



Зейналова Х.П. ✉, Ахундова Н.Э., Исмаилова А.Дж., Джафарова Т.Ф.
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Медикаментозная коррекция когнитивных и психоэмоциональных нарушений у женщин менопаузального периода

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, анализ литературы, сбор, обработка и анализ данных – Зейналова Х.П.; подготовка статьи, окончательное редактирование – Ахундова Н.Э.; обработка данных – Исмаилова А.Дж.; анализ литературы – Джафарова Т.Ф.

Подана: 21.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

В настоящее время наблюдается увеличение численности старшей возрастной группы, и это определяет возникновение новых вопросов, связанных с возраст-ассоциированными заболеваниями. Выявлена прямая связь между частотой жалоб на изменение когнитивной активности и началом нарушения менструальной функции, т. е. старением репродуктивной системы, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня половых гормонов. Определяется зависимость между соотношением эстрогенов, прогестерона, андрогенов и когнитивной активностью женщин. Современные теории «здоровых клеток» и «эуэстрогении» объясняют влияние дополнительных критериев, таких как отсутствие неврологических расстройств и длительность гипоестрогении, на результат менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Другие факторы, как например: состав гормональной терапии, дозы, методы введения, эндокринные заболевания, гинекологический анамнез, наследственность, оказывают дополнительное влияние на эффекты МГТ. Проведенные исследования отражают результаты влияния МГТ на предотвращение или уменьшение риска развития депрессии, нарушения сна и ментальных способностей. В работе отмечаются и результаты отрицательного или нейтрального влияния МГТ на женщин. Противоречивость данных исследований определяет необходимость продолжения научных поисков в этом направлении гинекологии.

Ключевые слова: медикаментозная коррекция, когнитивные и психоэмоциональные нарушения, женщины, менопаузальный период

Zeynalova Kh. ✉, Akhundova N., Ismaylova A., Jafarova T.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Drug Correction of Cognitive and Psycho-Emotional Disorders in Menopausal Women

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, study design, literature analysis, data collection, processing and analysis – Zeynalova Kh.; preparation of the article, final editing – Akhundova N.; data processing – Ismailova A.; literature analysis – Jafarova T.

Submitted: 21.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

There is an increase the number of the older age group and this determines the emergence of new issues related to age-associated diseases. Revealed a direct relationship with the onset of menstrual dysfunction, i.e. "aging" of the reproductive system, which in turn leads to a decrease in sex hormones. The relationship between the ratios of estrogens, progesterone, androgens and the cognitive activity of women is determined. Modern theories of "healthy cells" and "euestrogeny" explain the influence of additional criteria, such as the absence of neurological disorders and the duration of hypoestrogenism on the outcome of menopausal hormone therapy, doses, methods of administration, endocrine diseases, gynecological history, heredity have an additional influence on the effects of MHT. The studies carried out reflect the results of the influence of MHT on preventing or reducing the risk of developing depression, sleep disturbance and mental abilities. Scientific work also notes the results of the negative or neutral influence of MHT on women. The inconsistency of these studies determines the need to continue scientific research in this area of gynecology.

Keywords: drug correction, cognitive and psycho-emotional disorders, women, menopausal period

Тенденция повсеместного увеличения доли населения, относящегося к старшей возрастной группе, обуславливает возникновение ассоциирующихся с возрастом новых, еще не исследованных проблем. Переход женского организма в менопаузальный период означает старение репродуктивной системы, а это, в свою очередь, способствует снижению уровня половых гормонов. Доказано существование определенной связи между уровнем эстрогенов, прогестерона, андрогенов и когнитивной активностью женского организма. Анатомическая локализация рецепторов половых органов, механизмы, связывающие гормоны с рецепторами, биологические пути реализации этих эффектов объясняют влияние стероидов на центральную нервную систему. Современные теории «здоровых клеток» и «эуэстрогении» поясняют воздействие дополнительных критериев, таких как отсутствие в анамнезе неврологических заболеваний и продолжительность гипоестрогении. В качестве дополнительных факторов, влияющих на эффективность менопаузальной гормональной терапии, следует отметить состав, дозы, способы введения, режим дозирования

(циклический, прерывистый), продолжительность лечения, наличие в анамнезе эндокринных заболеваний, например сахарного диабета, особенности гинекологического анамнеза (паритет, возраст менархе, комбинированные оральные контрацептивы), аллергоанамнез и наследственность. В данном обзоре рассматриваются сведения о депрессии, изменениях самочувствия, сна и ментальных способностей женщин в период менопаузального периода. Освещаются вопросы, касающиеся рандомизированных исследований конца XX и начала XXI в., посвященных эффектам менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Несоответствие результатов современных рандомизированных исследований, противоположные мнения по данной теме, обзор результатов более ранних исследований заставляют нас вновь обратиться к этой проблеме и рассмотреть ее как объект научного исследования несколько под другим углом зрения. В XX в. в возрастной структуре населения произошли определенные изменения, т. е. в 2,5 раза увеличилась доля людей, перешедших 60-летний рубеж. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения столкнулась с определенными трудностями. На фоне такой демографической тенденции все более актуальной становится проблема уменьшения когнитивных способностей и увеличения случаев деменции в средней возрастной группе. Нозология, отмеченная в МКБ-10 как «старческая астения», проявляется уменьшением физической и когнитивной активности. В МКБ-11 эта нозология называется *aging-related disease* – болезнь, связанная со старческим возрастом. Известно, что менопауза означает старение репродуктивной системы; в это время у женщин среднего возраста отмечается снижение ментальных возможностей [7, 8]. Характерный гормональный дефицит является детерминированной причиной структурных и функциональных изменений данного периода. Таким образом, соотношение гормонального уровня и состояния центральной нервной системы (ЦНС) влияет на ослабление когнитивных возможностей. Исследования, проводимые по линии Европейского общества по менопаузе и андропаузе, показывают, что менопаузальный период характеризуется уменьшением трудовой активности в 8,4 раза. На современном трудовом рынке, в том числе и медицинском, от работников требуется способность к быстрому обучению, анализу и сохранению в долговременной памяти большого объема информации. Наблюдающееся в менопаузе состояние ослабления когнитивных возможностей женщин – важная социальная проблема, требующая систематического эффективного решения [9]. Активная социальная позиция, как реальный фактор, помогает сохранить когнитивные функции и в старческом возрасте [10].

Менопаузальный переходный период начинается за 4–6 лет до последней менструации. В этом временном интервале происходит ослабление функции яичников и физиологическая дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [11]. В раннем менопаузальном периоде симптомы проявляют себя частой сменой настроения, самочувствия, возникновением тревожных расстройств, депрессии, нарушением памяти, реакций, ослаблением либидо, появлением урогенитальных расстройств [12]. Неврологическая симптоматика проявляется признаками «тумана» в голове, бессонницей, депрессивностью, что относится к нарушениям функции ЦНС и непосредственно влияет на общее состояние, работоспособность пациента [13].



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разбор причин ослабления когнитивных функций у женщин менопаузального периода, а также некоторых особенностей последствий менопаузальной гормональной терапии.

■ ИЗМЕНЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПРОЦЕССЕ ВЛИЯНИЯ СТЕРОИДОВ НА ЦНС

В головном мозге обнаружены в большом количестве различные формы эстрогеновых рецепторов. Преимущественно эти рецепторы представлены в зонах, отвечающих за память и исполнительные когнитивные функции, и различаются по своей эффективности [14]. Гормоны, воздействующие на ЦНС, называются нейростероидами. Нейростероиды синтезируются и в центральной, и в периферической нервной системе из холестерина *de novo* в нейронах и глиальных клетках. Этот вид стероидов, синтезируясь на периферии, может быть продуктом метаболизма стероидов, переходящих через гематоэнцефалический барьер. Эстрогены реализуют свое влияние через нейротрансмиттеры, такие как норадреналин, глутамат, ацетилхолин, серотонин. Система холинергических нейротрансмиттеров обуславливает влияние эстрогенов на функцию памяти. За счет синаптической активности эстрогены обладают нейропротекторной и нейротрансмиттерной активностью. Роль эстрогенов также незаменима в ускорении синтеза аденозинтрифосфата и увеличении дыхательной функции митохондрий [15]. В головном мозге под влиянием эстрогенов происходит ингибция свободных радикалов и ускорение репарации ДНК.

Половые гормоны оказывают свое влияние посредством ядерных, мембранных и синаптических рецепторов. Клинические исследования эстрадиола показали, что влияние половых гормонов на головной мозг геномными и негеномными путями реализуется в корковых и подкорковых структурах. Посредниками в этих процессах выступают клеточные ядра, мембраны, синаптические рецепторы, локализирующиеся на концах дендритов, митохондриях. В настоящее время установлена протективная роль эстрадиола в процессе нейродегенерации, развивающейся при болезни Альцгеймера. Этот эффект связан с противовоспалительным эффектом эстрогенов, участвующих в клиренсе β -амилоида. Эстроген, участвуя в противовоспалительной реакции и влияя на митохондриальную дисфункцию, вместе с тем ослабляет кумуляцию этого агрессивного, вызывающего нейродегенерацию белка, предотвращает преждевременное развитие признаков старческой ментальности [16]. Эстрогены и андрогены обладают общими метаболическими и функциональными свойствами. В некоторых исследованиях отмечается, что ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) и андрогены, совместно взаимодействуя, оказывают нейропротективное воздействие на головной мозг. Другим компонентом МГТ является прогестерон – незаменимое звено в регуляции нейрогенеза, влияющее на основные биоэнергетические процессы женского организма. Этот нейростероид классическим рецепторным путем регулирует транскрипцию генов, в то же время неклассическим сигнальным путем активирует сигнальные каскады и транскрипцию различных генов. Прогестерон синтезируется как в гонадах, так и в олигодендроцитах, они же, в свою очередь, трансформируют этот гормон в дигидропрогестерон и аллопрегнанолен, моделирующие миелинизацию, и γ -аминергические рецепторы.

■ ПЕРИМЕНОПАУЗА И КОГНИТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В зарубежной литературе ряд авторов связывают ослабление когнитивных возможностей ЦНС не только с органическими поражениями, но и с негативным влиянием вазомоторных симптомов, дисфункцией сна, психоэмоциональными нарушениями. В менопаузальном переходном периоде когнитивные дисфункции образно представляют как *brain fog* (туман в голове). Обнаружена непосредственная связь между частотой жалоб на нарушение когнитивных функций (показатели тестов проверки на внимание, ослабление словесно-вербальной, оперативно-кратковременной памяти) и сроком менопаузы. Беспричинная тревога, депрессивное настроение, плохое самочувствие, нарушение памяти и дисфункция сна являются последствиями менопаузального статуса [18]. Теория перименопаузального «критического окна» вызывает наибольший интерес среди существующих версий. За основу этой теории взята концепция «эуэстрогении».

Согласно этой концепции при раннем начале менопаузальной терапии влияние репродуктивного старения на когнитивные возможности более незначительно. Эстрогеновые рецепторы довольно многообразно представлены в большинстве органов и тканей (известно около 3600 эстрогеновых сигнальных путей), они хорошо отвечают на «экзогенный» эстроген, но после длительного периода гипоестрогении реэстрогенизация МГТ не дает ожидаемого эффекта [19]. В некоторых исследованиях показано, что по сравнению с мужчинами в менопаузальном периоде риск развития деменции у женщин более высок. При высоком уровне эстрадиола в крови работоспособность этих женщин сравнительно высокая. Но такие отличия не отмечались в постменопаузальном периоде. В других исследованиях между разумом, когнитивной функцией и уровнем эстрогенов не было обнаружено несоответствия. Здесь мы должны обратиться за разъяснениями к теориям «критического окна» и «здоровых клеток» [20].

Теория «здоровых клеток». Суть теории заключается в том, что гликолитический метаболизм, протекающий при поддержке экзогенных эстрогенов, возможен только в здоровых клетках; повышенная клеточная нагрузка в условиях нейродегенерации делает эстроген/эстроген-гестагенную поддержку неэффективной [21].

Теория «критического окна». Концепция этой теории основана на понятии эуэстрогении. Согласно этой концепции более раннее, например в менопаузальном переходном периоде, гормональное лечение бывает более эффективным. Было установлено, что долговременное действие эстрогенов в старшей возрастной группе помогает поддерживать когнитивные возможности женщин на функциональном уровне. В других исследованиях показывают, что у женщин старше 65 лет без сопутствующей деменции прием эстрогена или эстроген-гестагенсодержащих препаратов не создавал когнитивных преимуществ [22].

■ ИССЛЕДОВАНИЕ WHIMS (ИНИЦИАТИВА ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ)

Исследование проводилось в 1993–1998 гг. В исследование было вовлечено 161 809 женщин в возрасте 50–79 лет. Женщины, участвующие в проверке гормональной терапии, были разделены на 3 группы: 1) получающие эстроген-гестагенную поддержку (медроксипрогестерона ацетат); 2) получающие только прогестероновую

поддержку; 3) получающие плацебо. Исследование продолжалось около 6 лет, но из-за случаев рака груди, тромбозов и инсультов было приостановлено. В рамках этой работы проводился отбор кандидатов для другого рандомизированного исследования. Это представители старшей возрастной группы (65 лет и старше) численностью 4532 человека, не страдающие деменцией на момент проведения исследования. Женщины, включенные в это исследование, каждые полгода опрашивались когнитивным опросником, каждый год проверялись когнитивными тестами. Результаты исследования показали, что у женщин из 1-й группы когнитивные способности сохранялись на минимальном уровне; с большой долей вероятности можно предположить, что медроксипрогестерона ацетат увеличил риск деменции. В рамках исследования WHIMS было проведено более детальное исследование МРТ, что показало у женщин, получающих МГТ, уменьшение общей массы гиппокампа, лобных долей и головного мозга, но показатели межгрупповых различий ишемической нагрузки не исследовались. Все пациенты получили лечение после постменопаузального переходного периода. В рамках этой же программы проводилось еще одно исследование среди 1326 пациентов 50–55 лет, которые сразу в постменопаузальном периоде начали гормональную терапию. Несмотря на отсутствие резкого улучшения когнитивных функций среди пациентов этой группы, после приостановления гормональной терапии ухудшения в этой сфере у них также не отмечалось. В противовес этому среди возрастной группы пациентов 60–69 лет, принимающих МГТ, наблюдалось ослабление когнитивных функций и трудовой деятельности. В последующих работах выяснилось, что такие контрастные результаты были получены по причине проведения исследований в разных возрастных группах. Так, у женщин, получавших в перименопаузальном периоде МГТ, показатели вербальной памяти были лучше, а у женщин, не получавших эту терапию, отмечалось прогрессирующее ослабление трудовой деятельности. Эти данные подтверждают теорию «критического окна» и показывают, что раннее начало гормональной терапии в постменопаузе более высокоэффективно. Большинство исследователей согласны с мыслью о том, что при выборе МГТ необходимо обращать внимание на компоненты препарата, их свойство не создавать антагонизм, не влиять на когнитивные способности и возможности памяти. С этой точки зрения наиболее целесообразно применение дидрогестерона, так как он обладает способностью селективного выбора и опосредованно, через активизацию сигнальных путей нейротрофического фактора, отвечающего за метаболизм нейронов головного мозга, способен влиять на ментальные возможности организма. Есть ряд факторов, искажающих полученные в этих исследованиях данные: время менархе, количество беременностей (гравидарный индекс), возраст во время исследования, возраст при первой и последней беременности, продолжительность репродуктивного периода, применение гормональных контрацептивов. Все вышеперечисленное в старшем возрастном периоде положительно коррелирует с когнитивным статусом. В новой исследовательской работе, посвященной влиянию соматических болезней на гормональную терапию, М. Еспеланд и соавт. указывают на зависимость показателей WHIMS от сахарного диабета [22], т. е. женщины со 2-м типом сахарного диабета, употребляющие только прогестероновые препараты, имеют больший риск нарушения когнитивных функций и деменции по сравнению с женщинами, которые не страдают сахарным диабетом и не употребляют МГТ. При первичном когнитивном статусе не отмечалось связи с сердечно-сосудистыми

заболеваниями, артериальной гипертонией и ожирением. Результаты этой научной работы не потеряли свою актуальность и через 10 лет после завершения исследования. Соавторы отмечают, что при кетогенез-зависящем метаболизме (развивается при сахарном диабете) пациенты страдают дисрегуляторным метаболизмом. Наблюдения показали, что у пациентов 1-й группы, страдающих сахарным диабетом, за счет антагонистического эффекта медроксипрогестерон ацетата предотвращается влияние эстрогена на кетоновый метаболизм и не наблюдается коренных изменений когнитивных функций [23]. «Исследование здоровья медицинских сестер» – крупномасштабное рандомизированное исследование, охватившее 13 807 человек в возрасте 60–80 лет, результаты которого тоже доказывают вышесказанное. Длительный прием только лишь эстрогенов (не менее 5 лет) или их комбинации с прогестероном снижает когнитивные возможности таких пациентов по сравнению с теми, кто не принимает МГТ в этой же возрастной группе. Для правильного понимания таких контрастных результатов и восприятия различных точек зрения о влиянии МГТ на состояние когнитивных возможностей женского организма была разработана исследовательская программа KEEPS-Cog. Она является своеобразным ответвлением большого KEEPS-исследования (эффекты влияния гормональной терапии на состояние сердечно-сосудистой системы). Исследование проводилось с целью систематизации результатов влияния гормональной терапии на ментальные и поведенческие реакции пациентов. Результаты KEEPS-исследования, можно сказать, аналогичны результатам WHIMS-исследования [24].

В исследовании KEEPS-Cog участвовали 662 женщины, и они принимали гормональные препараты в следующих комбинациях: 1) трансдермальный эстрадиол и микронизированный прогестерон; 2) низкие дозы конъюгированного эстрогена животного происхождения и микронизированного прогестерона; 3) плацебо. У всех этих женщин начало гормональной терапии совпало с ранним менопаузальным периодом, результаты исследования со статистической точки зрения по сравнению с плацебо не показали заметных изменений памяти, концентрации внимания, в то же время у пациентов 2-й группы в последующие 4 года наблюдалось уменьшение случаев депрессии и нервных расстройств. Участники этого исследования не подвергались оперативным вмешательствам – гистерэктомии и оофорэктомии. По сравнению с WHIMS-исследованием участники KEEPS-Cog-исследования использовали трансдермальную форму эстрогена и микронизированный прогестерон в малых дозах. Режим введения препаратов в отличие от WHIMS-исследования был максимально приближен к естественному гормональному режиму, т. е. циклическому режиму организма [25, 26]. Разница в выборе дизайна, подборе пациентов, возможно, повлияла на разнородность конечных результатов. Планируется повторная оценка состояния участников KEEPS-исследования через 10 лет в исследовании KEEPS Continuation study. В этом исследовании планируется оценить долговременные когнитивные и психоэмоциональные эффекты МГТ, показатели нейровизуализации головного мозга, наличие биомаркеров риска болезни Альцгеймера. Еще в одном крупномасштабном рандомизированном исследовании ELITE сравнивались показатели результатов раннего и более позднего начала МГТ. В исследование были включены пациенты следующих возрастных групп: 1) первые 6 лет после менопаузы; 2) 10 лет и более длительный период пребывания в постменопаузе. Все пациенты принимали пероральный эстрадиол в течение 5 лет. Результаты не показали

относительного ухудшения или улучшения когнитивных функций у молодых женщин. В отличие от показателей WHIMS в старшей возрастной группе (10 лет и более в постменопаузе) не отмечалось отрицательных изменений в когнитивных функциях [27]. Несмотря на контрастность мышления и неоднозначность современных исследований при первичной гипоестрогении, сопровождающейся ночной потливостью, приливами, вазомоторными расстройствами, беспричинной тревогой, быстрой сменой настроения и другими снижающими качество жизни симптомами, большинство авторов для получения долговременного положительного эффекта рекомендуют более раннее начало МГТ.

■ ПЕРИМЕНОПАУЗА И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Депрессии и психоэмоциональные расстройства больше всего проявляют себя в лютеиновой фазе цикла, во время беременности, в послеродовом и менопаузальном периодах. Депрессия, изменчивость настроения, бессонница, ночная потливость, раннее пробуждение, по-видимому, связанные между собой понятия и требуют всестороннего наблюдения и специального лечения. Было доказано воздействие возраста, социальных и физических показателей, индекса массы тела, самооценки, физической активности, образа жизни на симптомы менопаузы, в том числе на психоэмоциональный статус женщины. В основном внешний вид и качество жизни – основные факторы, влияющие на состояние женщины в постменопаузальном периоде. Несмотря на скудную информацию о роли эстрогенов в регулировании психоэмоционального состояния женщин в перименопаузальном периоде, важно учитывать данные об их влиянии на формирование перименопаузальной депрессии. Как сказано выше, эстрадиол (E2) – фактор, участвующий в синтезе, метаболизме и эффектах влияния таких классических нейротрансмиттеров, как серотонин, дофамин и норадреналин. Было обнаружено стимулирующее влияние эстрадиола на нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), доказана роль его дефицита в формировании послеродовой и перименопаузальной депрессии [28].

Прогестерон и его метаболит аллопрегнанолон, стимулируя ГАМК-эргическую систему, ингибируют синаптическую связь, и реализуется анксиолитический эффект, подобный эффекту бензодиазепинов. Негативное влияние прогестерона на когнитивные возможности женщин изъясняется его ГАМК-эргическим эффектом на гиппокамп.

Проведенное в Австралии (2017) и охватившее 5336 пациентов репродуктивного и перименопаузального/постменопаузального периодов рандомизированное долговременное исследование здоровья женщин показало, что риск возникновения депрессии зависит от объема проведенных оперативных вмешательств на репродуктивных органах. Наблюдения свидетельствовали, что риск развития депрессии среди пациентов с гистерэктомией и оофорэктомией на 44% больше по сравнению с пациентами с интактной маткой и яичниками (группа контроля). У пациентов с гистерэктомией и интактными яичниками риск развития депрессивного синдрома на 20% выше по сравнению с контрольной группой [29]. Сведения о повышении рисков возникновения депрессивных состояний были также получены в других крупномасштабных рандомизированных долговременных исследованиях, например в «Гарвардском исследовании самочувствия и циклов у женщин среднего возраста» (2018), «Австралийском исследовании женского здоровья» (2017), «Сиэтлском

исследовании здоровья женщин среднего возраста» (2018) и других исследованиях. Дж.Л. Гордон и соавт., проанализировав результаты этих исследований, пришли к выводу, что в патогенезе больших депрессивных нарушений основную роль играет не уровень гормонов, а их флюктуации, т. е. изменчивость их соотношений [30]. В очередном долговременном исследовании 203 женщины, находящиеся уже в периоде менопаузы, наблюдались в течение 14 лет. Результаты исследований показали, что по сравнению с постменопаузой риск развития депрессивного состояния более высок в переходном менопаузальном периоде. Это и другие подобные исследования позволили создать гипотезу Penn Ovarian Aging Study (POAS). Суть гипотезы состоит в том, что при перименопаузе выраженность депрессивных симптомов увеличивается, а спустя несколько лет после менопаузы постепенно ослабевает. В другом рандомизированном исследовании 172 женщины были разделены на 2 группы: 1) получающие в циклическом режиме трансдермально эстрадиол (Е2) и перорально микронизированный прогестерон; 2) плацебоконтролируемая группа. В результате исследования было установлено, что у пациентов 1-й группы наблюдался более низкий риск развития депрессивных симптомов; процентное соотношение равнялось 32,3 и 17,3% соответственно. Этот эффект особенно проявился в начале терапии, раннем перименопаузальном периоде [31]. Из опубликованных П. Маки и соавт. результатов становится понятно, что у женщин среднего возраста эстрогены могут усугубить реакцию на антидепрессанты, но при некоторых признаках менопаузы, например вазомоторных расстройствах, их назначение является обязательным. В большинстве источников литературы, посвященных проблемам женского здоровья, менопаузальный переходный период считается фактором риска возникновения депрессивных расстройств. Ряд современных авторов отмечают, что между пациентами, использующими Е2 в течение 20 недель и принимающими плацебо, а также не имеющими никаких жалоб по поводу депрессии, не отмечалось каких-либо различий в гормональном статусе [32]. Исследования показали, что, несмотря на положительное влияние на психоэмоциональный статус женщин с менопаузальной депрессией, не следует назначать МГТ без клинически подтвержденных признаков заболевания. При наличии депрессивных и вазомоторных признаков влияние МГТ увеличивается за счет потенцирования эффекта антидепрессантов. Важно установить этиологию симптомов депрессии у пациентов, учитывая особенности различия между пациентами, длительно страдающими депрессивными расстройствами, и пациентами, заболевшими в менопаузальном периоде [33]. В первом случае основным направлением лечения являются антидепрессанты, во втором случае гормональная терапия должна применяться наряду с немедикаментозными методами лечения (физические упражнения, правильное питание и режим здорового сна).

■ НАРУШЕНИЕ СНА В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРЕХОДНОМ ПЕРИОДЕ

Женщины в периоде менопаузы часто жалуются на нарушения сна, в том числе по причине его продолжительности (сокращение фазы глубокого сна), частые пробуждения и состояния ночного апноэ. Начавшиеся в период пременопаузы, подобные жалобы обычно продолжаются и в постменопаузальном периоде. Нарушения сна могут быть последствием заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения, психоэмоциональных дисфункций, что способствует снижению качества жизни и трудоспособности. Проблемы,

связанные с нарушением сна, можно разделить на следующие группы: затруднения в отхождении ко сну, частые ночные пробуждения / прерывистый сон и ранние пробуждения. Наблюдение более 3000 женщин в течение 8 лет показало, что прерывистый сон и ночные пробуждения являются ранними и широко распространенными жалобами у этой категории пациентов. Получены интересные результаты о влиянии причины менопаузы (хирургическая/естественная) на нарушения режима сна. Например, хирургическая менопауза связана с серьезными нарушениями сна; у пациентов, перенесших двустороннюю оофорэктомию, риск возникновения тяжелых вазомоторных изменений высок по сравнению с пациентами с естественной менопаузой. В большинстве исследований нарушения сна связаны с вазомоторными симптомами. Результаты SWAN-исследования показали, что у женщин с приливами средней и тяжелой степени (6–14 раз в сутки) нарушения сна встречаются в 3 раза чаще, чем у женщин данного возраста, но без вышеуказанных патологий [34].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на данных современных авторов, можно отметить, что согласно концепции «эуэстрогении» влияние МГТ на когнитивные способности женщин могут быть различными. Для решения этой проблемы до сих пор существует необходимость в долговременных исследованиях, учитывающих время начала гормональной терапии, медикаментозное лечение, схемы лечения, составы доз, анамнестические данные, особенности когнитивного и соматического состояния пациента до и после лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Dementia. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-sheets/detail/dementia>.
2. Beard J.R., de Carvalho I.A., et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):62145–2154.
3. Maki P.M., Thurston R.C. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11(6):421–427.
4. Rudnicka E., Napierala P., Podfigurna A., et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;6–11.
5. Karlamangla A.S., Lachman M.E., Han W., et al. Evidence for cognitive in midlife women: study of women's health across the nation. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169008.
6. Dause T.J., Kirby E.D. Aging gracefully: social engagement joins exercise and enrichment as a key lifestyle factor in resistance to age – related cognitive decline. *Neural Regen Res*. 2019;14:39–42.
7. Karim R., Dang H., Henderson V.W., et al. Effect of reproductive history and exogenous hormone use on cognitive function in mid and late-life. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(12):2448–2456/
8. Greendale G.A., Han W., Huang M., et al. Longitudinal assessment of physical activity and cognitive outcomes among women at midlife. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213227.
9. Kuh D., Cooper R., Moore A., et al. Age at menopause and lifetime cognition: Findings from a British birth cohort study. *Neurology*. 2018;90(19):e1673–e1681. doi: 10.1212/WNL.0000000000005486
10. Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. Menopause and menopausal state of a woman. M.: Russian society of obstetrician-gynecologist; 2021.
11. Rentz D.M., Weiss B.K., Jacobs E.G., et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. *Menopause*. 2017;24(4):400–408. doi: 10.1097/GME.0000000000000771
12. Morgan K.N., Derby C.A., Gleason C.E. Cognitive changes with reproductive aging, perimenopause and menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*.
13. Gava G, Alvisi S, et al. Cognition mood and sleep in menopausal transition: The role of menopausal hormonal therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. doi: 10.3390/medicina55100668
14. İmtiaz B., Taipale H., Tanskanen A., et al. Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nation-wide case-control study. *Maturitas*. 2017;98:7–13. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.002
15. Turner R.J., Kerber J.J. A theory of eu-estrogenemia: a uni-flying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086–1097. doi: 10.1097/GME.0000000000000895
16. Hara Y., Waters E.M., McEwen B.C., et al. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiol Rev*. 2015;95(3):785–807. doi: 10.1152/physrev.00036.2014
17. Gava G, Visconti M., Salvi F., et al. Prevalence and psychopathological determinants of sexual dysfunction and related distress in women with and without multiple sclerosis. *J Sex Med*. 2019;16(6):833–842.

18. Soares C.N. Depression and menopause: An update on current knowledge and clinical management for this critical window. *Med. Clin. North Am.* 2019;103(4):651–667. doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001
19. Savolainen-Peltonen H., Rahkola-Soisalo P., Hoti F., et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nation-wide case control-study. *BMJ.* 2019;12(6):669.
20. McCarrey, Resnick S.M. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Horm.B.* 74(6):167–172. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.03.003
21. Morgan K.N., Derby C.A., Gleason C.E. Cognitive with Reproductive Aging, Perimenopause and Menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):751–763. doi: 10.1016/ogj.2018.07.011.j
22. Gleason C.E., Dowling N.M., Wharton W., et al. Effects of hormone on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLOS. Med.* 2015;12(6):e1001833. doi: 10.1371/j.pmed.1001833
23. Hickey M., Schoenacker D.A., Joffe H., et al. Depressive symptoms across menopause transitions: findings from a large population based-cohort study. *Menopause.* 2016;23(12):11287–1293. doi: 10.1097/GME.0000000000000528
24. Gordon J.L., Rubinow D.R., Eisenlohr-Moul T.A. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition. *Menopause.* 2016;23(3):257–266.
25. Dotlic J., Radovanovic S., Rancic B., et al. Mental health aspect of quality of life in the menopausal transition. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2021;42(1):40–49. doi: 10.1080/0167482X2020.1734789
26. Reubeen R., Karkaby L., McNamee C., et al. Menopause and cognitive complaints: are ovarian hormones linked with subjective cognitive decline? *Climacteric.* 2021;24(4):321–332.
27. Guerin E., Goldfield J., Prud'homme D. Trajectories of mood and stress and relationship with protective factors during the transitions during the transition to menopause: results using latent class growth modeling in a Canadian cohort. *Arch Women Ment Health.* 2017;20(6):733–745.
28. Rubinow DR., Johnson S.L., Schmidt P.J., et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety.* 2015;34(8):539–549.
29. Metcalf C.A., Johnson R.L., Freeman E.W. et al. Influences of the menopause transition and adverse childhood experiences on peripheral basal inflammatory markers. *Brain Behav Immun Health.* 2021 Jun 1;15:100280.
30. Jaff N.G., Maki P.M., et al. Scientific insights into brain fog during the menopause transition. *Climacteric.* 2021;24(4):317–318.
31. Dubrovina S.B. Rational approach to hormone therapy in perimenopausal women. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;(7):112–116.
32. Denley MCS, Gatford NJF, Sellers K.J., Srivastava D.P. Estradiol and the development of the cerebral cortex: An unexpected role? *Front Neurosci.* 2018;12(6):6–11.
33. Yureneva S.V., Ermakova E.I. Evaluation of the effectiveness of alternative methods of treatment of menopausal symptoms in postmenopausal women. *Medical Advice.* 2017;(2):76–80.
34. Wilson L., Pandeya N., Byles J., et al. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(4):381–392.