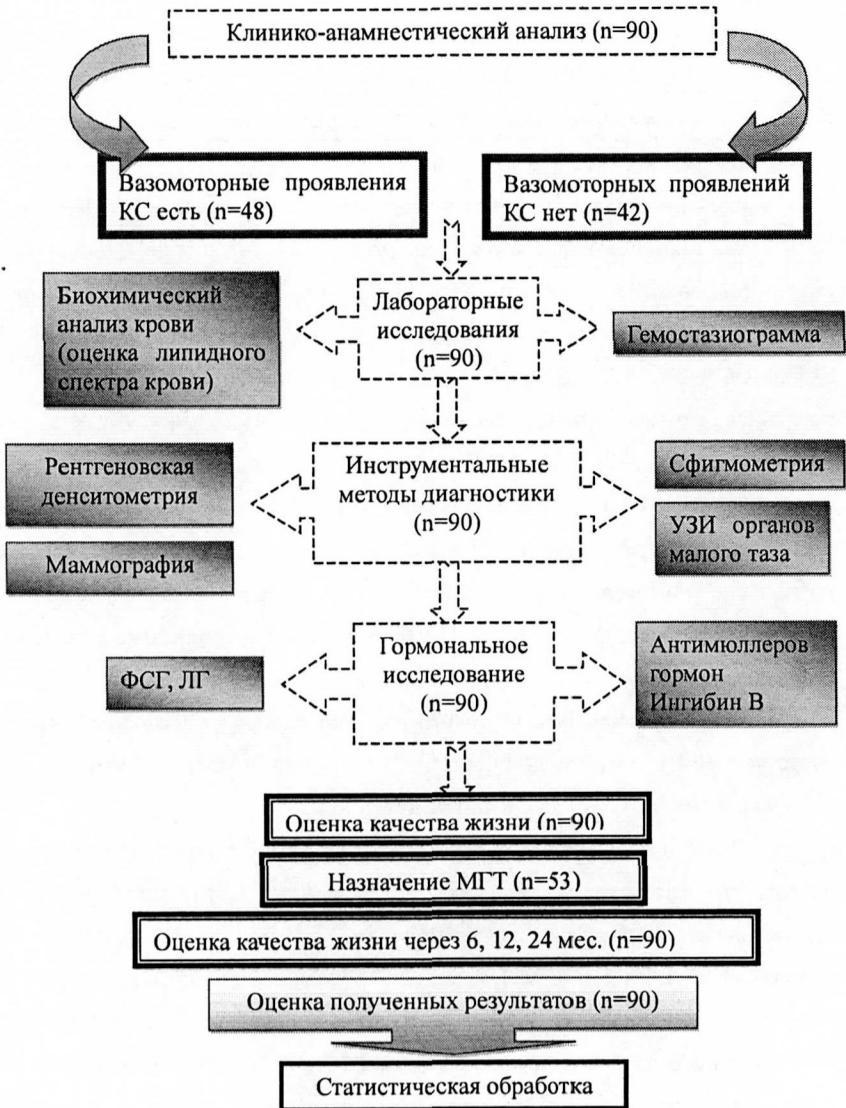


Рисунок 1 — Программа исследования

Биохимические исследования включали в себя оценку липидного спектра крови (ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды) и аполипопротеинов; исследование гемостазиограммы (ПТИ, МНО, фибриноген, уровень Д-димера, тромбиновое время, антитромбин III и АПТВ).

Инструментальные методы диагностики предусматривали: УЗИ органов малого таза с помощью аппарата «Аloka», тип SSD-1400 (Япония) – определяли объем яичников и подсчитывали количество антральных фолликулов; маммографию производили на маммографе SENOGRAPIE 2000D GENERAL ELECTRIC (GE HEALTHCARE) (USA); денситометрию выполняли на цифровом рентгеновском костном денситометре серии «PRODIGY» Lunar GE Medical System (Германия). Измеряли МПКТ области поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и проксимального отдела левого бедра. Основным показателем, характеризующим свойства сосудистой стенки, считали ригидность, которая была изучена на основании анализа скорости распространения пульсовой волны (СПВ) в каротидно-феморальном сегменте. Исследование проводили на аппарате SphygmoCor AtCor Medical (Australia).

Оценку качества жизни пациенток проводили по методике оценки качества жизни Nottingham Health Profile (NHP) (Hunt S. M. et al., 1980).

Положения, выносимые на защиту:

1. Женщины пременопаузального возраста, формирующие группу риска по развитию вазомоторных проявлений КС, в сравнении с пациентками без вазомоторных нарушений характеризуются более ранним наступлением менархе ($11,8 \pm 1,4$ лет и $13,9 \pm 1,3$ лет соответственно, $p < 0,05$); более высокой частотой беременности (в 1,3 раза, $p < 0,05$), и родов (в 1,5 раза, $p < 0,05$);отяаощенным соматическим анамнезом (в 1,2 раза, $p < 0,05$). Функциональное состояние яичников в пременопаузе характеризуется: достоверным ($p < 0,05$) снижением уровней АМГ (в 2,0 раза; $0,2 \pm 0,01$ нг/мл и $0,4 \pm 0,02$ нг/мл соответственно), ингибина В (в 1,8 раза; $14,6 \pm 2,8$ пг/мл и $26,3 \pm 3,2$ пг/мл

соответственно) и повышением ФСГ (в 2,2 раза; $49,5 \pm 3,8$ мМЕ/мл и $22,6 \pm 2,5$ мМЕ/мл соответственно) и ЛГ (в 1,9 раза; $30,2 \pm 2,6$ мМЕ/мл и $15,6 \pm 2,2$ мМЕ/мл соответственно) у пациенток с вазомоторными проявлениями КС по сравнению с пациентками без таковых, а также достоверным ($p < 0,05$) снижением числа антральных фолликулов (в 2,1 раза; $2,3 \pm 1,1$ и $4,9 \pm 1,5$ соответственно) и объема яичников (в 1,7 раза; $4,0 \pm 1,5$ см³ и $6,9 \pm 1,1$ см³ соответственно).

2. Оценку скорости распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, а также исследование минеральной плотности костной ткани для прогнозирования отдаленных осложнений КС следует считать обязательными дополнительными исследованиями у женщин в пременопаузальном возрасте.

3. Алгоритм раннего выявления проявлений КС у женщин пременопаузального возраста позволяет формировать группы риска по развитию тяжелых нарушений, повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий за счет своевременно проводимой МГТ, улучшить качество жизни ($p < 0,05$) и сохранить здоровье женщин пременопаузального возраста.

Степень достоверности и апробация результатов. Все полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием комплекта программ Statistica Plus 2005 for Windows. Вычисляли среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение, ошибку средней арифметической (m). Достоверность различия результатов в группах оценивали с применением t -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки прогностической значимости уровней АМГ, ингибина В и ФСГ по соответствующим формулам производили расчет показателей чувствительности и специфичности (Реброва О. Ю., 2003).

Данная работа проведена в рамках основного направления научной

работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (№ гос. регистрации 01.9.70. 007346, шифр темы 317712).

Материалы исследования представлены и обсуждены на заседании совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета медицинского института РУДН. Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: IV Общероссийском научно-образовательном семинаре «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2014); IX Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016).

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Апробация проведена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета медицинского института ФГАО ВО РУДН 10 февраля 2016 года, протокол № 12.

Участие автора в сборе первичного материала – 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все представленные в работе научные положения получены автором лично.

Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного текста. Содержит введение, обзор литературы, четыре главы, которые включают результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, содержащего выводы и практические рекомендации, список литературы. Диссертация иллюстрирована 9 рисунками, 35 таблицами. Список литературы включает 173 источника, из них 101 – отечественных и 72 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Особенности клинической характеристики пациенток I группы явились: ранее наступление менархе ($11,8 \pm 1,4$ лет), высокая частота беременностей (95,8%) и родов (среднее количество – $1,8 \pm 0,6$), отягощенный гинекологический (гиперпластические процессы эндометрия – 37,5%, миома матки – 62,5%, эндометриоз – 64,6%) и соматический анамнез (варикозная болезнь – 16,7%, заболевания опорно-двигательного аппарата – 25,0%).

В результате клинико-анамнестической оценки выявлена сопоставимость групп по основным параметрам: ИМТ, социальному составу, наследственной отягощенности, характеристики менструальной функции, количеству беременностей, методам контрацепции ($p > 0,05$). Однако в процессе обследования были также выявлены достоверные различия.

Пациентки с показателями ММИ $55,2 \pm 2,88$ баллов и наличием вазомоторных проявлений КС были достоверно моложе ($p < 0,05$), чем женщины без данных проявлений, а их удельный вес в возрасте старше 50 лет был практически в двое (1,7 раза) меньше ($p < 0,05$). Анализ менструальной функции свидетельствовал о том, что для пациенток без вазомоторных проявлений климактерического синдрома было характерно более позднее менархе ($13,9 \pm 1,3$ лет) ($p < 0,05$). Менархе в возрасте 10-12 лет у пациенток с вазомоторными проявлениями отмечалось в 2,6 раза чаще (50,0%), а после 16 лет у пациенток этой группы отмечалось в 4,5 раза реже (19,0%), чем у женщин без вазомоторных проявлений климактерического синдрома ($p < 0,05$). Раннее начало половой жизни чаще (в 2,3 раза) отмечали женщины без вазомоторных проявлений КС (23,8%) ($p < 0,05$). Среди пациенток I группы достоверно чаще (в 2,3 раза) отмечались 3 - 4 искусственных аборта в течение жизни ($p < 0,05$).

У женщин без вазомоторных проявлений климактерического синдрома

также было отмечено достоверно более частое (в 2,4 раза) отсутствие родов в течение жизни ($p < 0,05$). При этом в данной группе обследованных была выявлена высокая частота аборт – почти четверть женщин прерывали беременность 5 и более раз, что в 1,5 раза больше, чем в другой группе.

Клинико-статистическая характеристика обследованных женщин позволила выявить высокую частоту гинекологической и соматической заболеваемости у пациенток обеих групп. Соматический анамнез оказался отягощенным как у пациенток с вазомоторными проявлениями КС, так и без них: частота заболеваний пищеварительной системы (в 1,9 раза) и щитовидной железы (в 1,5 раза) была достоверно выше во второй группе, варикозная болезнь (в 1,8 раза) и заболевания опорно-двигательного аппарата (в 2,6 раза) встречались чаще в первой группе обследованных женщин ($p < 0,05$). Вышесказанное объясняет достоверно более высокую частоту оперативных вмешательств на щитовидной железе (в 3,9 раза) у пациенток II группы ($p < 0,05$). У пациенток с вазомоторными проявлениями КС достоверно чаще (в 1,5 раза) отмечали в анамнезе тонзилэктомии ($p < 0,05$). Несмотря на то, что заболевания органов репродуктивной системы были выявлены у большинства обследованных, женщины без вазомоторных проявлений климактерического синдрома достоверно чаще (в 2,3 раза) страдали доброкачественными заболеваниями яичников и воспалительными заболеваниями гениталий, чем в группе с вазомоторными проявлениями ($p < 0,05$).

В ходе исследования установлено, что пациентки без вазомоторных проявлений климактерического синдрома достоверно ($p < 0,05$) чаще при обращении к врачу предъявляли жалобы на мажущие кровянистые выделения до или после менструации (в 2,8 раза), нерегулярные менструации с укороченным межменструальным периодом (в 2,8 раза), нерегулярные менструации с последующими длительными мажущими выделениями (в 2,7 раза), нерегулярные менструации с последующими кровотечениями (в 1,9 раза)

($p < 0,05$).

У подавляющего числа пациенток (91,1%) была выявлена легкая степень ММИ, и только у 8,9% обследованных отмечали ММИ средней степени тяжести. При этом число женщин со средней степенью тяжести ММИ среди пациенток I группы было достоверно больше (в 2,6 раза), чем во II группе ($p < 0,05$). Следует также отметить, что уровень ММИ у женщин I группы в большей степени определяло количество баллов вазомоторных нарушений, которые были отмечены в 100% наблюдений. Эндокринно-метаболические симптомы были выявлены у 40 (83,3%) пациенток I группы, психоэмоциональные – у 35 (72,9%) пациенток. У пациенток II группы основными составляющими ММИ были метаболические и психоэмоциональные симптомы: их диагностировали у 30 (71,4%) и 25 (59,5%) пациенток соответственно.

Доброкачественные заболевания молочных желез выявлены у пациенток обеих групп: кисты молочных желез (в 1,6 раза) и фиброзно-жировая инволюция молочных желез (в 2,3 раза) чаще у пациенток II группы, фиброаденомы (в 1,8 раза) чаще – у I группы ($p < 0,05$).

Ультразвуковая диагностика органов малого таза позволила диагностировать достоверно более высокую частоту аденомиоза (в 1,9 раза) и гиперпластических процессов эндометрия (в 2,8 раза) среди пациенток II группы ($p < 0,05$). При этом отсутствие структурных изменений в яичниках у пациенток без вазомоторных проявлений климактерического синдрома отмечалось в 2 раза чаще, а обеднение фолликулярного аппарата – в 2,2 раза реже ($p < 0,05$).

Достоверных различий в изменениях биохимических параметров (липидный спектр, концентрация аполипопротеинов и коагулограмма) и состояния сосудистой стенки (СРПВ) в группах обнаружено не было. Однако, СРПВ в каротидно-фemorальном сегменте у пациенток обеих групп превысила

нормативный уровень, характерный для женщин 41-50 лет (7,4 м/с): у обследованных с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома составила $8,1 \pm 0,5$ м/с, у пациенток без вазомоторных проявлений климактерического синдрома $7,9 \pm 0,8$ м/с.

У женщин обеих групп не было выявлено снижения МПКТ ниже нормативных значений, однако среди пациенток с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома наблюдали более выраженную тенденцию к снижению этого показателя. Средние значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника L1- L4 ($-0,16 \pm 0,09$) и в шейке бедра ($-0,90 \pm 0,07$) пациенток этой группы были ниже в 2,7 и в 2,6 раза соответственно, чем у женщин без вазомоторных проявлений климактерического синдрома ($0,44 \pm 0,08$ и $0,35 \pm 0,09$ соответственно, $p < 0,05$).

При оценке овариального резерва установлено, что для пациенток с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома (Рисунок 2) характерно достоверно более высокое содержание ФСГ (в 2,2 раза), низкая концентрация ингибина В (в 1,8 раза) и АМГ (в 2,0 раза), уменьшение объема яичников (в 1,7 раза) и количества антральных фолликулов (в 2,1 раза). Кроме того у пациенток этой группы уровень ЛГ был выше (в 1,9 раза), чем у пациенток без вазомоторных проявлений климактерического синдрома ($p < 0,05$).

Установлено, что эти изменения сопровождались достоверным снижением субъективных показателей качества жизни у женщин с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее высокий показатель по шкале категории «социальная изоляция», которая отражает отношение пациенток с окружающими людьми и степень одиночества пациенток в обществе, женщин I группы, достоверно превышал данные полученные у пациенток II группы (в 2,9 раза, $p < 0,05$).

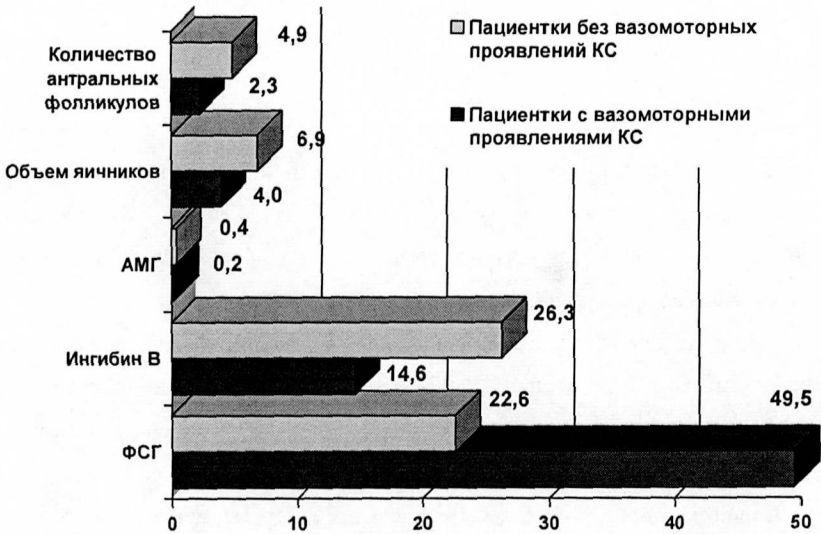


Рисунок 2 — Анализ параметров, отражающих состояние яичников

По шкале «физическая активность», отражающей ежедневную физическую деятельность человека, средний показатель пациенток без вазомоторных проявлений климактерического синдрома был достоверно ниже, чем у женщин с вазомоторными проявлениями (в 2,4 раза, $p < 0,05$).

Средний показатель в категории «эмоциональные реакции», отражающий восприятие пациентками своего настроения и отношение к окружающему миру, в I группе составил $9,0 \pm 1,8$ баллов, что оказалось в 1,7 раза больше, чем во II группе, причем различия носили достоверный характер ($p < 0,05$).

В категории «энергичность», отражающей степень выраженности астенизации исследуемых женщин, показатель в группе пациенток с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома, был достоверно

($p < 0,05$) больше чем во II группе (в 1,9 раза).

Что касается категории «сон», то этот показатель в I группе достоверно (в 2,2 раза) выше, чем у женщин без вазомоторных проявлений климактерического синдрома.

Очевидно, что качество жизни женщин различалось в сравниваемых группах наблюдения, что можно объяснить наличием у пациенток I группы таких проявлений климактерического синдрома как приливы. Это требовало внимательной оценки как физиологического состояния, так и эмоционально-психологического состояния пациенток.

Проведенное исследование показало, что у обследованных нами женщин имело место достоверное снижение качества жизни, показателей гормонального гомеостаза, а также изменения ультразвуковых параметров овариального резерва еще до появления вазомоторных нарушений, как одного из клинических признаков климактерического синдрома, причем впоследствии изменения только усугублялись.

Это послужило основанием для применения у пациенток препаратов МГТ после полноценного обследования с целью предотвращения усугубления КС и его профилактики (Рисунок 3).

Использование МГТ пациентками в пременопаузальном возрасте, включавшее применение 17 β -эстрадиол+дидрогестерона (1/10), уже через 6 месяцев оказала достоверно значимое положительное влияние на качество жизни пациенток вне зависимости от исходного наличия или отсутствия приливов ($p < 0,05$).

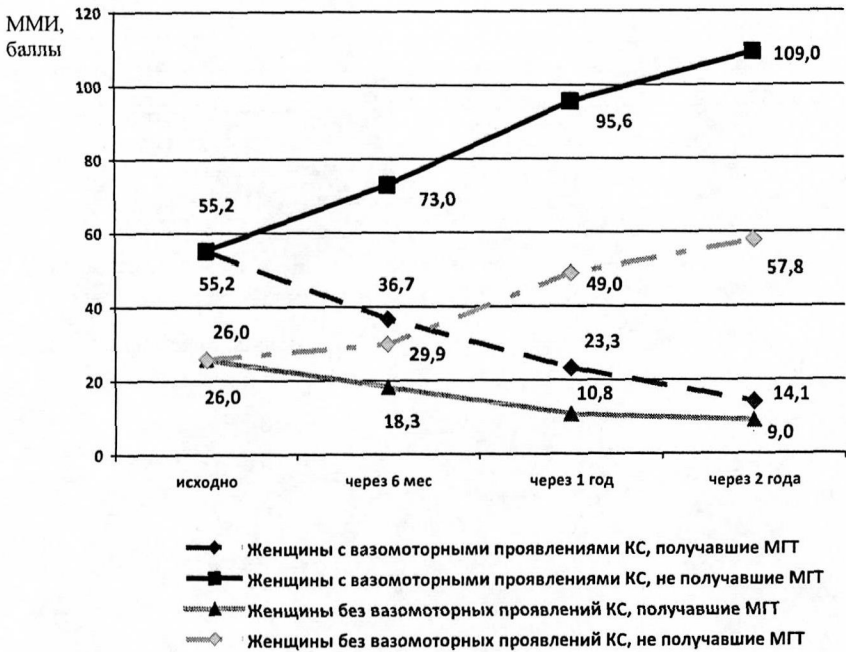


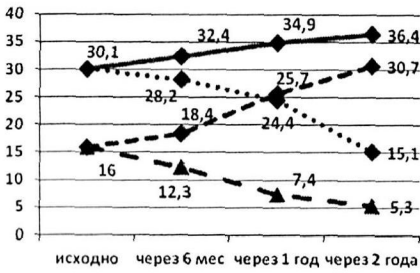
Рисунок 3 — Эффективность МГТ

Дальнейший мониторинг состояния пациенток при этом определил нарастание достоверных различий ($p < 0,05$) в показателях ММИ на фоне лечения и без лекарственной терапии у женщин с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома.

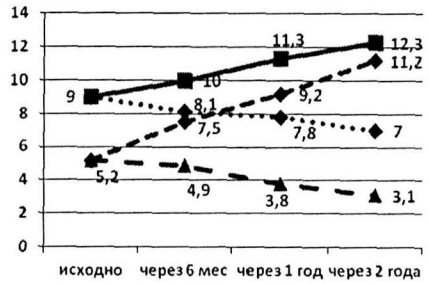
Результаты исследований по опросникам качества жизни шкалы NHR подтвердили эффективность МГТ у пациенток пременопаузального возраста с высоким риском развития вазомоторных проявлений КС.

Наиболее показательной оказалась динамика состояния пациенток по критериям «энергичность», «социальная изоляция» и «физическая активность» (Рисунок 4).

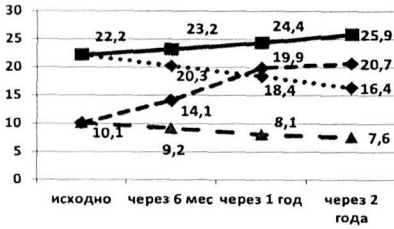
Энергичность



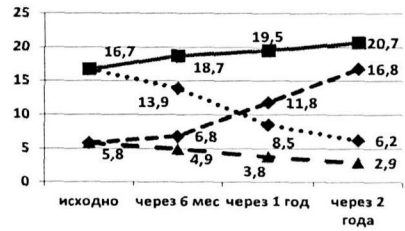
Эмоциональные реакции



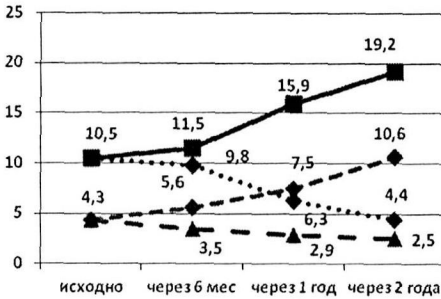
Сон



Социальная изоляция



Физическая активность



- Пациентки с вазомоторными проявлениями КС, получавшие лечение
- Пациентки с вазомоторными проявлениями КС, не получавшие лечение
- ▲ Пациентки без вазомоторных проявлений КС, получавшие лечение
- ◆ Пациентки без вазомоторных проявлений КС, не получавшие лечение

Рисунок 4 — Оценка проявлений КС в динамике (по шкале NHP)

Как видно из представленных данных, в группе женщин без вазомоторных проявлений, получавших лечение, были отмечены наилучшие показатели. Появление в течение года вазомоторных проявлений у пациенток II группы, не получавших МГТ, указывает на целесообразность начала лечения еще до появления выраженной клинической картины КС, назначения низкодозированных гормональных препаратов на основании данных лабораторных исследований.

Что касается пациенток с вазомоторными проявлениями КС, не получавших лечение, то у этой категории обследованных изменения носили выраженный характер по всем изучаемым параметрам.

У пациенток без вазомоторных проявлений КС, которым не назначали 17 β -эстрадиол+дидрогестерон (1/10), наблюдалось постепенное, в течение 2 лет, ухудшение общего состояния, появление характерных жалоб. Женщины, обратившиеся с жалобами на приливы, на фоне проводимой терапии отмечали снижение негативной симптоматики, повышение физической активности, нормализацию сна и эмоциональных реакций.

В результате собственных наблюдений, мы пришли к выводу, что комплексное обследование пациенток пременопаузального возраста с включением в алгоритм обследования определения маркеров овариального резерва, а также инструментальных исследований (денситометрия) позволяет прогнозировать наступление КС, обосновать назначение препаратов МГТ и осуществить профилактику тяжелых проявлений КС (Рисунок 5).



Рисунок 5 — Алгоритм ведения пациенток пременопаузального возраста

Для оценки возможности прогнозирования появления вазомоторных симптомов нами была проведена оценка овариального резерва у 20 пациенток без вазомоторных симптомов, не получавших менопаузальную гормональную терапию. У 17 из них впоследствии за время наблюдения (2 года) было отмечено появление приливов, три пациентки жалоб на появление вазомоторных симптомов не предъявляли. Анализ результатов ранее проведенного обследования трех пациенток выявил максимально высокие показатели АМГ и ингибина В среди пациенток этой группы: среднее значение АМГ составило $2,68 \pm 1,09$ нг/мл ингибина В – $98,4 \pm 14,9$ пг/мл. Уровень ФСГ оказался ниже показателей, характерных для пациенток в постменопаузе, – $13,0 \pm 1,9$ мМЕ/мл.

Вышеуказанные результаты лабораторных исследований, по всей видимости, указывают на низкую вероятность появления у этих женщин вазомоторных симптомов в течение последующих двух лет. Определение уровня АМГ у 17 пациенток, отмечавших появление в течение 2 лет вазомоторных проявлений КС, выявил снижение его до $0,4 \pm 0,02$ нг/мл, а ингибина В – до $26,3 \pm 3,2$ пг/мл. Показатели ФСГ составили более 23 мМЕ/мл.

Обращает на себя внимание тот факт, что овариальный резерв, определяемый по количеству АМГ и ингибина В, является более точным прогностическим признаком развития/отсутствия вазомоторных проявлений в последующие 2 года: свидетельствует о высокой вероятности развития патологического КС с 85% чувствительностью и 66% специфичностью. Обследование, включающее определение только уровня ФСГ прогнозирует возникновение вазомоторных нарушений КС с 62% специфичностью и 54% чувствительностью.

Таким образом, изучение качества жизни женщин пременопаузального возраста позволило оценить глубину гормональных, биохимических и физиологических нарушений, способствующих развитию климактерического

синдрома, и обосновать целесообразность раннего назначения низкодозированных препаратов МГТ этой категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость проведения своевременного комплексного обследования пациенток пременопаузального периода, доказывают эффективность использования низкодозированных препаратов для МГТ с профилактической целью в отношении предотвращения развития вазомоторных симптомов климактерического синдрома. Внедрение предложенного алгоритма обследования и лечения позволяет обеспечить сохранение здоровья и улучшить качество жизни женщин пременопаузального возраста.

Подводя итоги проведенного нами исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Функциональное состояние яичников достоверно различается у женщин с возникающими впоследствии вегетативными нарушениями и без таковых ($p < 0,05$). Определяемый за 2 года до менопаузы уровень ФСГ более 23 мМЕ/мл прогнозирует возникновение климактерических нарушений со специфичностью 62% и чувствительностью 54%.

2. Овариальный резерв, определяемый по количеству АМГ и ингибина В, является более точным прогностическим признаком развития/отсутствия вазомоторных проявлений в последующие 2 года: снижение АМГ до $0,4 \pm 0,02$ нг/мл, а ингибина В до $26,3 \pm 3,2$ пг/мл свидетельствует о патологическом течении менопаузы с чувствительностью 85% и специфичностью 66%.

3. Состояние сосудистой стенки у пациенток с вазомоторными нарушениями в пременопаузальном возрасте характеризуется тенденцией к повышению ($p > 0,05$) скорости распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте (в среднем, $8,1 \pm 0,5$ м/с против $7,9 \pm 0,8$ м/с у женщин без

таковых). Минеральная плотность костной ткани сопоставима с нормальными значениями с отмечающейся тенденцией к снижению показателей у пациенток с вазомоторными нарушениями ($-0,16 \pm 0,09$ и $0,44 \pm 0,08$ в L1-L4 и $-0,90 \pm 0,07$ и $0,35 \pm 0,09$ в шейке бедра) с достоверными ($p < 0,05$) различиями в сравнении с женщинами без таковых.

4. Назначение комбинированных эстроген/гестагенных препаратов (17 β -эстрадиол+дидрогестерон 1/10) пациенткам с высоким риском развития вазомоторных проявлений КС в пременопаузальном возрасте позволяет результативно осуществлять профилактику вазомоторных проявлений КС у 96% пациенток, способствует снижению ММИ с $26,0 \pm 2,64$ до $9,0 \pm 0,93$ ($p < 0,05$), улучшению качества жизни с 41,4 до 21,4 баллов по шкале NHR ($p < 0,05$).

5. Разработанный алгоритм обследования пациенток пременопаузального возраста, должен включать исследование уровней ФСГ, АМГ, ингибина В, УЗИ органов малого таза (определение объема яичников и числа антральных фолликулов), скорости распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, минеральной плотности костной ткани. Использование алгоритма способствует выявлению групп риска по ранним проявлениям климактерического синдрома и по развитию поздних менопаузальных осложнений климактерического синдрома (сердечно-сосудистых, остеопороза).

Полученные результаты исследования позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. Пациенткам в пременопаузальном возрасте до появления клинических проявлений климактерического синдрома необходимо проводить комплексное обследование, включающее определение гормонального профиля (ЛГ, ФСГ, а также концентрации АМГ и ингибина В), исследование количества антральных фолликулов и объема яичников.

2. При появлении вазомоторных нарушений с целью исключения поздних осложнений климактерического синдрома необходимо в обязательном порядке

исследование СРПВ в каротидно-фemorальном сегменте и МПКТ.

3. Пациенткам группы риска без вазомоторных проявлений климактерического синдрома, для купирования легких проявлений климактерического синдрома, а так же для профилактики поздних сердечно-сосудистых осложнений и остеопенического синдрома необходимо своевременное назначение МГТ с ежегодной оценкой эффективности лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Наиболее эффективным направлением для профилактики и улучшения результатов лечения вазомоторных нарушений у пациенток с климактерическим синдромом является превентивная терапия.

Прогнозируемое увеличение продолжительности жизни женщин обуславливает актуальность расширения представлений о патогенезе климактерических нарушений и роли МГТ, как одного из основных методов, в лечении ранних перименопаузальных расстройств.

Внедрение в широкую клиническую практику скрининговых методов диагностики, прогнозирующих срок наступления менопаузы; мониторинг гормональных и физиологических изменений, обнаруживаемых задолго до реализации клинических признаков, позволит своевременно осуществлять выбор профилактических мероприятий с целью предотвращения менопаузальных расстройств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Менопауза. Современные аспекты прогнозирования / Г.Ф. Тотчиев, Н.П. Котикова, С.Д. Семятов, Л.Р. Токтар // *Вестник РУДН*. — 2012. — № 5. — С. 494–500.

2. Тотчиев, Г.Ф. Информативность комплекса АМГ, ИВ, ФСГ в диагностике возраста менопаузы / Г.Ф. Тотчиев, Н.П. Котикова // *Вестник РУДН*. — 2013. — №5. — С.93–96.

3. Тотчиев, Г.Ф. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома / Г.Ф. Тотчиев, Н.П. Котикова // *Гинекология*. — 2015. — Т. 17. — № 6. — С. 11–13.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВАЗОМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Котикова Наталья Петровна
(Россия)

Изучена значимость эндокринных и ультразвуковых маркеров овариального резерва в ранней диагностике климактерических расстройств. Показана эффективность комплекса исследований эндокринных маркеров: ингибин В, ЛГ, ФСГ, АМГ; и скорость распространения пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте для своевременного выявления контингента риска ранних проявлений климактерического синдрома и профилактики вазомоторных нарушений.

В результате проведенного исследования разработан и внедрен в практику патогенетически обоснованный алгоритм обследования женщин пременопаузального возраста, оценена и обоснована эффективность рекомендуемого лечения для улучшения качества жизни у данной категории пациенток.

PREDICTION AND PREVENTION OF VASOMOTOR DISTURBANCES IN PREMENOPAUSAL

Kotikova Natalya Petrovna
(Russia)

The importance of endocrine and ultrasound markers of the ovarian reserve in the early diagnosis of climacteric disorders was studied. The effectiveness of the

complex of studies of endocrine markers: inhibin B, LH, FSH, AMG; And the speed of pulse wave propagation in the carotid-femoral segment for the timely detection of a contingent of risk of early manifestations of climacteric syndrome and prevention of vasomotor disorders.

As a result of the study, a pathogenetically valid algorithm for examining women of premenopausal age was developed and put into practice, and the effectiveness of the recommended treatment for improving the quality of life in this category of patients was evaluated and justified.

Подписано в печать: 20.06.2017

Заказ № 12014 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(977) 518-13-77 (499) 788-78-56

www.autoreferat.ru riso@mail.ru