


ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет

Направление «Медицина»

Кафедра психиатрии и наркологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

 д.м.н., проф. Петрова Н. Н.

(подпись)

« _ » _____ 2017 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**НА ТЕМУ: ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА
У ПАЦИЕНТОК С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
И НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВИТАМИНА D**

Выполнила студентка 602 группы

Джумаева Ольга Каримова

Научный руководитель

д.м.н., проф. Петрова Наталия Николаевна

Санкт-Петербург

2017

Оглавление

Список сокращений	5
Введение.....	6
1. Актуальность проблемы	6
2. Цели и задачи исследования	7
Глава I. Обзор литературы	7
1.1. Климактерический период.....	7
1.1.1. Определение понятий	7
1.1.2. Клиническая картина климактерического синдрома	9
1.2. Психоэмоциональные расстройства в перименопаузе	10
1.2.1. Эпидемиология и особенности психоэмоциональных расстройств в перименопаузе	10
1.2.2. Депрессия	15
1.2.2.1. Предрасполагающие факторы развития аффективных расстройств в перименопаузе	18
1.3. Эстроген и центральная нервная система	19
1.3.1. Нейропротективная функция эстрогена	21
1.3.2. Эстроген и энергетический обмен в нервной ткани.....	22
1.3.3. Эстроген и нейромедиаторы	24
1.3.4. Полиморфизм генов рецепторов эстрогенов.....	25
1.3.5. Гормональная терапия аффективных расстройств в перименопаузе.....	25
1.4. Витамин D	27
1.4.1. Метаболизм витамина D в организме	27
1.4.2. Рецептор витамина D	30

1.4.3. Определение уровня витамина D	31
1.4.4. Витамин D и центральная нервная система	33
1.4.5. Витамин D и психические расстройства.....	38
1.4.6. Витамин D и когнитивные нарушения	43
Глава 2. Материалы и методы.....	44
2.1. Материалы исследования	44
2.2. Методы исследования	47
Глава 3. Результаты исследования	49
3.1. Клинико-шкальная характеристика больных с климактерическим синдромом.....	49
3.1.1. Характеристика психических расстройств по МКБ-10	49
3.1.2. Характеристика психического состояния больных с климактерическим синдромом по MADRS.....	51
3.1.3. Характеристика психического состояния пациенток с климактерическим синдромом по HADS	54
3.1.4. Характеристика пациенток по наличию когнитивных нарушений по шкале MoCA	58
3.1.5. Характеристика пациенток по степени тяжести климактерического синдрома	60
3.1.6. Характеристика пациенток по обеспеченности витамином	62
3.2. Сравнение групп по различным признакам	63
3.2.1. Сравнение групп пациенток с дефицитом и без дефицита витамина D.....	63
3.2.2. Сравнение групп с отсутствием тревоги и с наличием тревоги по HADS.....	66

3.2.3. Сравнение групп с отсутствием депрессии и наличием депрессии по HADS.....	70
3.2.4. Сравнение групп с депрессией и без депрессии по шкале Монтгомери-Асберг.....	74
3.2.5. Сравнение групп пациенток с легкой и умеренной степенью тяжести климактерического синдрома	78
3.2.6. Сравнение групп пациенток с когнитивными нарушениями и без когнитивных нарушений.....	83
3.3. Корреляционный анализ	85
Обсуждение результатов	87
Заключение	92
Выводы	94
Список литературы	95

Список сокращений

- 1,25(OH)₂D₃ – 1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25-дигидроксивитамин D₃
- 25(OH)D – 25-hydroxyvitamin D, 25-гидроксивитамин D₃
- 5-HT-рецептор – серотониновый рецептор
- GPER1 – G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1
- MADRS – Montgomery-Ashburg Depression Rating Scale, шкала депрессии
Монтгомери-Асберг
- STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop
- SWAN – The Study of Women’s Health Across the Nation
- VDR – vitamin D receptor, рецептор витамина D
- АТФ - аденозинтрифосфат
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- E2 – estradiol, эстрадиол
- ИМТ – индекс массы тела
- КС – климактерический синдром
- МАО – моноаминооксидаза
- ПМДР – предменструальное дисфорическое расстройством
- ПМС – предменструальный синдром
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Введение

1. Актуальность проблемы

Изменение демографической структуры общества привело к увеличению в популяции доли женщин старшей возрастной группы. Возрастная группа женщин России в пери- и постменопаузе составляет более 21 млн [29].

Менопаузальный переход является периодом, характеризующимся наиболее высоким риском возникновения ассоциированных с менопаузой психических, когнитивных и соматических расстройств [3, 78].

Частота климактерических симптомов достигает 80% [56]. Психические и когнитивные нарушения с различной степенью выраженности присутствуют в структуре климактерического синдрома у большинства женщин, а иногда являются доминирующими [30].

Психические расстройства являются важной медицинской проблемой, влияющей на качество жизни и социальное функционирование женщин менопаузального возраста [13].

В последнее время появляются свидетельства о наличии взаимосвязи аффективных и когнитивных расстройств с дефицитом витамина D, имеются данные о нейропротективной и нейромодулирующей функции витамина D [21, 115].

Отсутствие единого понимания механизма развития психических и когнитивных расстройств в перименопаузе и подходов к их лечению, обуславливает актуальность изучения взаимосвязи данных нарушений у женщин с климактерическим синдромом и дефицитом витамина D, которая до сих пор не изучалась.

2. Цели и задачи исследования

Цель исследования: выявить особенности психического статуса у пациенток с климактерическим синдромом с дефицитом витамина D.

Задачи:

1. Оценить наличие и степень выраженности аффективных и когнитивных расстройств у пациенток с климактерическим синдромом.
2. Определить уровень 25(ОН)-витамина D в сыворотке крови у пациенток с климактерическим синдромом.
3. Изучить взаимосвязь между уровнем 25(ОН)-витамина D в сыворотке крови и степенью выраженности аффективных и когнитивных расстройств у пациенток с климактерическим синдромом.
4. Выявить факторы, ассоциированные с наличием аффективных и когнитивных расстройств.

Глава I. Обзор литературы

1.1. Климактерический период

1.1.1. Определение понятий

Климактерический период – это физиологический период в жизни женщины, в течение которого доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением сначала генеративной, а затем и менструальной функции [25].

Клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы представлена в результатах 10-летних крупных когортных исследований (STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop). Система STRAW+10 применима к женщинам независимо от возраста, индекса массы тела, демографических показателей или образа жизни [29].

Согласно критериям STRAW+10 климактерический период подразделяют на следующие периоды:

1. Период менопаузального перехода – начальный период снижения функции яичников; он характеризуется увеличением частоты ановуляторных циклов, нарушениями менструального цикла по типу оменореи (оскуднение кровопотери и увеличение межменструального промежутка). Начинается в 40-45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни ФСГ, E2 и снижение ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ). На фоне задержек могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.
2. Менопауза – последнюю менструацию, обусловленную гормональной функцией яичников; определяется ретроспективно через 12 месяцев после прекращения менструаций. Выделяют преждевременную менопаузу (до 40 лет), раннюю (40-45 лет), своевременную (46-54 года) и позднюю (старше 55 лет). У большинства женщин менструальная функция прекращается в среднем в 51 год.
3. Перименопауза – период, объединяющий период менопаузального перехода и 1-й год после менопаузы.
4. Постменопауза, которая разделяется на раннюю и позднюю. Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1a, +1b, +1c, для которых характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение E2, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5-8 лет, чаще симптомы климактерического синдрома. В поздней постменопаузальной фазе (+2) вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15% случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение (Приложение 1).

Климактерический синдром – это своеобразный симптомокомплекс, осложняющий физиологическое течение

климактерического периода. Он характеризуется нейро-психическими, вазомоторными и обменно-эндокринными нарушениями, возникающими на фоне возрастных изменений, происходящих в организме [25].

1.1.2. Клиническая картина климактерического синдрома

Климактерический синдром различной степени выраженности наблюдают у 80% женщин [56].

Ранние симптомы могут манифестировать ещё на фоне сохранённого менструального цикла в период менопаузального перехода или в ранней постменопаузе. К ним относят вазомоторные (приливы жара, ознобы, гипергидроз, головную боль, артериальную гипо- или гипертензию, различные виды аритмий) и психоэмоциональные нарушения (раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, изменения либидо).

Через 2–5 лет появляются **средневременные** урогенитальные расстройства, порой причиняющие значительные страдания (сухость, зуд и жжение во влагалище, поллакиурия, цисталгия, недержание мочи, рецидивирующий бактериальный вагиноз и атрофический вагинит), сексуальная дисфункция и диспареуния, изменение кожи и её придатков (сухость и атрофия кожи, гипертрихоз, сухость и ломкость ногтей и/или волос, морщины).

Группа **поздних нарушений**, возникающих через 5 лет менопаузы и более: повышенный риск кардиоваскулярных заболеваний, постменопаузального остеопороза с патологическими переломами и болезни Альцгеймера [1, 32].

1.2. Психоэмоциональные расстройства в перименопаузе

1.2.1. Эпидемиология и особенности психоэмоциональных расстройств в перименопаузе

Перименопауза – это период максимальных клинических проявлений, характеризующийся наиболее высоким риском возникновения ассоциированных с менопаузой психических и соматических расстройств [3, 78].

Психические нарушения с различной степенью выраженности присутствуют в структуре климактерического синдрома у большинства женщин, а иногда являются доминирующими [30].

Существуют две основные концепции в развитии перименопаузальной депрессии: 1) дефицит эстрогенов (биологическая модель), 2) «домино-эффект» (вторичное развитие аффективных расстройств на фоне нейровегетативных нарушений) [43].

В настоящее время биологическая модель, предполагающая рассмотрение изменения уровня эстрогена в качестве центрального биологического механизма, приводящего к дисрегуляции нейротрансмиттерных систем головного мозга, является наиболее научно обоснованной [13, 35, 67, 103]. Однако, так как четкой взаимосвязи между уровнем половых гормонов в крови и наличием психоэмоциональных симптомов не установлено, считается, что имеет место чувствительность к относительным колебаниям уровня гормонов у некоторых женщин [103].

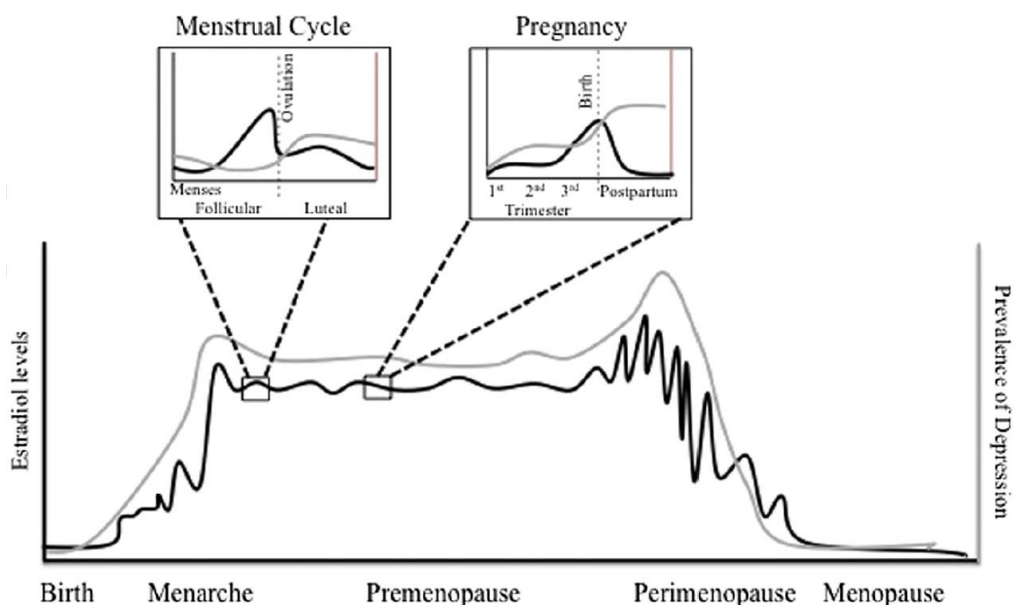


Рис. 1.1. Колебания уровня эстрадиола и распространенность депрессии в различные репродуктивные периоды жизни женщины [54].

(Estradiol levels – уровни эстрадиола; Prevalence of depression; Menstrual cycle – менструальный цикл; Pregnancy – беременность; Birth – рождение; Menarche – менархе; Premenopause – пременопауза; Perimenopause – перименопауза; Menopause – менопауза)

Такие события в жизни женщины, как менархе, овуляция, роды, менопауза, связаны с выраженными колебаниями уровней половых гормонов. Эти периоды ассоциированы с повышенным риском возникновения депрессии, в связи с чем выделены характерные только для женщин психические состояния: предменструальный синдром (ПМС), предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), послеродовая депрессия, климактерическая депрессия, что подтверждает биологическую концепцию развития аффективных расстройств (Рис. 1.1) [44, 54, 68]. Применение комбинированных оральных контрацептивов и агонистов гонадотропного релизинг гормона, блокирующих овуляцию, демонстрирует эффективность в устранении предменструальных симптомов

Сложность проблемы заключается в том, что в патогенезе психических нарушений принимают участие многие факторы – биологические (нейроэндокринные), связанные с возрастной перестройкой организма, психологические, личностные и социально-культурные факторы [11, 18, 30].

Происходящие изменения факторов внутренней и внешней среды требуют активации адаптационных механизмов, от адекватности которых во многом зависит дальнейшее качество жизни женщины [34]. Естественный процесс эндокринной перестройки приводит к серьезному напряжению вегетативной нервной системы, ответственной за адаптацию организма, что при наличии дополнительных факторов может привести к срыву адаптации и развитию соматовегетативных и психических нарушений [30, 34].

С другой стороны, климактерический синдром – это психосоциальная болезнь в связи с тем, что в этот период жизни женщины происходит осмысление и переоценка жизни в целом, корректировка сложившейся системы ценностей в контексте трех, связанных между собой сфер – личной, семейной и профессиональной. Нередко у женщин данной возрастной группы наблюдается явление «тройного кризиса» – возрастного кризиса личности, эффекта профессионального выгорания и кризиса физиологических изменений. В связи с этим появляется множество дополнительных психогенных факторов, которые до этого не причиняли женщине беспокойства. Это так называемые условно-патогенные психические травмы, связанные именно с изменением системы отношения личности. Условно-патогенными психотравмами становятся переживания о неизбежности надвигающегося старения, такие проявления климакса, как изменение внешнего облика (седые волосы, снижение тургора кожи, появление морщин, изменение фигуры тела), изменение либидо. Все эти изменения превращают сам по себе факт климактерического периода в психотравмирующую ситуацию [5, 18, 20, 30, 33].

Множественные соматические симптомы, встречающиеся в данной популяции пациенток, могут быть как проявлением депрессии или вазомоторных нарушений менопаузального перехода, так и результатом их сложного взаимовлияния, происходящего не только на феноменологическом, но и патофизиологическом уровне [13].

Психологические реакции женщин на наступление климактерия неоднозначны и имеют значение в адаптации женщины в дальнейшей жизни. У 20% наблюдается пассивная реакция с принятием его как неизбежности; у 15% – реакция имеет невротический характер и протекает в виде своеобразного «сопротивления» с нежеланием принимать происходящие изменения, при этом преобладает, как правило, нейropsychическая симптоматика; у 10% женщин развивается повышение социальной активности, возникает критическое отношение к жалобам сверстниц и только у 55% наблюдается адекватная реакция с постепенным приспособлением к возрастным нейрогормональным реакциям организма [3].

Кроме различного рода экзогенных, эндогенных и психогенных факторов в этиологии и патогенезе психических нарушений в период климактерия важным является «почва», на которую попадают различные провоцирующие факторы [4, 18, 22]. Многие авторы считают, что климактерические формы неврозов имеют сходство с преморбидными особенностями личности. Такие черты характера, как неуверенность в себе, склонность к тревожности, эмоциональная зависимость, эгоцентризм, плохая приспособляемость в обществе, бедность межперсональных взаимоотношений, способствуют развитию климактерического симптомокомплекса [18, 30]. Обнаружено, что при смешанном тревожно-депрессивном расстройстве у женщин преобладает сенситивная акцентуация характера, при соматоформном расстройстве – эпилептоидная, при конверсионных расстройствах – истероидная и истероэпилептоидная [2].

По своим проявлениям нарушения психовегетативной сферы весьма разнообразны и неспецифичны, в связи с чем существуют трудности выделения особого типа психических нарушений менопаузального перехода. Тем не менее, сочетание психической симптоматики с соматическими климактерическими симптомами создает характерную психопатологическую клиническую картину, которая встречается у женщин именно в этот период. Многообразие психоэмоциональных проявлений нашло отражение в терминологии: «климактерический невроз», «невроз тревоги», «психосоматический климактерический синдром», «психоэндокринный климактерический синдром», «климактерический диэнцефальный синдром», «инволюционный невроз». В структуре этих нарушений преимущественно встречаются пограничные психические и психосоматические расстройства [13, 18, 34].

Психопатологические проявления в климактерическом периоде представлены различными сочетаниями депрессивных (подавленное настроение с преобладанием безрадостности, тревоги, раздражительность, общая слабость, вялость, повышенная утомляемость, страх старения, одиночества, материального неблагополучия, потери внешней привлекательности), соматоформных (конверсионных, соматизированных, вегетативных: приливы жара в теле или озноб, повышенная потливость, непереносимость духоты, чувство нехватки воздуха, ощущение «жжения» в теле, «перебоев» в работе сердца, алгии, диспепсия, давящая боль в груди, дрожь в теле, псевдообморочные состояния, головокружение, «спазмы» в горле), ипохондрических (истерофобии, навязчивые опасения болезни) и патохарактерологических (демонстративность, театральное «горевание», суицидальный шантаж, дисфорические вспышки, «вымогательство заботы» и т.д.) расстройств [7].

Характерным для женщин климактерического возраста является астеноневротический синдром, который проявляется плаксивостью,

раздражительностью, ощущением страха, тревоги, непереносимостью звуковых и обонятельных раздражителей [5].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) состояния, встречающиеся в климактерическом периоде, представлены в следующих рубриках: расстройства настроения (депрессивный эпизод – F32, дистимия – F34.1); невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (тревожно-фобические расстройства – F40 и другие тревожные расстройства – F41; реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации – F43; диссоциативные (конверсионные) расстройства – F44, соматоформные расстройства – F45, другие невротические расстройства – F48); истерическое расстройство личности – F60.4 [7].

Нарушения сна, которые часто встречаются у женщин с климактерическим синдромом, ассоциированы с когнитивными нарушениями и повышенным риском деменции. Также недостаток сна может индуцировать накопление β -амилоида в головном мозге и способствовать развитию болезни Альцгеймера [56].

1.2.2. Депрессия

Из психических нарушений депрессия рассматривается как одна из важных проблем, влияющих на качество жизни и социальное функционирование женщин средней возрастной группы [13].

Депрессия (от лат. *depression* – подавление, угнетение) – психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями.

Основные симптомы: снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее почти ежедневно и большую часть дня и продолжающееся не менее 2 недель вне зависимости от ситуации; отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями; снижение энергии и повышенная утомляемость.

Дополнительные симптомы: сниженная способность к сосредоточению и вниманию; снижение самооценки и чувство неуверенности в себе; идеи виновности и унижения; мрачное и пессимистическое видение будущего; идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства; нарушенный сон; нарушенный аппетит [28].

Риск развития депрессивных расстройств и появления депрессивных симптомов у женщин в 2-3 раза выше, чем у мужчин, начиная с менархе до наступления поздней постменопаузы, но особенно высок риск их возникновения во время менопаузального перехода [54, 68, 82, 86, 111, 112]. При этом в период менопаузального перехода увеличивается риск как манифестации аффективных расстройств у прежде не имеющих психических нарушений женщин, так и рецидива имеющегося психического заболевания [13, 65].

Менопаузальная депрессия носит стертую форму, в клинической картине которой доминируют невротические, соматизированные, вегетативные расстройства. Многие из таких депрессивных расстройств не распознаются врачами, обусловленные тем, что пациенты часто предъявляют жалобы, касающиеся исключительно соматического состояния. Наличие коморбидных состояний, имеющих с депрессией ряд общих симптомов (утомляемость, нарушения сна, аппетита), также затрудняет диагностику депрессивных расстройств. Хроническое затяжное течение депрессии существенно снижает социальную адаптацию пациентов [25].

В этот период могут возникать различные депрессивные расстройства в зависимости от преобладания в их генезе роли того или иного фактора (генетического, эндокринного, психогенного) [31].

Климактерическая депрессия развивается в пременопаузе в структуре климактерического синдрома, сопровождая с вегетативно-сосудистые и обменно-эндокринные расстройства. ская депрессия развивается по типу «домино-эффекта» – гормональные изменения вызывают соматические проявления (приливы жара, нарушение сна, ночная потливость, повышение аппетита), которые отрицательно влияют на психическое состояние женщины. Выраженность депрессии коррелирует с тяжестью климактерического синдрома, при этом чаще всего глубина ее ограничивается уровнем дистимии. Психическая травма при климактерической депрессии является дополнительным, утяжеляющим течение патологического процесса фактором [11, 30, 31].

При **психогенной депрессии** психическая травма является основным этиологическим моментом, нет выраженной связи с тяжестью климактерических соматовегетативных проявлений, климактерий лишь повышает чувствительность к воздействию психогенного фактора. Вегетативно-сосудистые нарушения отходят на второй план и вновь становятся актуальными после разрешения психотравмирующей ситуации [30, 31].

При **эндогенной депрессии** психогении отводится роль лишь провоцирующего, или разрешающего фактора [30]. Считается, что значение эндогенных механизмов формирования депрессивного расстройства с возрастом снижается, а на первый план выходит неблагоприятная роль экзогенных факторов [22].

1.2.2.1. Предрасполагающие факторы развития аффективных расстройств в перименопаузе

Психосоциальные факторы. В этот период особенно важными для женщины становятся такие факторы, как семейное положение, взаимоотношения с мужем и детьми, материальная обеспеченность, самоуважение [5]. В перименопаузе женщина становится особенно чувствительна к стрессовым событиям в жизни, связь депрессии с которыми хорошо изучена [66].

Депрессия в анамнезе. Большое депрессивное расстройство в анамнезе является строгим предиктором развития депрессии в климактерическом периоде, повышая риск возникновения депрессии в 3 и более раз [64, 65, 67]. Кроме того, наличие ПМДР и послеродовой депрессии в жизни женщины, свидетельствующих о склонности к повышенной чувствительности к гормональным колебаниям, также ассоциированы с появлением депрессии в климактерическом периоде [69].

Вазомоторные симптомы.

Наличие вазомоторных симптомов ассоциировано с увеличением риска возникновения депрессивных симптомов в перименопаузе. Одна из вероятных причин этой взаимосвязи – колебание гормональных уровней одновременно повышает риск возникновения и вазомоторных, и депрессивных симптомов. Имеются данные, что большая длительность менопаузального перехода и, как следствие, более длительный период гормональных колебаний увеличивают риск возникновения депрессии, и наоборот, быстрый подъем ФСГ, короткий период менопаузального перехода снижают этот риск [69, 113].

Плохой сон. Депрессия в климактерии может быть связана с нарушениями сна, которые испытывает большая часть женщин в этот период. Трудно установить, что является первопричиной в данном ситуации, так как нарушения сна являются одним из симптомов депрессии.

Однако, данная взаимосвязь подтверждается во многих исследованиях [65, 66, 69, 107].

Ожирение. Метаболические нарушения часто сопровождают климактерический период и ассоциируются с повышенным риском появления психических расстройств [48]. Повышенный ИМТ у женщин в менопаузе ассоциирован с депрессией, что дает основание предполагать, что сочетание гормональных и метаболических факторов может влиять на развитие депрессивных симптомов [57].

1.3. Эстроген и центральная нервная система

Центральная нервная система является одной из наиболее важных нерепродуктивных мишеней для женских половых гормонов. Взаимодействие геномных и негеномных механизмов определяет широкий спектр функций половых стероидов в головном мозге.

Хотя определение перименопаузы основывается на функциональных изменениях в репродуктивной системе, в 70 % случаев симптоматического течения этого периода обнаруживают наличие психоневрологических симптомов. Тяжесть перименопаузального перехода определяет ряд неврологических симптомов, включающих нарушение терморегуляции, депрессию, нарушения сна, болевые и когнитивные расстройства. Многообразие психоневрологических расстройств свидетельствует об изменениях в различных областях головного мозга, в то время как их одновременное появление предполагает наличие одного или нескольких общих контролирующих факторов. Если же общие факторы существуют, они должны отвечать на определенные условия. В первую очередь, это изменение их уровня в перименопаузе по сравнению с предшествующим репродуктивным периодом, наличие отвечающих элементов на эти факторы в вовлеченных областях головного мозга, механизмы действия, которые учитывали бы разнообразие симптомов и исчезновение данных симптомов под воздействием контролирующих факторов. Среди потенциальных

контролирующих факторов, эстроген отвечает большинству из этих условий [56].

Доказано, что эстрогены оказывают нейромодулирующее и нейропротективное действие [56, 112]. Далее будут рассмотрены основные функции эстрогенов в ЦНС для лучшего понимания процессов, вследствие которых колебания уровня эстрогенов в период менопаузального перехода могут влиять на настроение и когнитивные функции.

Эстрогеновые влияния в головном мозге реализуются преимущественно благодаря гормонам, поступающим с током крови. Кроме того возможен локальный синтез из тестостерона и холестерина при участии фермента ароматазы, присутствующей в нейронах головного мозга в большом количестве [95].

Эстрогеновые рецепторы (ЭР) представлены двумя основными классами: внутриклеточными ЭР двух типов (α и β) и мембран-связанными ЭР. Оба класса рецепторов богато представлены в головном мозге – как в нейронах, так и в глиальной ткани [95]. Высокая экспрессия ЭР отмечается в областях головного мозга, являющихся анатомическим субстратом эмоциональных реакций и когнитивных функций таких как преоптическая область гипоталамуса, гиппокамп и его проводящие пути, ядра миндалевидного комплекса, прозрачная перегородка, поясная извилина, ядра шва, голубое пятно [56],[44],[27].

Помимо классических рецепторов эстрадиола (РЭ α и РЭ β), являющимися транскрипционными факторами, доказано существование рецептора эстрадиола, 7 раз пронизывающего мембрану и ассоциированного с g-белком (GPER1 – G protein-coupled estrogen receptor 1).

Кроме того, половые гормоны оказывают воздействие на центральную нервную систему не только благодаря связыванию со специфическими рецепторами, но и путем воздействия на другие типы

рецепторов, включая GABA-A, NMDA, серотониновые и дофаминовые рецепторы [44].

1.3.1. Нейропротективная функция эстрогена

Эстрадиол является нейропротектором как *in vivo*, так и *in vitro* [8]. Эстрогены оказывают нейротрофический эффект, ускоряют рост дендритических окончаний нейронов в гиппокампе и префронтальной коре, как напрямую, так и опосредованно через увеличение синтеза нейротрофического фактора головного мозга [44]. По результатам мета-анализа Molendijk M. L. и соавт. получены данные о снижении уровня нейротрофического фактора головного мозга у пациентов с депрессией и нормализация его уровня на фоне лечения антидепрессантами [96].

В экспериментальных исследованиях на крысах было отмечено изменение плотности дендритных шипиков в амигдале в течение эстрального цикла, а введение эстрадиола крысам сопровождалось увеличением их плотности [112]. Положительные эффекты эстрогенов обнаружены в гиппокампе, где под их воздействием происходит увеличение шипикового аппарата на латеральных ветвях апикальных дендритов CA1 пирамидальных клеток гиппокампа, населенных NMDA-рецепторами, что увеличивает уровень глутаматергической активности, а также усиливается нейрогенез и увеличивается объем гиппокампа [112], [8].

У женщин, получавших терапию эстрогенами, обнаружено усиление локального кровотока в гиппокампе, парагиппокампулярной извилине и средней височной доле в сравнении с теми, кто не принимал эстрогены [112]. Показано, что объем гиппокампа у женщин, использующих гормональную терапию, больше по сравнению с женщинами, не использующими ее, и с мужчинами [44]. Имеются данные, что у пациентов с большим депрессивным расстройством снижены объем гиппокампа и плотность дендритных шипиков [54].

Кроме того, E2 обладает антиоксидантными свойствами, уменьшая утечку свободных радикалов, повышая активность антиоксидательных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), а также благодаря способности молекулы эстрадиола хелатировать окислительно-активные ионы металлов [8].

Существует целый ряд сигнальных каскадов, регулирующих апоптоз клетки, опосредованных через эстрогеновые рецепторы. В результате активации киназ (PI3K-AKT, ERK1-ERK2, JAK-STAT3) запускается экспрессия антиапоптотических генов и ростовых факторов и, наоборот, ингибируется экспрессия проапоптотических генов и провоспалительных молекул в ядре клетки. Еще одним важным механизмом действия эстрогена, защищающим нейроны от гибели, является усиление экспрессии антиапоптотических белков BCL-2, BCL-XL, BCL-W и снижение экспрессии проапоптотических факторов семейства BCL-2 [41].

Влияние эстрогенов на сосуды опосредовано увеличением продукции вазодилататоров (NO, эндотелиального фактора гиперполяризации, простаглицлина) и даунрегуляцией вазоконстрикторов (эндотелина 1 и др.) [8].

В дополнение, эстрогены подавляют образование β -амилоида из белка-предшественника, тем самым препятствуя развитию болезни Альцгеймера [26]. Снижение уровня эстрадиола после менопаузы ассоциировано с повышенным риском когнитивных нарушений, аффективных расстройств и болезни Альцгеймера. Нейропротективные эффекты эстрогена также находят отражение в положительном влиянии менопаузальной гормональной терапии на когнитивные и психэмоциональные функции женщин [41, 100].

1.3.2. Эстроген и энергетический обмен в нервной ткани

По мнению американского исследователя Бринтон Р., одним из ключевых патофизиологических механизмов когнитивных нарушений

является нарушение энергетических процессов в нейронах головного мозга и, в частности, дефицит эстрогена – важнейшего регулятора энергетического метаболизма. В период резкого снижения уровня эстрадиола, связанного с выключением функции яичников, наблюдается снижение метаболизма глюкозы в головном мозге и вместе с этим возрастает частота нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений (Рис. 1.2) [56]. Он оказывает положительное влияние на всю биоэнергетическую систему головного мозга, начиная от транспорта глюкозы в клетки до гликолиза, цикла Кребса, окислительного фосфорилирования и продукции АТФ [95].

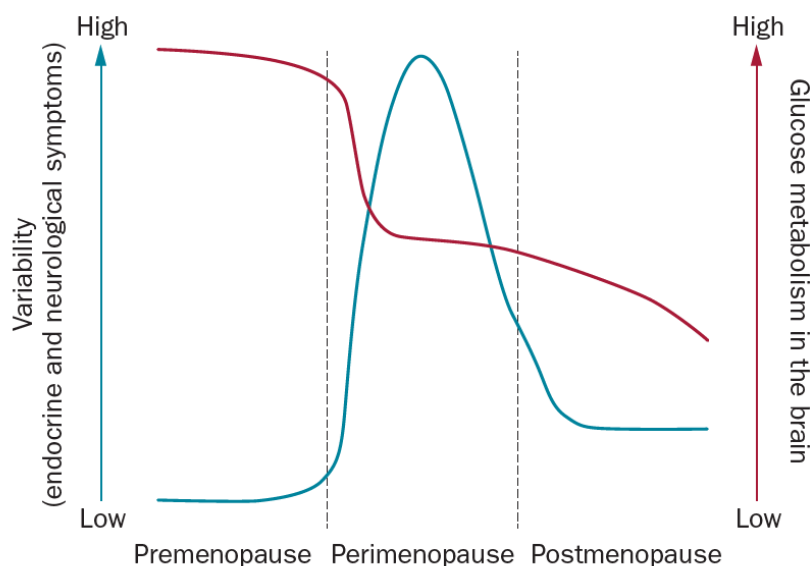


Рис. 1.2. Изменение нейроэндокринной симптоматики и метаболизма глюкозы в пре-, пери- и постменопаузе [56].

В митохондриях происходит процесс окислительного фосфорилирования пировиноградной кислоты с образованием большого количества энергии, необходимой не только для выживания, но и для реализации специализированных физиологических функций клетки [117]. В мембранах митохондрий определены оба типа РЭ, поэтому митохондрии служат полноценной мишенью для эстрогенов. Эстрадиол значительно увеличивает митохондриальное дыхание, повышает эффективность транспорта электронов в дыхательной цепи, таким образом, повышая

производство энергии в нейроне [8]. Замечено, что овариэктомия у мышей приводит к снижению метаболической активности в мозге на 15-25% [56].

Было показано, что овариэктомия ведет к значительному снижению количества ряда транспортеров глюкозы, включая GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-4. Снижение уровня яичниковых гормонов приводит к значительному уменьшению утилизации глюкозы в головном мозге вследствие нарушения митохондриальной биоэнергетической функции [59].

1.3.3. Эстроген и нейромедиаторы

Эстроген участвует в регуляции функциональной активности гипоталамо-гипофизарной оси, симптомы дисрегуляции которой как раз проявляются при флюктуации уровня стероидных гормонов во время менопаузального перехода [96].

В настоящее время ведущей теорией развития депрессии является моноаминовая теория, основанная на положении о функциональном дефиците серотонинергической системы и дисрегуляцией норадренергической системы [14]. Эстроген участвует в синтезе, метаболизме, регуляции плотности рецепторов классических нейротрансмиттеров, играющих основную роль в патогенезе депрессии (серотонин, дофамин, адреналин, норадреналин, ацетилхолин) [98].

Доказано, что эстроген повышает серотонинергическую постсинаптическую чувствительность, усиливает транспорт и обратный захват серотонина, увеличивает число серотониновых рецепторов, активирует 5-НТ1 рецепторы и ингибирует 5-НТ2 рецепторы. Эстроген увеличивает синтез серотонина в головном мозге, активируя транскрипцию гена триптофангидроксилазы-2, а также, вытесняя триптофан из связанного с альбумином плазмы состояния, тем самым увеличивая количество свободного триптофана, поступающего в мозг, где из него в последующем синтезируется серотонин [67, 93, 112]. Эстроген снижает активность фермента МАО, ответственного за катаболизм моноаминов [112].

Эстрадиол через PЭβ влияет на активность дофаминовых D2-рецепторов и транспортеров дофамина в коре, стриатуме и гиппокампе овариэктомированных крыс. Через PЭα, ассоциированный с плазматической мембраной и GPER1, ингибирует захват дофамина [8].

Эстрогены повышают выработку ацетилхолина и увеличивают количество синаптических связей между нейронами в гиппокампе [35].

У женщин с хирургической менопаузой отмечается повышенный риск возникновения депрессивных симптомов и тревоги.

1.3.4. Полиморфизм генов рецепторов эстрогенов

Активно изучаются варианты полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов и их взаимосвязь с различными заболеваниями. Например, женщины, гомозиготные по ESR1 (ЭPα) rs9340799 вариант G, имели 1,6-кратный риск возникновения в течение жизни большого депрессивного расстройства [56]. С болезнью Альцгеймера были ассоциированы полиморфизмы гена ESR1 PvuII and XbaI [58, 80]. В одном исследовании была выявлена связь между поздней депрессией у женщин, не получавших гормональную терапию, и полиморфизмом ЭPα [97]. В другом исследовании связь между депрессией у женщин и полиморфизмами гена ЭPα и VDR не была найдена [116].

1.3.5. Гормональная терапия аффективных расстройств в перименопаузе

Период менопаузального перехода и ранней постменопаузы является одновременно «окном наибольшей уязвимости» для аффективных и когнитивных нарушений и «окном терапевтических возможностей» для менопаузальной гормонотерапии (МГТ).

Последние крупные исследования показали, что раннее начало МГТ (в перименопаузе и ранней постменопаузе) не оказывает отрицательных побочных эффектов на здоровье женщин. Пересмотр результатов крупного

американского исследования в области изучения эффектов МГТ Women's Health Initiative (WHI) показал, что раннее начало (в перименопаузе и ранней постменопаузе) применения МГТ ассоциируется с меньшим риском развития болезни Альцгеймера и деменции. WHI не установили улучшения памяти или когнитивной функции на фоне МГТ в поздней постменопаузе, в возрасте 65-79 лет отмечено даже повышение риска деменции [29].

Относительно депрессии в литературе имеются весьма противоречивые данные [105]. Исследование в рамках WHI, WISDOM (The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause), французское исследование Three City Study, а также другие крупные исследования не обнаружили эффекта МГТ на депрессию [116]. Некоторые исследования подтверждают антидепрессивный эффект МГТ в перименопаузальном, но не в постменопаузальном периоде [96]. Известно, что чисто эстрогеновая терапия уменьшает депрессивные симптомы, а комбинированная с гестагенами не влияет или даже усиливает их выраженность [116]. Имеются немногочисленные сведения о положительном влиянии МГТ на тревожность, сон и соматическое состояние, что может способствовать уменьшению симптомов климактерической депрессии [103].

Вероятно, успех лечения эстрогенами зависит от этиологии депрессии. Так, при климактерической депрессии, развивающейся по типу «домино-эффекта», МГТ будет способствовать исчезновению депрессивных симптомов. Если же это эндогенная или психогенная депрессия, предпочтителен классический психотерапевтический подход с использованием антидепрессантов и психотерапии [103, 108, 110].

Отсутствие единого понимания механизма развития психических и когнитивных расстройств в перименопаузе и подходов к их лечению, обуславливает актуальность изучения взаимосвязи данных нарушений у женщин с климактерическим синдромом и дефицитом витамина D, которая до сих пор не изучалась.

1.4. Витамин D

1.4.1. Метаболизм витамина D в организме

Изучение метаболизма витамина D продолжается уже более 100 лет, со времени открытия McCollum с соавт. в 1913 г. некоего «жирорастворимого фактора роста», который они обнаружили в рыбьем жире. Воздействие данного фактора при лечении рахита оказалось настолько эффективным, что сделало рыбий жир почти панацеей, а главное дало мощный толчок научным исследованиям витамина D во всем мире. В 1928 г. А. Виндаус завершил цикл работ по выделению витамина D и установлению структуры растительных стероидов или стеролов, за что был удостоен Нобелевской премии по химии.

Под руководством Holick M. в 1997 г. выделен активный метаболит витамина D₃ – 1,25-дигидроксивитамин D₃.

Важным шагом послужило исследование Lund J., DeLuca H.F., которые изучили этапы метаболизма витамина D и доказали его ядерную локализацию в различных тканях. В последние годы большое внимание уделяется нескелетным эффектам, и накопленные данные исследований подтверждают идею значимости витамина D для различных органов и систем помимо скелета и служит фактором обеспечения важнейших физиологических функций [15, 17].

Витамин D – жирорастворимый витамин, но в отличие от других витаминов он ведет себя как истинный гормон в связи с чем даже получил название D-гормон [24], так как он:

- 1) биологически не активен;
- 2) не является кофактором ни одного из известных ферментов в отличие от большинства витаминов;
- 3) может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина подобно всем стероидным гормонам;

- 4) за счет двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную – гормональную форму, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования;
- 5) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися на органах-мишенях.

Под термином «витамин D» объединяют несколько соединений 7 молекул, близких по химической структуре (секостероиды) [24]. Ключевую роль в организме человека играют два из них: витамин D2 – эргокальциферол и витамин D3 – холекальциферол [15].

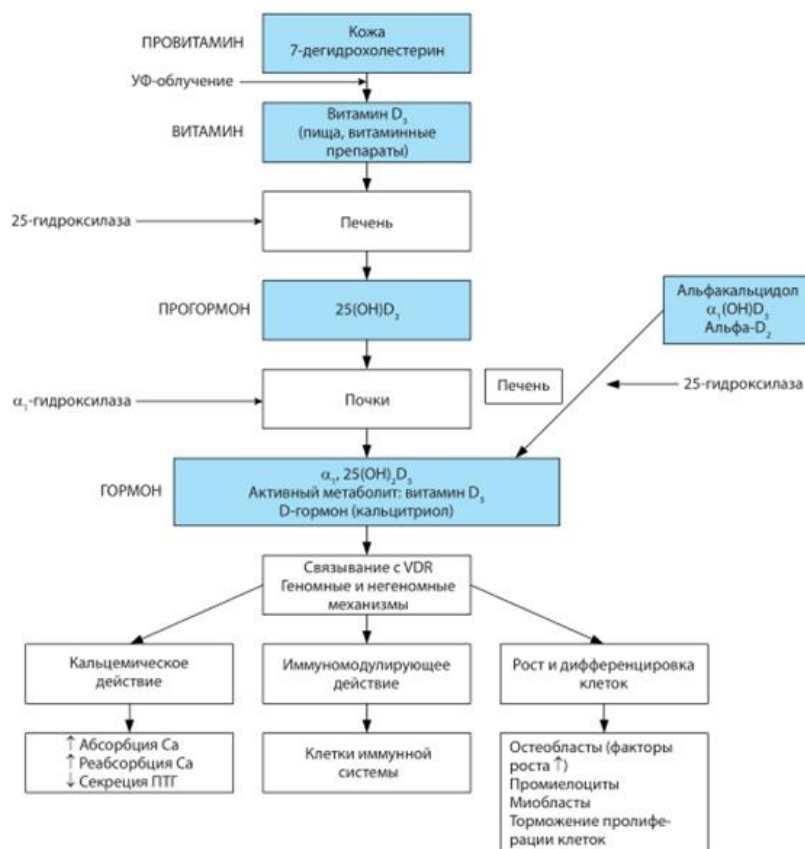


Рис. 1.3. Метаболизм витамина D и его некоторые механизмы действия в организме человека

Витамин D₂ поступает в организм из продуктов питания и метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D₃ действием, обеспечивая не более 5-10% от потребности. Основными его источниками являются продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, молоко, яичный желток и др. [17].

Метаболизм витамина D₃ (холекальциферола) в организме человека включает следующие этапы: из находящегося в дермальном слое кожи предшественника – провитамина D₃ (7-дегидрохолестерола) под влиянием ультрафиолета образуется превитамин D₃ (прехолекальциферол), последний переходит в витамин D₃ (холекальциферол) под действием температуры тела. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень (Рис. 1.3).

Первая реакция 25-гидроксилирования витамина D₃ в печени протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D₃ в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D. Частично транспортная форма 25(OH)D₃ поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо [16, 21].

Последующая реакция 1 α - или 24-гидроксилирования 25(OH)D₃ протекает в основном в клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) или 24-гидроксилазы (CYP24A1) с образованием 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола) или 24,25(OH)₂D₃ (секакальцифедиола) соответственно. В меньшем, чем в почках, объеме 1 α -гидроксилирование осуществляется и клетками лимфогемопоетической системы, в костной ткани и, как установлено в последнее время, клетками некоторых других тканей.

1,25(OH)₂D₃ повышает экспрессию фермента 25-гидроксилазы D-24-гидроксилазы (24-ОНазы), катализирующего его дальнейший

метаболизм с образованием водорастворимой биологически неактивной кальцитроевой кислоты, которая выделяется с желчью.

Все перечисленные компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, получившие название рецепторы к витамину D (VDR), объединяют в эндокринную систему витамина D, функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях [36].

1.4.2. Рецептор витамина D

Ген рецептора витамина D (VDR) расположен на хромосоме 12q13. Рецептор витамина D принадлежит к большому семейству внутриядерных лиганд-активируемых рецепторов, функционирующих как транскрипционные факторы. VDR представляет собой 48 кДа цинк-пальцевый белок, связывание лиганда с которым инициирует каскад событий, которые включают фосфорилирование рецептора и ядерную транслокацию, набор и затем гетеродимеризацию с 9-цис-ретиноевым рецептором (RXR). Гетеродимер VDR/RXR в свою очередь образует комплекс с витамин D связывающим белком и ко-регуляторным белком, соединяющихся с витамин D реагирующим элементом в промоторной области генов-мишеней, что позволяет регулировать транскрипцию тканеспецифических генов. Геномный путь, ведущий к изменениям в генной транскрипции, занимает от нескольких часов до нескольких дней. Хотя эффект активного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на клетках-мишенях прежде всего отражает геномную активность, более поздние данные свидетельствуют о наличии дополнительного негеномного механизма сигнализации через мембран-ассоциированные рецепторы быстрого реагирования (MARRS), что приводит к более быстрому ответу, от секунд до нескольких минут. Вместе с тем сигнализация с помощью VDR также связана с экспрессией гена CYP19 (ароматазы), функционально объединяющего витамин D с семьей репродуктивных стероидных гормонов [17, 74].

VDR широко представлены в организме, причем не только в классических органах-мишенях, таких как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, эндотелии сосудов, гладко-мышечных клетках, поджелудочной, предстательной и паращитовидной железах, коже и в нервной ткани. 1,25(OH)2D3 прямо или опосредованно контролирует работу более чем 200 генов, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез [45, 73].

Полиморфизмы гена VDR ассоциированы с такими заболеваниями как: сахарный диабет, опухоли простаты, толстой кишки, остеопороз, аутоиммунные заболевания и болезни почек. Определенный полиморфизм гена рассматривается как возможный фактор риска для развития рассеянного склероза, аутизма и шизофрении [115].

1.4.3. Определение уровня витамина D

В крупных популяционных исследованиях было показано, что от 20 до 80% канадцев, американцев и европейцев имеют дефицит витамина D. У жителей Норвегии и Швеции регистрируются более высокие уровни витамина D, возможно, это объясняется частым употреблением в пищу жирных сортов рыбы [73].

Данные о распространенности дефицита витамина D в России представлены в ограниченном количестве. Выявлено, что среди молодых женщин и мужчин в возрасте от 18 до 27 лет оптимальное содержание 25(OH)D – было выявлено лишь у 6,4% обследованных. Исследование, проведенное в г. Чебоксары, показало снижение концентрации витамина D у 89% женщин в возрасте от 25 до 56 лет. В Москве среди женщин в постменопаузе дефицит витамина D был выявлен у 70,3% обследованных, при этом отмечались сезонные колебания уровня 25(OH)D и самые низкие средние показатели регистрировались в январе–апреле [12].

Среди жителей Северо-Западного региона Российской Федерации в возрасте от 18 до 70 лет в период с сентября по май не было выявлено

зависимости концентрации 25(OH)D от времени года, когда проводилось обследование, но при этом недостаток и дефицит витамина D были установлены в 82,2% случаев [9].

В современной научной литературе нет единой терминологии в оценке достаточности и дефицита витамина D. Для оценки статуса витамина D используется уровень 25(OH)D в сыворотке крови в виду его длительного периода полужизни – до 3 недель [6]. Различными медицинскими сообществами предложены совершенно разные варианты интерпретации уровней 25(OH)D (Рис. 1.4). В качестве нормативов обычно рассматриваются рекомендации, предложенные Международным Обществом эндокринологов. Согласно данным рекомендациям за нормальный уровень витамина D принимается значение 25(OH)D \geq 75 нМоль/л (30 нг/мл), от 50 до 75 нМоль/л (20-30 нг/мл)– недостаток витамина D, а значения ниже 50 нМоль/л (20 нг/мл) считаются его дефицитом, более 250 нМоль/л (100 нг/мл) – токсический эффект [9].

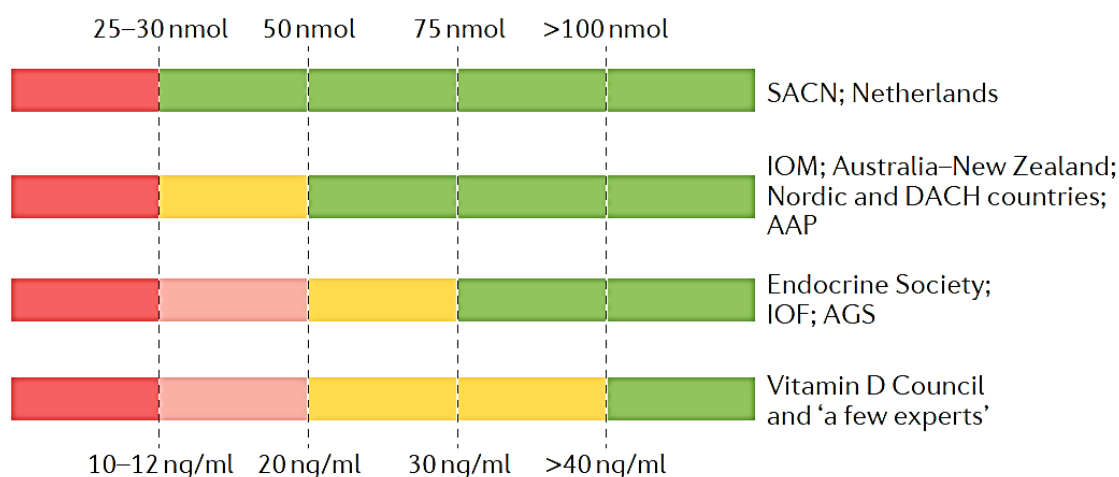


Рис. 1.4. Рекомендации по интерпретации уровней 25(OH)D в плазме крови. Представлено схематическое изображение того, как различные сообщества и страны интерпретируют уровни 25(OH)D в плазме крови [55]. Красный цвет – дефицит; желтый цвет – недостаточность; зеленый цвет – норма.

AAP, American Academy of Pediatrics; AGS, American Geriatrics Society; DACH, Deutschland (Germany), Austria and Confoederatio etica (Switzerland); IOF, International Osteoporosis Foundation; IOM, Institute of Medicine; SACN, Scientific Advisory Committee on Nutrition.

Для измерения концентрации 25(OH)D можно использовать метод конкурентного белкового связывания, высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, радиоиммунный и иммуноферментный анализ, а с недавнего времени – автоматизированные методики хемилюменисцентного иммуноанализа на микрочастицах [21].

В качестве причин недостаточности витамина D рассматриваются субоптимальное диетическое потребление витамина, возраст, увеличение загрязнения окружающей среды, изменение в образе жизни (ограничение пребывания на солнце), заболевания печени и почек, сопутствующее увеличение использования солнцезащитного крема, возникшее в связи с канцерогенной настороженностью. Уровень 7-дегидрохолестерола в коже с возрастом снижается. У лиц 70 лет и старше продуцируется только 25% холекальциферола по сравнению с молодыми [15, 17].

Описана обратная связь между сывороточным уровнем 25(OH)D и индексом массы тела [9]. Одним из механизмов снижения уровня циркулирующего 25(OH)D у людей с избыточным весом и ожирением предполагается секвестрация жирорастворимого витамина в жировой ткани. Недавние эксперименты *in vitro* показали, что 1,25(OH)2D вызывает увеличение внутри адипоцитов концентрации ионов кальция, что в свою очередь может стимулировать липогенез и ингибировать липолиз [17].

1.4.4. Витамин D и центральная нервная система

Ядерные рецепторы витамина D (VDR) и фермент 1 α -гидроксилаза, метаболизирующий 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)2D, обнаружены в нейронах мозга и глиальных клетках, а также в спинном мозге и периферической нервной системе. В Таблице 1.1 подробно описано, в каких

областях головного мозга человека представлены VDR и 1 α -гидроксилаза и степень интенсивности их экспрессии. Важно отметить, что данные рецепторы обнаружены в таких областях как префронтальная кора, поясная извилина, гиппокамп, ответственных за эмоционально-волевую сферу человека [49, 60].

Таблица 1.1

Обзор иммунореактивности 1 α -гидроксилазы и VDR в исследованных образцах головного мозга человека [60].

Область ГМ	Иммунореактивность VDR	Иммунореактивность 1 α -гидроксилазы
Префронтальная кора		
• Молекулярный слой	+	+
• Наружный зернистый	+++	++++
• Слой пирамидальных клеток	++	++
• Внутренний зернистый	++	+++
• Ганглионарный слой (клетки Беца)	++	++
• Слой полиморфных клеток	++	++
Поясная извилина		
• Молекулярный слой	+++	++
• Наружный зернистый	+++	+++
• Слой пирамидальных клеток	++	+++
• Внутренний зернистый	+++	+++
• Ганглионарный слой	++	+++
• Слой полиморфных клеток	++	+++

Гиппокамп		
• Область СА1		
○ Молекулярный слой	++	++
○ Слой пирамидальных клеток	+++	+++
○ Слой полиморфных клеток	++	++
• Область СА2		
○ Молекулярный слой	++	+
○ Слой пирамидальных клеток	+++	+++
○ Слой полиморфных клеток	++	++
• Область СА3		
○ Молекулярный слой	+	+
○ Слой пирамидальных клеток	+	+++
○ Слой полиморфных клеток	+	++
• Бахромка	+++	+++
• Зубчатая извилина		
○ Слой гранулярных клеток	+++	+++

○ Молекулярный слой	++	++
○ Слой полиморфных клеток	++	++
Базальные отделы переднего мозга	-	+++
Хвостатое ядро/скорлупа	+++	+++
Миндалевидное тело	+	++
Таламус		
● Латеро-дорсальная область	++	++
● Медио-дорсальная область	++	++
● Вентролатеральная область	++	++
● Вентромедиальная область	++	++
Черное вещество	++++	++++
Боковое коленчатое тело	+++	+++
Гипоталамус		
● Супраоптическое ядро	+++	++++
● Паравентрикулярное ядро	+++	++++
● Дорсальная область	++	++
● Латеральная область	++	++
● Вентромедиальная область	+++	++
Мозжечок		

• Молекулярный слой	-	++
• Ганглионарный слой (клетки Пуркинье)	-	++
• Зернистый слой	+++	++

(+) – слабая; (++) – умеренная; (+++) – сильная; (++++) – очень сильная
иммунореактивность

Витамин D выполняет множество функций в центральной нервной системе: участвует в развитии структур головного мозга, обладает нейромодулирующей, иммуномодулирующей и мощной нейропротективной активностью [61, 62, 73, 92, 93, 115].

Исследования на животных показали, что у крысят, рожденных от крыс с дефицитом витамина D во время гестации, наблюдались увеличение объема боковых желудочков головного мозга на 200%, более тонкая кора больших полушарий, ускорение клеточной пролиферации и замедление дифференцировки, а также снижение выработки нейротрофинов [61]. При исследовании детей, чьи матери испытывали витамин D-дефицит во время беременности, отмечалось увеличение объема боковых желудочков на целых 28% [93]. Известно, что расширение боковых желудочков ассоциировано с расстройством аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и шизофренией [40].

Витамин D стимулирует синтез нейротрофинов и фактора роста нервов, обеспечивающих регуляцию миелинизации, пролиферации клеток и формирования синаптических связей [49, 115]. 1,25(OH)₂D участвует в поддержании кальциевого гомеостаза в ЦНС путем образования Ca²⁺-связывающих белков парвальбумина D9k и калбиндинов D28k, а также ингибируя экспрессию Ca²⁺-каналов медленного типа в гиппокампе, таким образом снижая эксайтотоксичность [24, 115]. Кроме того, за счет повышения внутриклеточного уровня глутатиона – мощного антиоксиданта, – 1,25(OH)₂D препятствует накоплению активных форм кислорода и оксидативному поражению нейронов [24, 79, 115]. Ингибируя

NO-синтетазу, витамин D снижает образование оксида азота, метаболитом которого является активный пероксинитритный радикал, тем самым препятствуя свободнорадикальному окислению [115].

Активная форма витамина D выполняет нейромодулирующую функцию. 1,25(OH)₂D увеличивает синтез ацетилхолина, активируя экспрессию фермента холин-ацетилтрансферазы. Витамин D регулирует экспрессию генов, ответственных за ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, и стимулирует синтез тирозингидролазы, участвующей в образовании катехоламинов [88, 115]. Кальцитриол регулирует синтез серотонина в головном мозге, активируя транскрипцию гена триптофангидроксилазы-2 [92].

Кроме того, витамин D обладает противовоспалительной активностью: снижает выделение воспалительных цитокинов и активирует противовоспалительные медиаторные пути [61, 83].

1.4.5. Витамин D и психические расстройства

За последнее время изучению роли витамина D в развитии психических заболеваний посвящено огромное количество работ.

Когортное исследование пожилых людей возрастом 65 лет и старше в Нидерландах показало, что уровень 25(OH)D составил на 14% ниже в группах пациентов с диагнозом малой (n = 169) и большой (n = 26) депрессии. Причем более низкие уровни витамина D коррелировали с тяжестью депрессии, коэффициент корреляции с витамином D был выше, чем с возрастом, полом, ИМТ, статусом курения и некоторыми соматическими заболеваниями [72].

Напротив, популяционное перекрестное исследование, проведенное в Китае с общим количеством 3262 человек 50-70 лет не выявило связи между депрессивными симптомами с уровнем 25(OH)D в плазме крови [90].

Неясно, сниженный уровень витамина D при депрессии является причиной или следствием депрессии. Снижение физической активности,

недостаточное пребывание на солнце, снижение аппетита и, как следствие, нарушение диеты приводят к снижению уровня витамина D у пациентов, страдающих депрессией. Однако эти факторы не всегда учитываются в исследованиях, изучающих взаимосвязь витамина D с депрессией [91].

Milaneschi и соавт. провели когортное лонгитюдное исследование, включившее 1022 пациентов с текущим депрессивным эпизодом, 790 пациентов с перенесенным депрессивным расстройством и 495 здоровых участников. В сравнении со здоровой контрольной группой у пациентов с текущим депрессивным эпизодом отмечен более низкий уровень 25(OH)D, который обратно коррелировал с глубиной депрессивной симптоматики, а также у этих пациентов повышался риск возникновения депрессии в течение следующих 2 лет наблюдения. Преимуществом этого исследования было то, что авторы оценили результаты с поправкой на социодемографические факторы, инсоляцию, образ жизни и состояние здоровья [83].

Напротив, Zhao и соавт. в кросс-исследовании 3916 человек старше 20 лет не установили взаимосвязь между низким уровнем витамина D и наличием депрессии, учитывая возраст, диету, ИМТ, инсоляцию [118].

В крупном систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Anglin и соавт., были проанализированы 1 исследование «случай-контроль», 10 поперечных и 3 когортных исследования с общим количеством 31 424 пациентов. При анализе поперечных исследований были показаны более низкие уровни витамина D у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми и повышенный риск депрессии в группах с более низким уровнем витамина D. Когортные исследования также показали более высокий риск возникновения депрессии в группах с низким уровнем витамина D по сравнению с группами с высоким уровнем витамина [38].

Французские исследователи Belzeaux и соавт. сравнивали уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови у пациентов с аффективными расстройствами

(дистимия, большой депрессивный эпизод и биполярное расстройство) и шизофренией. В целом, у всех пациентов отмечен пониженный уровень витамина D, однако у пациентов с аффективными расстройствами уровень 25(OH)D₃ был значимо ниже, чем у пациентов с шизофренией ($15,0 \pm 8,6$; $22,8 \pm 12,3$ nmol/L соответственно; $p = 0,004$) [46].

Результаты исследований, подтверждающие наличие связи между витамином D и аффективными расстройствами, создают предпосылки для применения добавок витамина D в терапевтических целях.

Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенный J. A. Shaffer и соавт. (2014 г.) показал, что добавка витамина D эффективна в редукции депрессивной симптоматики у пациентов с клинически выраженной депрессией, однако при лечении субклинической депрессии эффект был незначительным [101].

Положительные результаты применения витамина D в лечении депрессии были обнаружены в метаанализе, проведенном S. Spedding (2014 г.) [104].

В исследовании норвежских ученых M. Kjaergaard и соавт. отмечается, что у пациентов с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови депрессия характеризовалась более тяжелыми проявлениями, чем у пациентов с нормальным показателем 25(OH)D. Назначение 40000 Ед в течение 6 месяцев витамина D пациентам с низким уровнем витамина D не дало значимых отличий в депрессивной симптоматике по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо и низким уровнем витамина D [77].

U. Gowda и соавт. выполнили обзор и мета-анализ (2015 г.) 9 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством 4923 участников с целью оценить эффективность добавки витамина D в купировании депрессивных симптомов у пациентов старше 18 лет. Достоверного снижения симптоматики обнаружить не удалось. Но авторы акцентируют внимание на том, что большинство исследований, входящих в

метаанализ, изучали пациентов с легкой степенью депрессии и исходно нормальным уровнем витамина D, а также были использованы различные дозы и длительность приема. В связи с этим исследователи предлагают в дальнейших исследованиях по данной теме создавать выборку пациентов с выраженным депрессивным расстройством на фоне недостаточности витамина D [70].

Кроме того, важно учитывать дозу витамина D, так как она влияет на эффективность лечения. В исследовании Mozaffari-Khosravi и соавт. была продемонстрирована роль выбора дозировки вводимого витамина D. Авторы разделили 120 пациентов на 3 группы: в 1-ой группе пациенты получали 300000 МЕ внутримышечно однократно, во 2-ой группе – 150000 МЕ внутримышечно однократно, 3-я – контрольная группа. Через 3 месяца в 1-ой группе уровень витамина D значительно вырос, и только эта группа значительно отличилась сниженными показателями шкалы депрессии Бэка от контрольной группы. Таким образом, введение 300000 МЕ витамина D оказалось эффективным в отличие от дозы 150000 МЕ [84].

Интересным представляется исследование 2013 года, проведенное N. Khoraminy и соавт. [76], входящее в вышеупомянутые мета-анализы [70, 101, 104]. В работе приведены данные восьминедельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включившего 42 больных с диагнозом «большое депрессивное расстройство», с целью оценить терапевтические эффекты витамина D в комбинации с флуоксетином. Были выделены две группы: в одной из групп пациенты получали 1500 МЕ витамина D и 20 мг флуоксетина, в другой – только флуоксетин (и плацебо). Дисперсионный анализ показал, что показатели тяжести депрессии по шкалам HDRS и BDI значительно уменьшились после проведенного лечения со значительной разницей между двумя сравниваемыми группами. Комбинация витамина D и флуоксетина показала значительно лучшие результаты, чем флуоксетин и плацебо с четвертой недели лечения [6, 76].

Небольшое количество исследований, посвященных изучению взаимосвязи тревоги с уровнем витамина D, дали неоднозначные результаты – в некоторых подтвердилось наличие этой взаимосвязи [42, 75], а в некоторых – нет [53].

Исследование, изучающее взаимосвязь уровня витамина D и депрессивной симптоматики у женщин перименопаузального и постменопаузального возраста было проведено A. Vener, N. Saleh, в котором приняли участие 1106 женщин возрастом 45-65 лет с диагнозом «большое депрессивное расстройство». Выраженность депрессии определялась по шкале депрессии Бека. Низкий уровень 25(OH)D в плазме крови коррелировал с депрессивными симптомами и плотностью костной ткани и в перименопаузе, и в постменопаузе [47].

У женщин с предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР) отмечены колебания уровней кальция и витамина D на протяжении менструального цикла в сравнении с женщинами без ПМДР [106]

Однако уровень витамина D не ассоциируется с риском возникновения предменструального синдрома [51].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в рамках Women's Health Initiative (WHI) Calcium and Vitamin D (CaD) Trial назначение комбинации на D (400 Ед/сут) и кальция (1000 мг/сут) в течение 2 лет не повлияло на выраженность депрессии [50].

Двойное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование Yalamanchili и Gallagher не продемонстрировало эффективности применения ЗГТ и витамина D, как по отдельности, так и в комбинации. Однако в исследовании участвовали женщины в постменопаузе, что могло повлиять на результаты, учитывая упущенное «окно терапевтических возможностей» в данном возрасте [116].

1.4.6. Витамин D и когнитивные нарушения

Некоторые исследования показывают, что на фоне дефицита витамина D повышается риск развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции у пожилых людей [37, 39, 81].

Имеются данные, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пациентов с болезнью Альцгеймера способствуют макрофагальному фагоцитозу протеина β -амилоида, а также его усиленному выведению из мозга [62].

Изменения гена VDR ассоциированы с развитием когнитивной дисфункции и депрессии [21].

Таким образом, имеются предпосылки предполагать положительном влиянии витамина D на функционирование структур головного мозга, однако клинические исследования демонстрируют противоречивые сведения о связи витамина D с психическими нарушениями, что, возможно, связано с возрастными, географическими, соматическими факторами изучаемых популяций.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2017 год на клинической базе «Женская консультация №13».

Критерии включения в исследование:

- 1) Возраст пациенток от 40 до 55 лет
- 2) Наличие жалоб на климактерические расстройства
- 3) Отсутствие менструаций в течение последних 6 месяцев и более, наличие нарушений менструального цикла
- 4) Отсутствие приема заместительной терапии, фитоэстроген-содержащих препаратов и препаратов витамина D в течение 6 месяцев до включения в исследование, антидепрессантов
- 5) Подписание письменного информированного согласия участника исследования

Было обследовано 35 пациенток с климактерическим синдромом, средний возраст составил 49.8 ± 3.7 лет. Средний возраст наступления менопаузы составил 47.9 ± 3.2 лет, что соответствует своевременному наступлению менопаузы (46-54 года). Индекс массы тела в среднем равен 25.9 ± 5.1 , что соответствует состоянию предожирения. Средний уровень ФСГ достиг 75.3 ± 36.4 МЕ/л, что соответствует референсным значениям уровня ФСГ в постменопаузе. Средние показатели ТТГ, общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов не выходят за пределы референсных значений. Уровень 25(OH)D3 в сыворотке крови составил 18.8 ± 7.2 нг/мл, что соответствует дефициту витамина D (<20 нг/мл).

Среди обследуемых пациенток большинство имели высшее образование (91.4%), были работающими (80.0%) и замужними (88.6%). Пристрастие к курению отмечено в 28.6% случаев данной выборки, за последние 6 месяцев в южных странах отдыхали 17.1%. Гинекологические операции в жизни перенесли 17.1% обследуемых пациенток.

Благоприятный микроклимат в семье встречался в большинстве случаев (71.4%), неблагоприятный – в 28.6% случаев обследуемой группы пациенток. Большая часть исследуемых женщин с аффективными нарушениями испытывали проблемы в семье (55.6%) и проблемы на работе (27.7%) (Табл. 2.1).

Таблица 2.1

Распространенность психотравмирующих факторов среди пациенток с аффективными расстройствами

Психотравмирующий фактор	Количество человек	Итого, %
Работа связана с психоэмоциональным стрессом, потеря работы	5	27.7%
Проблемы в семье (напряженные отношения с родственниками, болезнь родственника)	10	55.6%
Не идентифицирован	3	16.7%
Итого	18	100.0%

В Табл. 2.2 и Табл. 2.3 представлены данные по исследуемым показателям.

Таблица 2.2

Характеристика исследуемой выборки пациенток по количественным переменным

Показатель	Среднее М	Стандартное отклонение SD	Медиана Md	Минимальное значение Min	Максимальное значение Max	Стандартная ошибка Se
Возраст	49.83	3.65	51.00	42.00	55.00	0.62
Возраст наступления менопаузы	47.86	3.22	48.00	41.00	53.00	0.54

Вес	69.10	13.79	66.00	49.00	97.00	2.33
Рост	1.63	0.05	1.64	1.50	1.75	0.01
ИМТ	25.86	5.07	24.90	18.20	36.70	0.86
ФСГ	75.32	36.37	77.15	20.00	200.00	6.43
ТТГ	2.87	2.38	2.41	0.40	14.82	0.40
Общий холестерин	5.87	0.89	5.84	3.95	7.70	0.16
ЛПНП	3.62	0.85	3.51	2.26	4.96	0.16
Триглицериды	1.16	0.51	1.05	0.50	2.30	0.09
Витамин D, нг/мл	18.80	7.12	17.12	4.45	35.22	1.20

Таблица 2.3

Характеристика исследуемой выборки пациентов по номинативным переменным

Показатель	Результаты		
	Некурящие	Курящие	Пропущенные значения
Курение	24 (68.6%)	10 (28.6%)	1 (2.9%)
Работа	Работающие 28 (80%)	Неработающие 7 (20%)	Пропущенные значения 0 (0.0%)
Семейное положение	Замужем 31 (88.6%)	Не замужем 3 (8.6%)	Вдова 1 (2.9%)
Микроклимат в семье	Благоприятный 25 (71.4%)	Неблагоприятный 10 (28.6%)	Пропущенные значения 0 (0.0%)

Отдых на юге за последние 6 мес.	Да 6 (17.1%)	Нет 29 (82.9%)	Пропущенные значения 0 (0.0%)
Гинекологические операции в анамнезе	Да 6 (17.1%)	Нет 29 (82.9%)	Пропущенные значения 0 (0.0%)
Образование	Высшее 32 (91.4%)	Среднее специальное 3 (8.6%)	Пропущенные значения 0 (0.0%)

Таблица 2.4

Выраженность симптомов климактерического синдрома по ММИ

Симптомы	Среднее, М	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Md	Минимальное значение, Min	Максимальное значение, Max	Стандартная ошибка, Se
Нейровегетативные	17.06	6.67	17.00	6.00	32.00	1.13
Метаболические	4.29	2.62	4.00	0.00	10.00	0.44
Психоэмоциональные	7.00	4.06	7.00	1.00	15.00	0.69
ММИ	28.34	11.59	28.00	10.00	56.00	1.96

В Табл. 2.4 представлены данные выраженности симптомов климактерического синдрома.

2.2. Методы исследования

1. Клинико-анамнестический метод (выявление психической, гинекологической патологии)
2. Клинико-шкальная оценка с использованием шкалы депрессии Монгомери-Асберг (MADRS), госпитальной шкалы тревоги и

депрессии (HADS), монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA).

3. Оценка тяжести симптомов КС с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ).
4. Объективное обследование (антропометрические данные, ИМТ)
5. Лабораторные методы исследования:
 - а. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови
 - б. Концентрация ФСГ, ТТГ в сыворотке крови
 - с. Биохимическое исследование крови (общий холестерин, ЛПНП, триглицериды)
6. Статистические методы:
 - а. тест на нормальность распределения Шапиро-Уилка
 - б. t-тест в модификации Уэлча, критерий Манна-Уитни
 - с. точный критерий Фишера, отношение шансов
 - д. корреляционный анализ по методу Пирсона по попарно заполненным значениям, р-уровень значимости с поправкой на множественные сравнения Holm.

На каждого пациента была заполнена специальная карта, включающая следующие пункты: возраст, возраст наступления менопаузы, вес, рост, ИМТ, образование, семейное положение, рабочий статус, курение, отдых на юге за последние 6 месяцев, микроклимат в семье, гинекологические операции в анамнезе, психические заболевания в анамнезе.

Определение уровня 25(ОН)D₃ в сыворотке крови проводилось в период с ноября 2016 года по март 2017 года методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора Roche Cobas e 411 (Германия).

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Клинико-шкальная характеристика больных с климактерическим синдромом

3.1.1. Характеристика психических расстройств по МКБ-10

Таблица 3.1.1

Распределение больных в зависимости от диагноза по МКБ – 10

Диагноз по МКБ-10	Кол-во человек, N	Кол-во человек, %
F32.0 Депрессивный эпизод легкой тяжести.	5	29.4%
F32.1 Депрессивный эпизод средней тяжести.	3	17.6%
F41.1 Генерализованное тревожное расстройство.	1	5.9%
F41.2 Смешанные тревожные и депрессивные расстройства.	5	29.4%
F43.2 Расстройство адаптации. (F43.20 Короткая депрессивная реакция.)	1	5.9%
F43.2 Расстройство адаптации. (F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция.)	2	11.8%
Итого	17	100.0%

В исследуемой выборке пациенток у 17 человек (48.6%) диагностированы психические расстройства, указанные в следующих рубриках МКБ-10: F32.0 Депрессивный эпизод легкой тяжести, F32.1 Депрессивный эпизод средней тяжести, F41.1 Генерализованное тревожное расстройство, F41.2 Смешанные тревожные и депрессивные расстройства, F43.2 Расстройство адаптации. (F43.20

Короткая депрессивная реакция, F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция). Среди психических расстройств наиболее часто встречались депрессивный эпизод легкой тяжести (29.4%) и смешанные тревожные и депрессивные расстройства (29.4%) (Табл. 3.1.1).

Депрессивный эпизод легкой тяжести (F32.0) был диагностирован у 5 пациенток и проявлялся подавленным настроением, сниженным интересом к окружающим и тому, что ранее приносило удовольствие, повышенной утомляемостью, нарушением концентрации и сна.

Депрессивный эпизод средней тяжести (F32.1) выявлен у 3 пациенток, проявлялся более подавленным настроением, более выраженным астеническим синдромом, чаще наблюдалось чувство самоосуждения, вины, у 1 пациентки возникали мимолетные мысли о смерти. У большей части женщин с депрессией отмечалось наличие хронической психотравмирующей ситуации дома или на работе.

Генерализованное тревожное расстройство (F41.1) диагностировано у 1 пациентки, испытывающей в течение последнего года выраженную напряженность, беспокойство, чувство предстоящих неприятностей, постоянную раздражительность, затруднение засыпания из-за беспокойства, из соматических проявлений у нее наблюдались учащенное сердцебиение, потливость, приливы, мышечные боли. Данные симптомы развивались на фоне неблагоприятной атмосферы в семье – проблемы и развод с мужем, напряженные отношения с детьми, а позже присоединились климактерические симптомы в виде частых приливов и набора массы тела.

Смешанные тревожные и депрессивные расстройства (F41.2) были выявлены у 5 пациенток. У данных пациенток не представлялось возможным выделить преобладающий компонент расстройства, в относительно равной степени проявлялись симптомы как тревоги, так и депрессии. Пациентки предъявляли жалобы на сниженное настроение, снижение уверенности в себе, нарушение сна и концентрации, чувство

постоянной нервозности, мышечное напряжение, потливость, сердцебиение, отмечалось пессимистическое отношение к будущему.

Расстройства адаптации (F43.2) выявлены у 3 пациенток, в одном случае проявляющиеся в виде короткой депрессивной реакции (F43.20), а в двух других – смешанной тревожной и депрессивной реакцией (F43.22). Симптомы данных расстройств схожи с симптомами депрессивного эпизода и смешанных тревожных и депрессивных расстройств, однако развивался в течение месяца после воздействия психосоциального стрессора (потеря работы, болезнь близкого родственника).

3.1.2. Характеристика психического состояния больных с климактерическим синдромом по MADRS

Таблица 3.1.2

Распределение больных по степени выраженности депрессии по MADRS

N	Выраженность депрессии, баллы	Количество пациентов, N	Количество пациентов, %
1	0-15 баллов – отсутствие депрессивного эпизода	24	68.57%
2	16-25 баллов - слабый депрессивный эпизод	10	28.57%
3	26-30 баллов - умеренный депрессивный эпизод	1	2.86%
4	>30 баллов - большой депрессивный эпизод	0	0.00%
	Наличие депрессии	11	31.43%

В Таблице 3.1.2 представлено распределение пациенток с климактерическим синдромом по выраженности депрессивного эпизода, оцененной по MADRS. Среди обследованных пациенток у 28.57% был выявлен депрессивный эпизод слабой степени, у 2,86% – депрессивный эпизод умеренной степени, у 68.57% – депрессивный эпизод отсутствовал.

В целом, депрессия отмечалась в 31.43% случаев изучаемой выборки пациентов

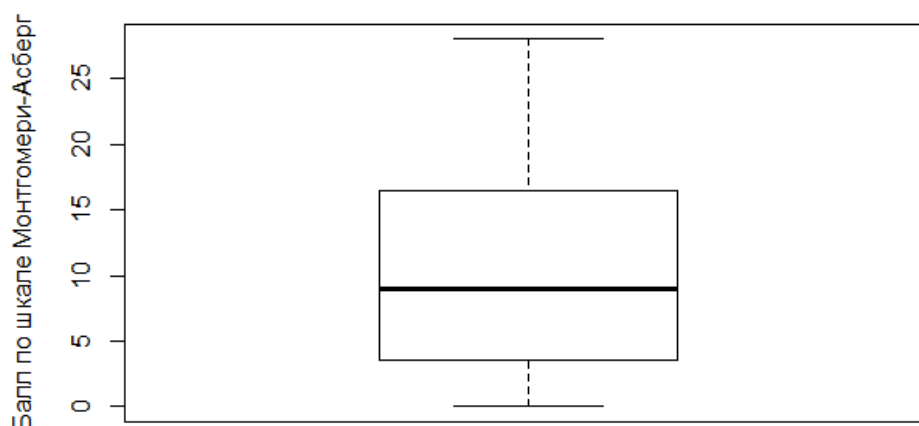


Рис. 3.1. Распределение баллов по MADRS среди исследуемой группы больных

На Рис. 3.1 представлено распределение пациенток по выраженности депрессивной симптоматики в баллах по MADRS. Медиана значений выраженности депрессии по группе составила 9.00 [0.00; 28.00] баллов, что соответствует отсутствию депрессивного эпизода.

Таблица 3.1.3

Выраженность симптомов по MADRS

N	Показатель MADRS	Выраженность медиана значений n=Md [Min; Max], баллы
1	Наблюдаемая печаль	0.00 [0.00; 3.00]
2	Высказываемая печаль	0.00 [0.00; 4.00]
3	Внутренне напряжение	2.00 [0.00; 4.00]
4	Ухудшение сна	2.00 [0.00; 4.00]
5	Нарушение аппетита	0.00 [0.00; 2.00]
6	Трудности концентрации	2.00 [0.00; 4.00]
7	Усталость	1.00 [0.00; 4.00]
8	Неспособность испытывать чувства	0.00 [0.00; 4.00]

9	Пессимистические мысли	1.00 [0.00; 4.00]
10	Суицидальные мысли	0.00 [0.00; 2.00]
	Суммарный балл по MADRS	9.00 [0.00; 28.00]

Наибольшей выраженностью характеризовались следующие симптомы MADRS: внутреннее напряжение, ухудшение сна, трудности концентрации (Табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.4

Распространенность симптомов по MADRS среди исследуемой группы

N	Показатель MADRS	Количество человек, N	Итого, %
1	Наблюдаемая печаль	17	48.6
2	Высказываемая печаль	16	45.7
3	Внутренне напряжение	21	60.0
4	Ухудшение сна	23	65.7
5	Нарушение аппетита	2	5.7
6	Трудности концентрации	26	74.3
7	Усталость	18	51.4
8	Неспособность испытывать чувства	6	17.1
9	Пессимистические мысли	20	57.1
10	Суицидальные мысли	8	22.9

Табл. 3.1.4 иллюстрирует распространенность депрессивных симптомов. Наиболее частыми симптомами в изучаемой группе пациентов являются: нарушение концентрации (74.3%), нарушение сна (65.7%), напряженность (60.0%) и пессимистические мысли (57.1%).

3.1.3. Характеристика психического состояния пациенток с климактерическим синдромом по HADS

Таблица 3.1.5

Характеристика больных по наличию тревоги и депрессии по HADS

N	Показатель HADS	N	Итого %
1	Тревога	9	25.7%
2	Депрессия	2	5.7%
3	Сочетание тревоги и депрессии	6	17.1%
4	Отсутствие тревоги и депрессии	18	51.4%
	Наличие расстройства	17	48.6%

Как видно из Таблицы 3.1.5 среди обследуемых пациенток с помощью HADS было выявлено в 25.7% случаев наличие тревоги, в 5.7% – наличие депрессии, сочетание тревоги и депрессии установлено у 17.1% пациенток, таким образом, демонстрируя отчетливое преобладание тревожного компонента. Не выявлено психических нарушений у 51.4% пациенток.

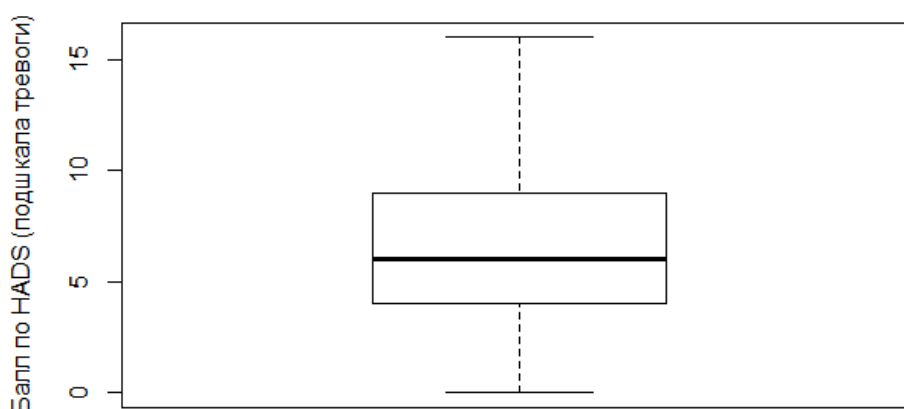


Рис. 3.2. Распределение баллов по HADS (подшкала тревоги) среди исследуемой группы больных

На Рис. 3.2 представлено распределение суммарных баллов по HADS по подшкале тревоги среди исследуемой группы больных. Медиана значений выраженности тревоги по группе составила 6.00 [0.00; 16.00] баллов, что соответствует отсутствию тревоги.

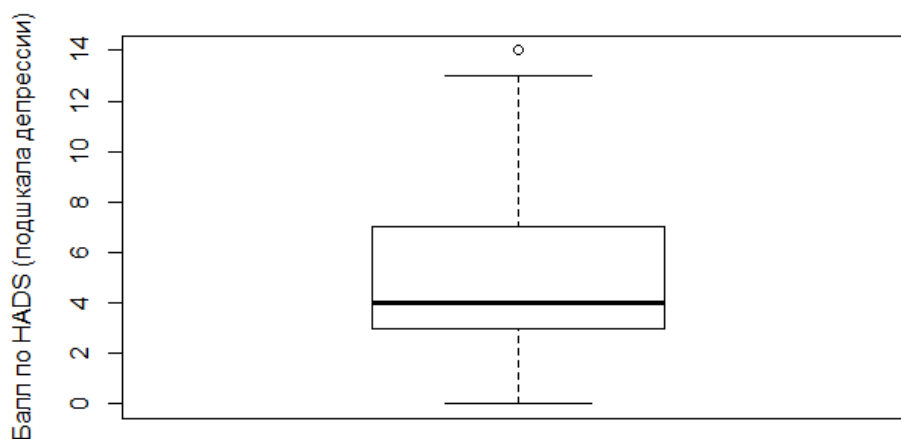


Рис. 3.3. Распределение баллов по HADS (подшкала депрессии) среди исследуемой группы больных

На Рис. 3.3 представлено распределение суммарных баллов по HADS по подшкале депрессии среди исследуемой группы больных. Медиана значений выраженности депрессии по группе составила 4.00 [0.00; 14.00] баллов, что соответствует отсутствию депрессии.

Таблица 3.1.6

Выраженность симптомов по HADS

N	Утверждение по HADS	Выраженность медиана значений n=Md [Min; Max], баллы
1	Я испытываю напряженность, мне не по себе	1.00 [0.00; 3.00]
2	То, что приносило мне большое удовольствие и сейчас вызывает у меня такое же чувство	0.00 [0.00; 2.00]
3	Я испытываю страх, кажется будто что-то ужасное может вот-вот случиться	1.00 [0.00; 3.00]
4	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	0.00 [0.00; 2.00]

5	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	1.00 [0.00; 3.00]
6	Я испытываю бодрость	1.00 [0.00; 3.00]
7	Я легко могу сесть и расслабиться	1.00 [0.00; 3.00]
8	Мне кажется, что я стал делать все очень медленно	1.00 [0.00; 3.00]
9	Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	1.00 [0.00; 2.00]
10	Я не слежу за своей внешностью	1.00 [0.00; 3.00]
11	Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться	1.00 [0.00; 3.00]
12	Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	0.00 [0.00; 2.00]
13	У меня бывает внезапное чувство паники	1.00 [0.00; 2.00]
14	Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	0.00 [0.00; 2.00]
	Суммарный балл по подшкале тревоги	6.00 [0.00; 16.00]
	Суммарный балл по подшкале депрессии	4.00 [0.00; 14.00]

Большая часть утверждений по HADS характеризуется равной степенью выраженности (Табл. 3.1.6).

Таблица 3.1.7

Распространенность симптомов по HADS

N	Утверждение по HADS	Количество человек, N	Итого, %
1	Я испытываю напряженность, мне не по себе	29	82.9
2	То, что приносило мне большое удовольствие и сейчас вызывает у меня такое же чувство	17	48.6
3	Я испытываю страх, кажется будто что-то ужасное может вот-вот случиться	27	77.1
4	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	14	40.0
5	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	25	71.4
6	Я испытываю бодрость	23	65.7
7	Я легко могу сесть и расслабиться	25	71.4
8	Мне кажется, что я стал делать все очень медленно	30	85.7
9	Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	25	71.4
10	Я не слежу за своей внешностью	18	51.4
11	Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться	18	51.4

1 2	Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	13	37.1
1 3	У меня бывает внезапное чувство паники	22	62.9
1 4	Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	9	25.7

Среди исследуемой группы пациенток на основании утверждений HADS, чаще всего отмечаемых пациентками, наиболее распространенными симптомами были следующие: заторможенность (85.7%), напряженность (82.9%), беспокойство (71.4%) (Табл. 3.1.7).

3.1.4. Характеристика пациенток по наличию когнитивных нарушений по шкале MoCA

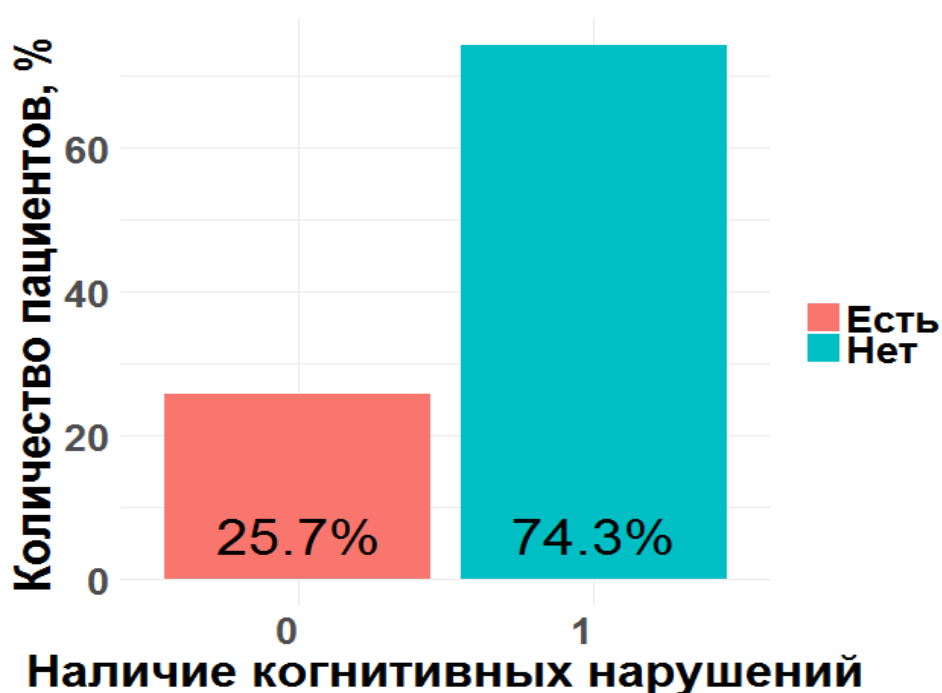


Рис. 3.4. Распределение пациенток по наличию когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения были выявлены у 9 (25.7%) пациенток (Рис. 3.4).

Таблица 3.1.8

Выраженность нарушения когнитивных функций

	Медиана, баллы	Минимум, баллы	Максимум, баллы	Возможный максимум, баллы
Оптико-пространственная деятельность	4.00	2.00	5.00	5.00
Называние	3.00	3.00	3.00	3.00
Внимание (Прямой цифровой ряд)	2.00	1.00	2.00	2.00
Внимание (Бдительность)	1.00	1.00	1.00	1.00
Внимание (Серийное вычитание по 7)	3.00	1.00	3.00	3.00
Речь (Повторение фразы)	2.00	1.00	2.00	2.00
Речь (Беглость речи)	1.00	0.00	1.00	1.00
Абстрактное мышление	1.00	0.00	2.00	2.00
Отсроченное воспроизведение	4.00	1.00	5.00	5.00
Ориентировка	6.00	5.00	6.00	6.00
Сумма	26.00	21.00	30.00	30.0

В структуре когнитивных нарушений с наибольшей выраженностью наблюдались нарушения оптико-пространственной деятельности, абстрактного мышления и отсроченного воспроизведения (Табл. 3.1.8).

3.1.5. Характеристика пациенток по степени тяжести климактерического синдрома

Оценка степени тяжести климактерического синдрома производилась по международному модифицированному индексу и по классификации Е. М. Вихляевой, учитывающей количество приливов в сутки.

Таблица 3.1.9

Распределение пациенток по степени тяжести климактерического синдрома

Степень тяжести	Нейровегетативные симптомы, чел	Метаболические, чел	Психоэмоциональные, чел	ММИ, чел
Легкая	19 (54.3%)	27 (77.1%)	21 (60.0%)	26 (74.3%)
Умеренная	8 (22.9%)	5 (14.3%)	12 (34.3%)	7 (20.0%)
Тяжелая	2 (5.7%)	0 (0.0%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)
Итого	29 (82.9%)	32 (91.4%)	35 (100.0%)	33 (94.3%)

Как видно из Табл. 3.1.9, по общему баллу ММИ преобладает легкая степень климактерического синдрома (74.3%). В структуре климактерического синдрома у всех пациенток отмечаются психоэмоциональные симптомы (100.0%), среди них преобладает легкая степень психоэмоциональных нарушений (60.0%). Нейровегетативные нарушения отмечаются у 82.9%, метаболические нарушения – у 77.1% обследованных пациенток.

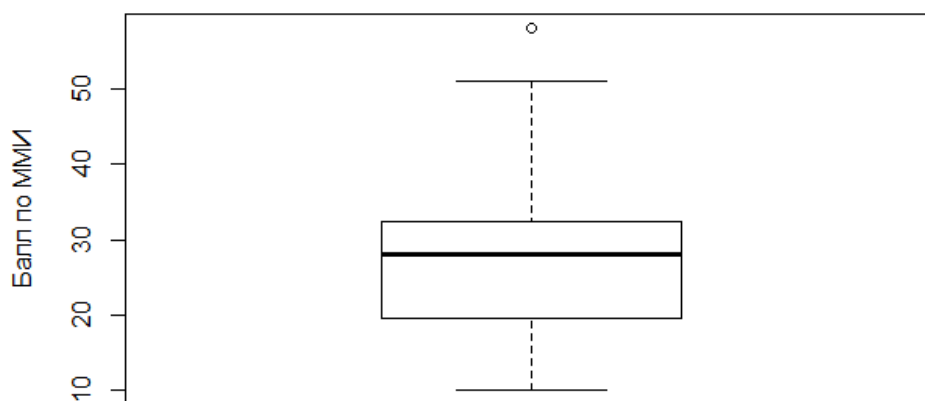


Рис. 3.5. Распределение баллов ММИ среди исследуемой группы больных

На Рис. 3.5 отображено распределение баллов ММИ среди исследуемой группы пациенток. Медиана значений по группе составила 28.00 [10.00; 56.00] баллов, что соответствует легкой степени тяжести климактерического синдрома.

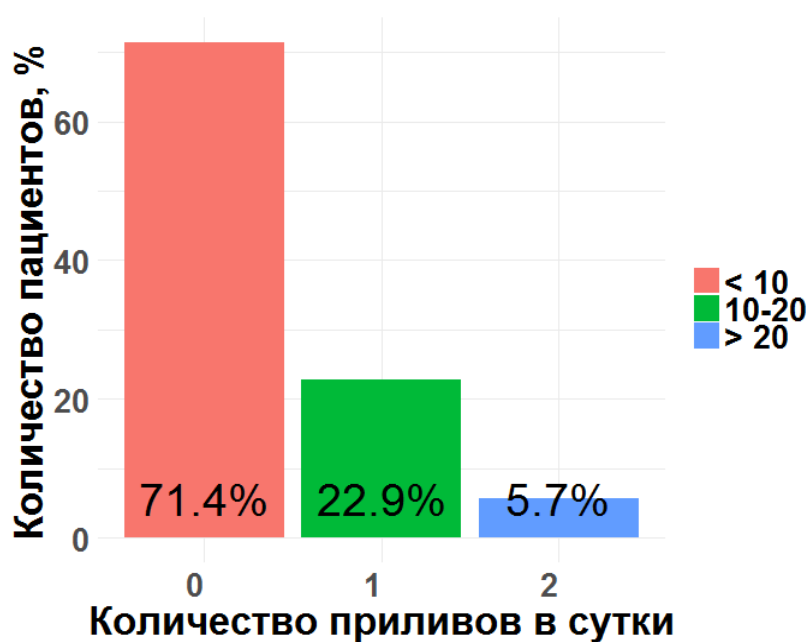


Рис. 3.6. Степень тяжести климактерического синдрома по классификации Е. М. Вихляевой

По классификации Е. М. Вихляевой в данной группе пациенток также преобладает легкая степень тяжести (менее 10 приливов сутки) климактерического синдрома (71.4%) (Рис. 3.6).

3.1.6. Характеристика пациенток по обеспеченности витамином

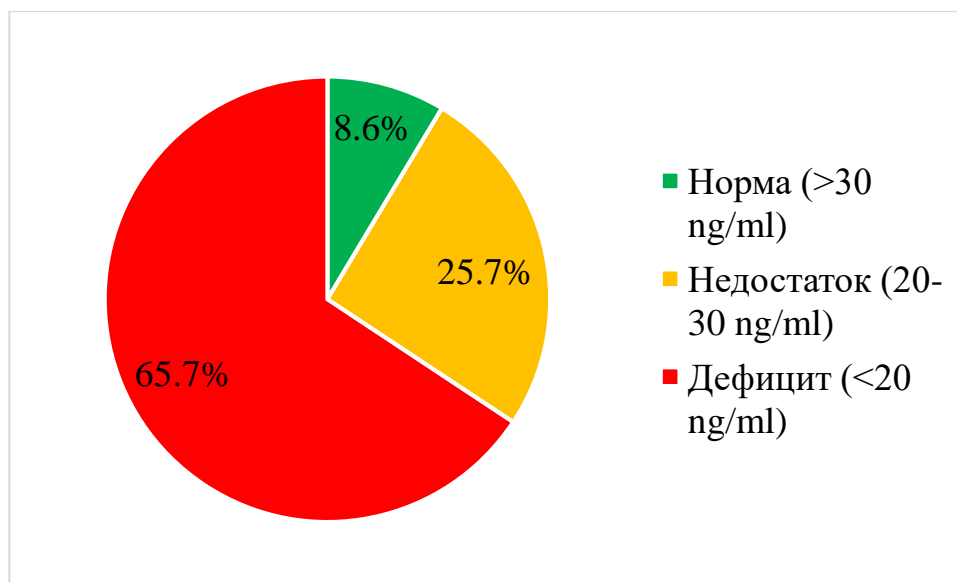


Рис. 3.7. Распределение пациенток по уровню витамина D в сыворотке крови

Согласно классификации дефицитных состояний, предложенной Международным Обществом эндокринологов (США), у 23 обследованных пациенток с КС был выявлен дефицит витамина D (65.7%), у 9 (25.7%) пациенток – недостаток витамина D и лишь у 3 (8.6%) содержание витамина D в сыворотке крови было в норме (Рис. 3.7).

3.2. Сравнение групп по различным признакам

3.2.1. Сравнение групп пациенток с дефицитом и без дефицита витамина D

Таблица 3.2.1

Результаты теста на нормальность распределения Шапиро-Уилка ($p < 0.05$ свидетельствует о том, что распределение данного признака значительно отличается от нормального)

Признак	Группа с дефицитом витамина D		Группа без дефицита витамина D	
	W- критери й	P-уровень	W- критери й	P-уровень
Нейровегетативные	0.96	0.393	0.96	0.85
Метаболические	0.96	0.392	0.95	0.59
Психоэмоциональные	0.95	0.241	0.9	0.151
ММИ	0.95	0.303	0.94	0.489
vitD.nmol.l	0.94	0.188	0.93	0.358
vitD.ng.ml	0.94	0.188	0.93	0.358
Балл по HADS (подшкала тревоги)	0.95	0.319	0.92	0.299
Балл по HADS (подшкала депрессии)	0.82	0.001	0.91	0.195
Балл по шкале MoCA	0.93	0.111	0.89	0.105
Возраст	0.95	0.279	0.86	0.054
Возраст наступления менопаузы	0.92	0.075	0.85	0.033
Вес	0.91	0.039	0.92	0.304
Рост	0.97	0.743	0.82	0.017
ИМТ	0.91	0.04	0.93	0.335

ФСГ	0.9	0.032	0.94	0.567
ТТГ	0.59	0	0.92	0.283
Общий холестерин	0.97	0.765	0.97	0.89
ЛПНП	0.88	0.021	0.97	0.843
Триглицериды	0.9	0.035	0.93	0.412

Тест на нормальность распределения (Табл. 3.2.1) показал, что от нормального распределения отличается распределение по следующим признакам: балл по MADRS, балл по HADS (подшкала депрессии), вес, рост, ФСГ, ТТГ, ЛПНП, триглицериды, поэтому для сравнения по данным признакам в дальнейшем будет применяться непараметрический критерий Манна-Уитни, для остальных признаков – параметрический t-тест в модификации Уэлча.

Таблица 3.2.2

Сравнение групп с различным уровнем витамина D по исследуемым признакам

Признак	Группа с дефицитом витамина D (N=23)	Группа без дефицита витамина D (N=12)	t-тест в модификации Уэлча		
	M ± SD	M ± SD	t	df	P-уровень
Нейровегетативные	16.48 ± 6.88	18.17 ± 6.38	-0.723	23.989	0.477
Метаболические	4.22 ± 2.59	4.42 ± 2.78	-0.206	21.091	0.839
Психоземotionalные	7.17 ± 4.11	6.67 ± 4.12	0.346	22.367	0.732
ММИ	27.87 ± 11.56	29.25 ± 12.10	-0.325	21.534	0.748

Балл по HADS (подшкала тревоги)	7.22 ± 3.87	6.58 ± 4.46	0.417	19.81 8	0.681
Балл по шкале MoCA	26.61 ± 1.90	25.67 ± 1.30	1.724	30.31 0	0.095
Возраст	49.22 ± 3.81	51.00 ± 3.13	-1.480	26.62 1	0.151
Возраст наступления менопаузы	47.30 ± 2.91	48.92 ± 3.63	-1.331	18.59 3	0.199
Общий холестерин	5.84 ± 0.94	5.93 ± 0.83	-0.300	22.52 2	0.767
			U-критерий Манна-Уитни		
			W		Р-уровень
Балл по MADRS	5.48 ± 3.41	5.08 ± 4.10	119.0		0.519
Балл по HADS (подшкала депрессии)	9.65 ± 7.39	11.42 ± 8.03	159.0		0.473
Вес	68.87 ± 13.65	69.54 ± 14.66	131.5		0.835
Рост	1.64 ± 0.05	1.63 ± 0.05	137.0		0.986
ИМТ	25.65 ± 4.77	26.28 ± 5.82	131.5		0.835
ФСГ	77.90 ± 39.07	69.65 ± 30.70	117.0		0.792
ТТГ	2.97 ± 2.81	2.69 ± 1.28	132.0		0.848
ЛПНП	3.55 ± 0.91	3.78 ± 0.74	79.5		0.379
Триглицериды	1.06 ± 0.47	1.36 ± 0.55	77.0		0.130

Для сравнения по номинативным переменным использовался точный критерий Фишера (Табл. 3.2.2).

Таблица 3.2.3

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп по
номинальным переменным

Признак	P-уровень
Семейное положение	0.696
Работа	0.670
Микроклимат в семье	1.000
Курение	1.000
Отдых на юге за последние 6 мес.	0.391
Гинекологические операции в анамнезе	0.616
Количество приливов в сутки	0.471

Как видно из таблиц 3.2.2, 3.2.3, значимые различия между группами по уровню витамина D отсутствуют (P-уровень > 0.05).

3.2.2. Сравнение групп с отсутствием тревоги и с наличием тревоги по HADS

Таблица 3.2.4

Результаты теста на нормальность распределения Шапиро-Уилка

Признак	Отсутствие тревоги по HADS (N=20)		Наличие тревоги по HADS (N=15)	
	W	p.value	W	p.value
Нейровегетативные	0.974	0.827	0.919	0.185
Метаболические	0.950	0.364	0.957	0.641
ММИ	0.951	0.383	0.954	0.593
vitD.ng.ml	0.962	0.585	0.919	0.184
Балл по шкале MoCA	0.909	0.060	0.898	0.090
Возраст	0.930	0.155	0.906	0.116
Возраст наступления менопаузы	0.962	0.589	0.961	0.711
Рост	0.977	0.882	0.888	0.062
ИМТ	0.925	0.121	0.883	0.053
ФСГ	0.954	0.515	0.889	0.064
Общий холестерин	0.973	0.838	0.944	0.473
ЛПНП	0.910	0.073	0.925	0.359

Триглицериды	0.917	0.098	0.902	0.142
Психоэмоциональные	0.867	0.011	0.905	0.115
Балл по MADRS	0.802	0.001	0.974	0.912
Балл по HADS (подшкала тревоги)	0.939	0.231	0.871	0.035
Балл по HADS (подшкала депрессии)	0.896	0.035	0.913	0.150
Вес	0.929	0.147	0.857	0.022
ТТГ	0.965	0.643	0.596	0.000

С помощью критерия Шапиро-Уилка установлено, что распределение следующих признаков значительно отличается от нормального: психоэмоциональные симптомы по ММИ, балл по MADRS, балл по HADS подшкала тревоги), балл по HADS (подшкала депрессии), вес, ТТГ (Табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.5

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп по количественным переменным

Признак	t-тест в модификации Уэлча		
	t	df	P-уровень
Нейровегетативные	-1.586	26.562	0.125
Метаболические	-0.090	28.394	0.929
ММИ	-1.722	30.225	0.095
Витамин D нг/мл	0.595	27.332	0.557
Балл по шкале MoCA	0.251	32.018	0.804
Возраст	0.858	27.284	0.398
Возраст наступления менопаузы	1.336	26.012	0.193
Рост	1.686	31.912	0.102
ИМТ	-0.236	30.129	0.815
ФСГ	-0.434	22.659	0.668
Общий холестерин	0.430	30.542	0.670
ЛПНП	-0.013	23.477	0.989
Триглицериды	1.438	29.533	0.161
	U-критерий Манна-Уитни		
	W	P-уровень	

Психоэмоциональные	74.000	0.011
Балл по MADRS	33.500	<0.001
Балл по HADS (подшкала тревоги)	0.000	<0.001
Балл по HADS (подшкала депрессии)	49.000	0.001
Вес	151.500	0.973
ТТГ	109.000	0.177

Таблица 3.2.6

Характеристика пациенток по группам с тревогой и без тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии

	Отсутствие тревоги (N=20)	Наличие тревоги (N=15)
Признак	M ± SD	M ± SD
Нейровегетативные	15.50 ± 5.91	19.13 ± 7.25
Метаболические	4.25 ± 2.53	4.33 ± 2.82
Психоэмоциональные	5.00 ± 4.30	8.67 ± 3.11
ММИ	25.50 ± 11.24	32.13 ± 11.30
Витамин D нг/мл	19.44 ± 6.66	17.94 ± 7.84
Балл по MADRS	5.80 ± 5.37	16.20 ± 5.73
Балл по HADS (подшкала тревоги)	4.15 ± 1.84	10.80 ± 2.78
Балл по HADS (подшкала депрессии)	3.60 ± 2.35	7.67 ± 3.74
Балл по шкале MoCA	26.35 ± 1.87	26.20 ± 1.66
Возраст	50.30 ± 3.39	49.20 ± 4.00
Возраст наступления менопаузы	48.50 ± 2.84	47.00 ± 3.59
Вес	69.70 ± 14.67	68.30 ± 12.99

Рост	1.65 ± 0.05	1.62 ± 0.04
ИМТ	25.69 ± 5.12	26.10 ± 5.18
ФСГ	72.59 ± 27.67	78.43 ± 45.10
ТТГ	2.34 ± 1.22	3.59 ± 3.29
Общий холестерин	5.92 ± 1.04	5.79 ± 0.67
ЛПНП	3.62 ± 0.91	3.63 ± 0.79
Триглицериды	1.26 ± 0.55	1.02 ± 0.42

При сравнении групп пациенток с отсутствием тревоги и наличием тревоги, согласно HADS, были выявлены статистически значимые различия по следующим признакам ($p < 0.05$: психоэмоциональные симптомы климактерического синдрома по ММИ были более выражены у пациенток с тревогой (5.00 ± 4.30 ; 8.67 ± 3.11 баллов соответственно), выраженность депрессии по MADRS была значительно сильнее во второй группе (5.80 ± 5.37 ; 16.20 ± 5.73 баллов соответственно); выраженность депрессии по HADS также была выше во второй группе (3.60 ± 2.35 ; 7.67 ± 3.74 баллов) (Табл. 3.2.5, Табл. 3.2.6).

Таблица 3.2.7

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп
по номинативным переменным

Признак	P-уровень
Семейное положение	0.755
Работа	0.672
Микроклимат в семье	0.008
Курение	0.276
Отдых на юге за последние 6 мес.	0.064
Гинекологические операции в анамнезе	0.350
Количество приливов в сутки	1.000

С помощью точного критерия Фишера были установлены статистически значимые различия между группами по состоянию микроклимата в семье (Табл. 3.2.7).

Таблица 3.2.8

Распределение пациенток по наличию тревоги и характеру микроклимата в семье

Микроклимат в семье	Отсутствие тревоги	Наличие тревоги
Благоприятный	18 (90.0%)	7 (46.7%)
Неблагоприятный	2 (10.0%)	8 (53.3%)
Итого	20 (100.0%)	15 (100.0%)

Среди женщин с наличием тревоги 53.3% имели неблагоприятный микроклимат в семье, женщины, у которых тревога не выявлена, в 90.0% случаев имели благоприятный семейный микроклимат (Табл. 3.2.8). Таким образом, наличие неблагоприятного микроклимата в семье ассоциировано с тревогой по HADS (OR=0.10, 95% CI: 0.01–0.50, p=0.01).

3.2.3. Сравнение групп с отсутствием депрессии и наличием депрессии по HADS

Таблица 3.2.9

Результаты теста на нормальность распределения Шапиро-Уилка

Признак	Отсутствие депрессии по HADS (N=27)		Наличие депрессии по HADS (N=8)	
	W	P-уровень	W	P-уровень
Нейровегетативные	0.943	0.146	0.908	0.338
Метаболические	0.975	0.729	0.952	0.728
Психоэмоциональные	0.951	0.229	0.917	0.408
ММИ	0.934	0.087	0.941	0.620
Витамин D нг/мл	0.973	0.686	0.876	0.174

Балл по HADS (подшкала тревоги)	0.948	0.189	0.966	0.861
Балл по HADS (подшкала депрессии)	0.959	0.348	0.868	0.143
Возраст	0.941	0.126	0.867	0.139
Возраст наступления менопаузы	0.949	0.207	0.980	0.965
Вес	0.937	0.105	0.835	0.067
Рост	0.975	0.743	0.861	0.124
ИМТ	0.944	0.152	0.862	0.126
Общий холестерин	0.958	0.369	0.977	0.949
ЛПНП	0.903	0.025	0.845	0.144
Триглицериды	0.864	0.003	0.917	0.445
Балл по MADRS	0.889	0.008	0.966	0.862
Балл по шкале MoCA	0.947	0.177	0.805	0.032
ФСГ	0.907	0.026	0.895	0.304
ТТГ	0.609	0.000	0.840	0.075

С помощью критерия Шапиро-Уилка установлено, что распределение следующих признаков значительно отличается от нормального: ЛПНП, триглицериды, балл по MADRS, балл по шкале MoCA, ФСГ и ТТГ (Табл. 3.2.9).

Таблица 3.2.10

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп по количественным переменным

Признак	t-тест в модификации Уэлча		
	t	df	P-уровень
Нейровегетативные	-1.133	9.115	0.286
Метаболические	-0.815	8.791	0.437
Психоземональные	-1.392	9.499	0.196
ММИ	-1.287	8.898	0.231
Витамин D нг/мл	-1.017	10.088	0.333
Балл по HADS (подшкала тревоги)	-2.023	10.933	0.068

Балл по HADS (подшкала депрессии)	-9.337	10.498	<0.001
Возраст	-0.341	10.387	0.740
Возраст наступления менопаузы	1.027	10.330	0.328
Вес	-0.992	8.892	0.347
Рост	1.640	10.326	0.131
ИМТ	-1.430	8.369	0.189
ФСГ	0.295	12.657	0.772
	U-критерий Манна-Уитни		
	W		P-уровень
ТТГ	137.500		0.255
Общий холестерин	45.500		0.023
ЛПНП	31.000		0.036
Триглицериды	53.000		0.120
Балл по MADRS	14.500		<0.001
Балл по шкале MoCA	126.500		0.470

Таблица 3.2.11

Характеристика пациенток по группам с депрессией и без депрессии
по госпитальной шкале тревоги и депрессии

	Отсутствие депрессии (N=27)	Наличие депрессии (N=8)
Признак	M ± SD	M ± SD
Нейровегетативные	16.22 ± 5.95	19.88 ± 8.53
Метаболические	4.04 ± 2.30	5.13 ± 3.56
Психоэмоциональные	6.41 ± 3.68	9.00 ± 4.87
ММИ	26.67 ± 10.05	34.00 ± 15.17
Витамин D нг/мл	18.06 ± 6.79	21.27 ± 8.11
Балл по MADRS	7.56 ± 5.98	19.38 ± 4.53

Балл по HADS (подшкала тревоги)	6.26 ± 3.79	9.50 ± 4.04
Балл по HADS (подшкала депрессии)	3.67 ± 1.78	11.00 ± 2.00
Балл по шкале MoCA	26.41 ± 1.85	25.88 ± 1.46
Возраст	49.70 ± 3.58	50.25 ± 4.10
Возраст наступления менопаузы	48.19 ± 3.10	46.75 ± 3.58
Вес	67.54 ± 12.13	74.38 ± 18.34
Рост	1.64 ± 0.05	1.61 ± 0.05
ИМТ	25.00 ± 4.05	28.79 ± 7.17
ФСГ	76.19 ± 38.65	72.23 ± 29.03
ТТГ	3.06 ± 2.60	2.24 ± 1.33
Общий холестерин	5.70 ± 0.95	6.40 ± 0.34
ЛПНП	3.47 ± 0.85	4.25 ± 0.55
Триглицериды	1.10 ± 0.51	1.40 ± 0.46

При сравнении двух групп пациенток без депрессии и с наличием депрессии по HADS были выявлены статистически значимые различия по следующим признакам ($p < 0.05$): выраженность депрессии по MADRS (7.56 ± 5.98 ; 19.38 ± 4.53 баллов соответственно), общий холестерин был выше во второй группе (5.70 ± 0.95 ; 6.40 ± 0.34 ммоль/л соответственно), ЛПНП также были выше во второй группе (3.47 ± 0.85 ; 4.25 ± 0.55 ммоль/л соответственно) (Табл. 3.2.10, Табл. 3.2.11).

Таблица 3.2.12

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп
по номинативным переменным

Признак	P-уровень
Семейное положение	1
Работа	1
Микроклимат в семье	0.027

Курение	1
Отдых на юге за последние 6 мес.	0.602
Гинекологические операции в анамнезе	0.818
Количество приливов в сутки	0.626

С помощью точного критерия Фишера были установлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами по состоянию микроклимата в семье (Табл. 3.2.12).

Таблица 3.2.13

Распределение пациенток по наличию депрессии и характеру микроклимата в семье

Микроклимат в семье	Отсутствие депрессии	Наличие депрессии
Благоприятный	22 (81.5%)	3 (37.5%)
Неблагоприятный	5 (18.5%)	5 (62.5%)
Итого	27 (100.0%)	8 (100.0%)

Среди женщин с наличием депрессии 62.5% имели неблагоприятный микроклимат в семье, 81.5% женщин без депрессии имели благоприятный микроклимат в семье (Табл. 3.2.13). Наличие неблагоприятного микроклимата в семье ассоциировано с депрессией по HADS (**OR=0.14**, 95% CI: 0.02–0.73, $p=0.02$).

3.2.4. Сравнение групп с депрессией и без депрессии по шкале Монтгомери-Асберг

Таблица 3.2.14

Результаты теста на нормальность распределения Шапиро-Уилка

Признак	Группа без депрессии (N=24)		Группа с депрессией (N=11)	
	W	P-уровень	W	P-уровень

Нейровегетативные	0.955	0.340	0.943	0.552
Метаболические	0.970	0.677	0.945	0.575
ММИ	0.938	0.148	0.975	0.936
Балл по HADS (подшкала тревоги)	0.968	0.626	0.959	0.763
Балл по шкале MoCA	0.917	0.050	0.919	0.309
Возраст	0.949	0.263	0.891	0.145
Возраст наступления менопаузы	0.953	0.310	0.975	0.934
Вес	0.923	0.067	0.852	0.046
Рост	0.980	0.903	0.900	0.186
ИМТ	0.924	0.073	0.867	0.071
ФСГ	0.950	0.319	0.895	0.192
Общий холестерин	0.953	0.368	0.906	0.218
ЛПНП	0.898	0.033	0.913	0.336
Триглицериды	0.875	0.010	0.928	0.430
Психоэмоциональные	0.912	0.038	0.970	0.891
Витамин D нг/мл	0.984	0.961	0.838	0.030
Балл по MADRS	0.890	0.013	0.859	0.056
Балл по HADS (подшкала депрессии)	0.815	0.001	0.934	0.450
ТТГ	0.973	0.737	0.632	0.000

С помощью критерия Шапиро-Уилка установлено, что распределение следующих признаков значительно отличается от нормального: психоэмоциональные симптомы по ММИ, витамин D, триглицериды, балл по MADRS, балл по HADS (подшкала депрессии), ТТГ (Табл. 3.2.14).

Таблица 3.2.15

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп по количественным переменным

Признак	t-тест в модификации Уэлча		
	t	df	P-уровень
Нейровегетативные	-2.111	15.458	0.051
Метаболические	-0.594	15.015	0.561
ММИ	-2.213	15.357	0.042

Балл по HADS (подшкала тревоги)	-3.912	15.377	0.001
Балл по шкале MoCA	0.234	19.558	0.818
Возраст	0.011	17.636	0.992
Возраст наступления менопаузы	1.029	17.832	0.317
Вес	-1.319	18.114	0.204
Рост	1.745	18.308	0.098
ИМТ	-1.886	15.885	0.078
ФСГ	-0.623	11.454	0.545
	U-критерий Манна-Уитни		
	W	P-уровень	
Общий холестерин	66.000	0.037	
ЛПНП	65.000	0.189	
Триглицериды	101.000	0.729	
Психоэмоциональные	60.500	0.011	
Витамин D нг/мл	112.000	0.494	
Балл по MADRS	14.500	<0.001	
Балл по HADS (подшкала депрессии)	35.500	0.001	
ТТГ	118.000	0.631	

Таблица 3.2.16

Характеристика пациенток по группам с депрессией и без депрессии по шкале Монтгомери-Асберг

Признак	Группа без депрессии (N=24) M ± SD	Группа с депрессией (N=11) M ± SD
Нейровегетативные	15.38 ± 5.66	20.73 ± 7.48
Метаболические	4.08 ± 2.34	4.73 ± 3.23
Психоэмоциональные	5.83 ± 3.61	9.55 ± 3.96
ММИ	25.29 ± 9.72	35.00 ± 12.98
Витамин D нг/мл	17.75 ± 6.27	21.08 ± 8.58
Балл по MADRS	6.00 ± 4.32	19.55 ± 3.47
Балл по HADS (подшкала тревоги)	5.38 ± 2.93	10.55 ± 3.91

Балл по HADS (подшкала депрессии)	3.92 ± 2.78	8.45 ± 3.30
Балл по шкале MoCA	26.33 ± 1.79	26.18 ± 1.78
Возраст	49.83 ± 3.57	49.82 ± 4.00
Возраст наступления менопаузы	48.25 ± 3.11	47.00 ± 3.44
Вес	66.98 ± 13.27	73.73 ± 14.40
Рост	1.64 ± 0.05	1.61 ± 0.05
ИМТ	24.72 ± 4.44	28.36 ± 5.66
ФСГ	71.94 ± 27.83	82.76 ± 51.57
ТТГ	2.50 ± 1.17	3.70 ± 3.88
Общий холестерин	5.69 ± 0.99	6.23 ± 0.53
ЛПНП	3.51 ± 0.89	3.88 ± 0.74
Триглицериды	1.14 ± 0.53	1.21 ± 0.50

При сравнении двух групп пациенток с отсутствием депрессии и с наличием депрессии по MADRS были выявлены статистически значимые различия по следующим признакам ($p < 0.05$): тяжесть нейровегетативных симптомов по ММИ сильнее во второй группе с депрессией (15.38 ± 5.66 ; 20.73 ± 7.48 баллов соответственно), средний балл по психоэмоциональным симптомам по ММИ выше во второй группе (5.83 ± 3.61 ; 9.55 ± 3.96 баллов соответственно), общий балл по ММИ выше во второй группе (25.29 ± 9.72 ; 35.00 ± 12.98 баллов соответственно), во второй группе была более выраженная тревога по HADS (5.38 ± 2.93 ; 10.55 ± 3.91 баллов соответственно) и депрессия по HADS (3.92 ± 2.78 ; 8.45 ± 3.30 баллов соответственно), общий холестерин был выше во второй группе (5.69 ± 0.99 ; 6.23 ± 0.53 ммоль/л соответственно) (Табл. 3.2.15, Табл. 3.2.16).

Таблица 3.2.17

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп по
номинальным переменным

Признак	P-уровень
Семейное положение	1

Работа	0.392
Микроклимат в семье	0.004
Курение	0.431
Отдых на юге за последние 6 мес.	0.063
Гинекологические операции в анамнезе	0.259
Количество приливов в сутки	0.573

С помощью точного критерия Фишера были установлены статистически значимые различия между группами по состоянию микроклимата в семье (Табл. 3.2.17).

Таблица 3.2.18

Распределение пациенток по наличию депрессии по MADRS и характеру микроклимата в семье

Микроклимат в семье	Отсутствие депрессии	Наличие депрессии
Благоприятный	21 (87.5%)	4 (36.4%)
Неблагоприятный	3 (12.5%)	7 (63.6%)
Итого	24 (100.0%)	11 (100.0%)

Среди женщин с наличием депрессии 63.6% имели неблагоприятный микроклимат в семье (Табл. 3.2.18). Наличие неблагоприятного микроклимата в семье ассоциировано с депрессией по MADRS (OR=0.08, 95% CI: 0.01–0.42, p=0.02).

3.2.5. Сравнение групп пациенток с легкой и умеренной степенью тяжести климактерического синдрома

Таблица 3.2.19

Результаты теста на нормальность распределения Шапиро-Уилка

	Легкая степень тяжести климактерического синдрома	Умеренная степень тяжести климактерического синдрома

Признак	(N=27)		(N=8)	
	W	P-уровень	W	P-уровень
Нейровегетативные	0.951	0.233	0.925	0.474
Метаболические	0.959	0.343	0.948	0.695
Витамин D нг/мл	0.964	0.450	0.880	0.187
Балл по HADS (подшкала тревоги)	0.955	0.285	0.922	0.443
Балл по шкале MoCA	0.958	0.333	0.882	0.195
Возраст наступления менопаузы	0.949	0.207	0.950	0.711
Вес	0.927	0.060	0.870	0.152
Рост	0.956	0.292	0.838	0.072
ИМТ	0.947	0.184	0.876	0.173
Общий холестерин	0.987	0.984	0.950	0.716
ЛПНП	0.928	0.089	0.851	0.161
Триглицериды	0.855	0.002	0.853	0.130
Психоэмоциональные	0.945	0.166	0.786	0.020
ММИ	0.913	0.028	0.993	0.999
Балл по MADRS	0.884	0.006	0.924	0.462
Балл по HADS (подшкала депрессии)	0.857	0.002	0.944	0.656
Возраст	0.957	0.316	0.811	0.038
ФСГ	0.908	0.027	0.856	0.140
ТТГ	0.598	0.000	0.970	0.897

С помощью критерия Шапиро-Уилка установлено, что распределение следующих признаков значительно отличается от нормального: психоэмоциональные симптомы по ММИ, балл по ММИ, триглицериды, ЛПНП, балл по MADRS, балл по HADS (подшкала депрессии), возраст, ФСГ, ТТГ (Табл. 3.2.19).

Таблица 3.2.20

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп
по количественным переменным

Признак	t-тест в модификации Уэлча		
	t	df	P-уровень
Нейровегетативные	-5.945	11.452	<0.001
Метаболические	-3.210	10.262	0.009
Витамин D нг/мл	1.078	14.089	0.299
Балл по HADS (подшкала тревоги)	-2.234	10.111	0.049
Балл по шкале MoCA	0.217	8.428	0.833
Возраст наступления менопаузы	1.027	10.330	0.328
Вес	-1.651	9.737	0.131
Рост	1.065	16.106	0.303
ИМТ	-1.843	8.667	0.100
Общий холестерин	-1.598	13.189	0.134
ЛПНП	-0.260	7.440	0.802
	U-критерий Манна-Уитни		
	W		P-уровень
Триглицериды	68.500		0.397
Психоэмоциональные	14.500		<0.001
ММИ	0.000		<0.001
Балл по MADRS	27.500		0.002
Балл по HADS (подшкала депрессии)	34.500		0.004
Возраст	98.000		0.708
ФСГ	92.000		0.855
ТТГ	78.000		0.246

Характеристика пациенток по группам с легкой степенью тяжести
климактерического синдрома и умеренной тяжестью
климактерического синдрома

Признак	Легкая степень тяжести климактерического синдрома по ММИ (N=27) M±SD		Умеренная степень тяжести климактерического синдрома по ММИ (N=8) M±SD	
	M	SD	M	SD
Нейровегетативные	14.48	± 4.69	25.75	± 4.71
Метаболические	3.56	± 2.19	6.75	± 2.55
Психоэмоциональные	5.41	± 2.66	12.38	± 3.29
ММИ	23.44	± 7.34	44.88	± 6.85
Витамин D нг/мл	19.42	± 7.41	16.68	± 5.96
Балл по MADRS	8.00	± 6.18	17.88	± 6.96
Балл по HADS (подшкала тревоги)	6.15	± 3.60	9.88	± 4.29
Балл по HADS (подшкала депрессии)	4.41	± 3.19	8.5	± 3.25
Балл по шкале MoCA	26.33	± 1.49	26.13	± 2.59
Возраст	49.85	± 3.29	49.75	± 4.95
Возраст наступления менопаузы	48.19	± 3.10	46.75	± 3.58
Вес	66.80	± 12.53	76.88	± 15.86
Рост	1.64	± 0.05	1.62	± 0.04
ИМТ	24.82	± 4.12	29.38	± 6.62
ФСГ	76.18	± 39.02	72.28	± 27
ТТГ	2.82	± 2.65	3.04	± 1.18
Общий холестерин	5.74	± 0.90	6.27	± 0.8
ЛПНП	3.60	± 0.86	3.71	± 0.9
Триглицериды	1.12	± 0.50	1.31	± 0.54

При сравнении группы пациенток с легкой степенью тяжести КС и группы пациенток с умеренной степенью тяжести КС были выявлены статистически значимые различия по следующим признакам ($p < 0.05$):

выраженность депрессии по MADRS выше во второй группе (8.00 ± 6.18 ; 17.88 ± 6.96 баллов соответственно), во второй группе была сильнее выражена тревога (6.15 ± 3.60 ; 9.88 ± 4.29 баллов соответственно) и депрессия по HADS (4.41 ± 3.19 ; 8.5 ± 3.25 баллов соответственно) (Табл. 3.2.20, Таб. 3.2.21).

Таблица 3.2.22

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп
по номинативным переменным

Признак	P-уровень
Семейное положение	1.000
Работа	0.312
Микроклимат в семье	0.027
Курение	0.394
Отдых на юге за последние 6 мес.	0.602
Гинекологические операции в анамнезе	0.420
Количество приливов в сутки	0.035

С помощью точного критерия Фишера были установлены статистически значимые различия между группами по состоянию микроклимата в семье, а также по количеству приливов в сутки, что объясняется учетом этого критерия в шкале ММИ (Табл. 3.2.22).

Таблица 3.2.23

Распределение пациенток по тяжести КС и характеру микроклимата в семье

Микроклимат в семье	Легкая степень	Умеренная степень
Благоприятный	22 (81.5%)	3 (37.5%)
Неблагоприятный	5 (18.5%)	5 (62.5%)
Итого	27 (100.0%)	8 (100.0%)

Среди женщин с легкой степенью тяжести КС 81.5% имели благоприятный микроклимат в семье (Табл. 3.2.23). Наличие неблагоприятного микроклимата в семье ассоциировано с КС умеренной степени тяжести по (OR=0.14, 95% CI: 0.02–0.73, p=0.02).

3.2.6. Сравнение групп пациенток с когнитивными нарушениями и без когнитивных нарушений

Таблица 3.2.24

Характеристика пациенток по группам с наличием когнитивных нарушений и без когнитивных нарушений

Признак	Наличие когнитивных нарушений (N=9) M±SD	Отсутствие когнитивных нарушений (N=26) M±SD	Достоверность различий P-уровень
Нейровегетативные	18.44±3.84	16.58±7.40	0.462
Метаболические	3.89±2.09	4.42±2.80	0.553
Психоэмоциональные	8.33±4.06	6.54±4.03	0.274
ММИ	30.67±8.82	27.54±12.46	0.422
Витамин D нг/мл	20.76±8.80	18.12±6.50	0.436
Балл по MADRS	11.33±6.89	9.88±7.85	0.613
Балл по HADS (подшкала тревоги)	7.78±4.32	6.73±3.98	0.531
Балл по HADS (подшкала депрессии)	5.11±3.48	5.42±3.71	0.820
Балл по шкале MoCA	24.11±1.36	27.04±1.15	<0.001
Возраст	50.22±4.09	49.69±3.56	0.733
Возраст наступления менопаузы	48.33±4.03	47.69±2.96	0.678

Вес	70.00±13.55	68.79±14.13	0.825
Рост	1.62±0.08	1.64±0.04	0.475
ИМТ	26.56±4.17	25.62±5.40	0.603
ФСГ	85.15±19.57	72.05±40.27	0.232
ТТГ	2.98±1.50	2.84±2.64	0.853
Общий холестерин	6.01±0.84	5.82±0.93	0.588
ЛПНП	3.66±0.79	3.61±0.89	0.867
Триглицериды	1.12±0.52	1.18±0.52	0.791

Таблица 3.2.25

Результаты теста на достоверность различий сравниваемых групп по
номинальным переменным

Признак	P-уровень
Семейное положение	0.665
Работа	1.000
Микроклимат в семье	1.000
Курение	0.072
Отдых на юге за последние 6 мес.	1.000
Гинекологические операции в анамнезе	0.493
Количество приливов в сутки	0.809

В группе женщин с когнитивными нарушениями среднее значение по шкале MoCA составило 24.11±1.36 баллов, в группе женщин без когнитивных нарушений – 27.0±1.2 баллов ($p<0.001$). Между группой пациенток с когнитивными нарушениями и группой пациенток без когнитивных нарушений достоверных различий не выявлено ($p>0.05$) (Табл. 3.2.24, Табл. 3.2.25).

3.3. Корреляционный анализ

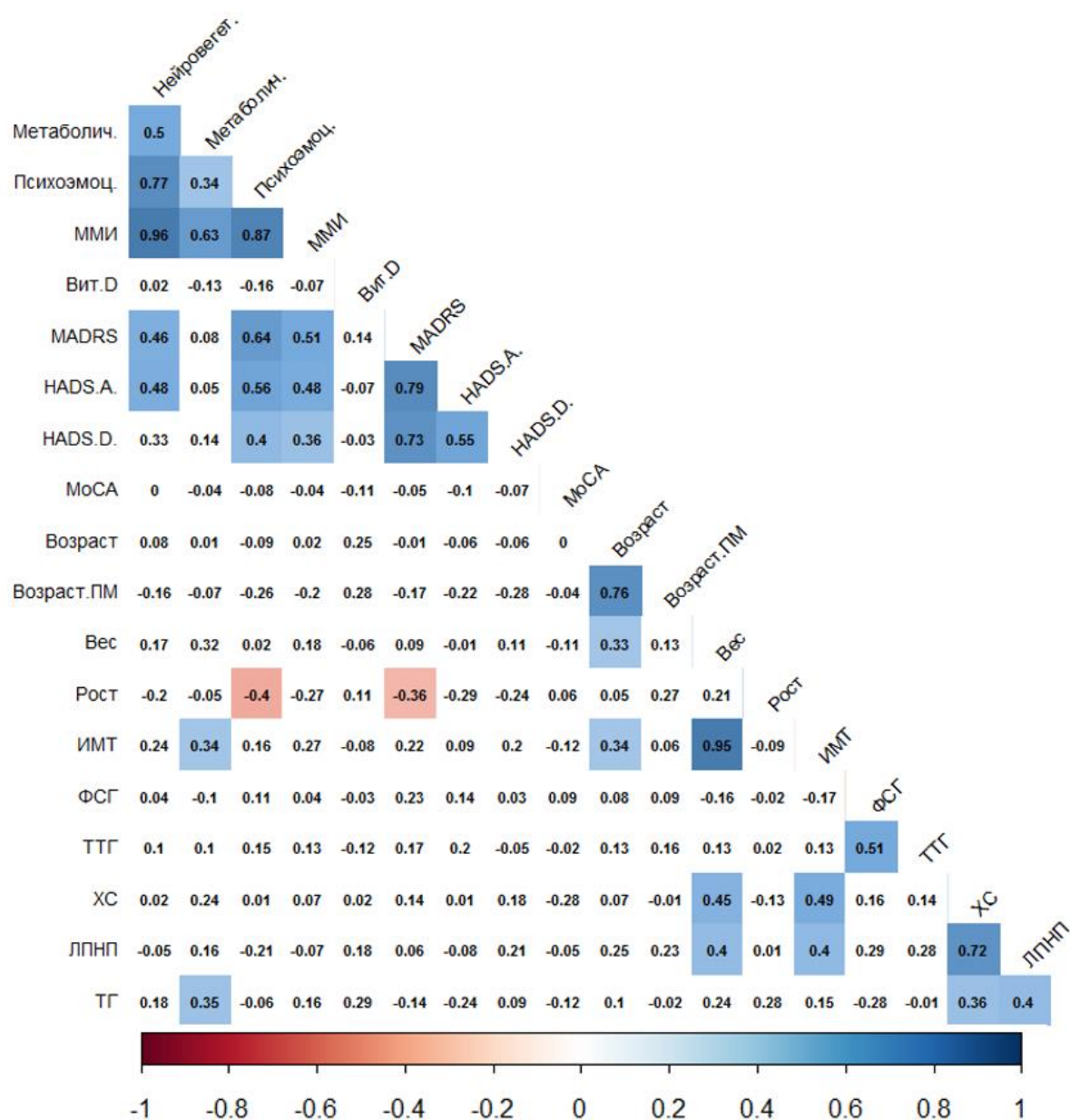


Рис. 3.7. Корреляции между изучаемыми количественными переменными.

Цветом обозначены статистически значимые корреляции.

В исследуемой группе пациенток с помощью корреляционного анализа по методу Пирсона были выявлены следующие статистически значимые корреляции (Рис. 3.7):

- 1) Выраженность психоэмоциональных симптомов коррелирует с выраженностью метаболических симптомов ($r = 0.34$, $p = 0.04$);

- 2) Выраженность депрессии по шкале Монтгомери-Асберг коррелирует с выраженностью нейровегетативных ($r=0.46$, $p=0.01$), психоэмоциональных симптомов ($r=0.64$, $p<0.001$) и общей тяжестью климактерического синдрома по ММИ ($r=0.51$, $p<0.001$);
- 3) Выраженность тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии коррелирует с выраженностью нейровегетативных ($r=0.48$, $p<0.001$), психоэмоциональных симптомов ($r=0.56$, $p<0.001$) и общей тяжестью климактерического синдрома по ММИ ($r=0.48$, $p<0.001$) и с тяжестью депрессии по шкале Монтгомери-Асберг ($r=0.79$, $p<0.001$);
- 4) Выраженность депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии коррелирует с выраженностью психоэмоциональных симптомов ($r=0.33$, $p=0.02$) и общей тяжестью климактерического синдрома по ММИ ($r=0.40$, $p=0.03$), с выраженностью тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии ($r=0.55$, $p<0.001$);
- 5) Вес прямо коррелирует с возрастом ($r=0.33$, $p=0.05$);
- 6) Рост обратно коррелирует с психоэмоциональными симптомами КС ($r=-0.4$, $p=0.02$) и выраженностью депрессии по MADRS ($r=-0.36$, $p=0.04$);
- 7) Уровень ФСГ коррелирует с уровнем ТТГ ($r=0.51$, $p=0.003$).

Обсуждение результатов

Психические расстройства невротического уровня были выявлены у 17 пациенток (49%) с климактерическим синдромом. В структуре данных расстройств преобладали депрессии слабой выраженности и смешанные тревожно-депрессивные расстройства. Наиболее часто встречались следующие симптомы: внутреннее напряжение, ухудшение сна, трудности концентрации, заторможенность, напряженность и беспокойство. Полученные результаты согласуются с данными отечественной литературы [3, 7, 13, 18, 30, 33].

Среди женщин с диагностированным аффективным расстройством значительно чаще отмечалась неблагоприятная атмосфера в семье, напряженные отношения с мужем и детьми, проблемы на работе, что согласуется с данными других авторов [3, 7, 33]. В перименопаузе на фоне обменно-эндокринных изменений женщина становится более уязвимой перед экзогенными психосоциальными факторами, которые ранее могли не иметь большого значения, - появляются условно-патогенные психотравмы. По данным Коростелева В. И. инволюционная депрессия часто развивалась на фоне конфликтной ситуации в семье и опасения за жизнь и здоровье близких [11]. Кроме того, благоприятные семейные отношения, стабильный супружеский статус ассоциированы с физиологическим течением климактерического синдрома, то есть, бессимптомным [23].

Между тяжестью климактерического синдрома и наличием и выраженностью аффективных расстройств была выявлена статистически значимая корреляция. Корреляция депрессии с тяжестью КС по шкале MADRS составила $r=0.51$ ($p<0.001$), тревоги по шкале HADS – $r=0.48$ ($p<0.001$) и депрессии по шкале HADS – $r=0.40$ ($p=0.03$). Кроме того, выявлена взаимосвязь непосредственно между нейровегетативной симптоматикой (приливами, артериальной гипотензией/гипотензией, сердцебиением, вестибулопатиями, судорогами и др.) и выраженностью

аффективных расстройств: депрессия по шкале MADRS – $r=0.46$ ($p=0.01$), тревога по шкале HADS – $r=0.48$ ($p<0.001$).

Большое количество крупных клинических исследований подтверждает взаимосвязь между вазомоторными симптомами и депрессией [113]. В одном из последних исследований, включившим 2020 женщин из Австралии, было установлено, что женщины с вазомоторными симптомами имели повышенный риск развития депрессии умеренной степени по сравнению с теми, кто не испытывал данных симптомов (OR 2.80, 95% CI 2.01–3.88, $p < 0.001$) [114].

Одна из возможных причин данной взаимосвязи заключается в том, что колебание гормональных уровней может одновременно влиять на риск возникновения и вазомоторных и депрессивных симптомов. Имеются данные, что затяжной менопаузальный переход и, как следствие, увеличенный период гормональных колебаний увеличивают риск возникновения депрессии, и наоборот, быстрый подъем ФСГ, короткий период менопаузального перехода ассоциированы с более низким риском развития депрессии [69, 113].

Кроме этого, сами вазомоторные нарушения могут провоцировать развитие депрессивной симптоматики, поэтому необходимо воздействовать на климактерические симптомы с помощью классических способов его лечения (фитотерапия, МГТ).

Имеются данные, что около 1 млрд. человек во всем мире страдают недостаточностью витамина D [9]. Такая распространенность недостаточности витамина D в мире обусловлена многими факторами: уровнем инсоляции, возрастом, характером питания, расовой принадлежностью, заболеваниями печени и почек и др. [15, 71, 94].

Среди обследованных женщин, согласно классификации дефицитных состояний, предложенной Международным Обществом эндокринологов (США), выявлен высокий уровень недостаточности (25.7%) и дефицита

(65.7%) витамина D и лишь в 8.6% случаев содержание витамина D в сыворотке крови было в норме – более 30 нг/мл. При этом среднее значение уровня витамина D составило 18.8 ± 7.1 нг/мл, медиана – 17.2 нг/мл.

Аналогичные результаты были получены в исследовании в Германии – у женщин 45-54 лет медиана уровня 25(OH)D₃ составила 19.7 нг/мл [99]. Исследование уровня 25(OH)D₃ у арабских женщин в перименопаузе и постменопаузе также выявило преобладание недостатка витамина D, составив в среднем 20.8 ± 8.9 нг/мл, а нормальный уровень отмечен только в 15.1% случаев. В исследовании Кароновой Т. Л. и соавт. женщин позднего репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге, средний уровень витамина D в сыворотке крови составил 21.2 ± 9.1 нг/мл, при этом нормальный уровень (более 30 нг/мл) диагностирован у 13.2% женщин [10].

Столь широкая распространенность низких значений витамина D в сыворотке крови у людей по всему миру может быть связана с особенностями классификации дефицитных состояний. В настоящее время ученые не пришли к единому мнению о референсных значениях 25(OH)D₃, которые можно считать нормой [55]. Согласно рекомендациям, предложенным в 2011 г. Институтом Медицины (США) за дефицит витамина D принимается значение 25(OH)D₃ в сыворотке крови менее 12 нг/мл; за его недостаток – значение от 12 до 20 нМоль/л; а за норму – значение выше 20 нг/мл.

При использовании данных критериев картина витамин D-статуса выглядит совершенно иначе: дефицит ановлен в 14% случаев, недостаточность – в 52%, а нормальный уровень витамина D отмечен в 34% обследованных женщин с климактерическим синдромом (Рис. 4.1).

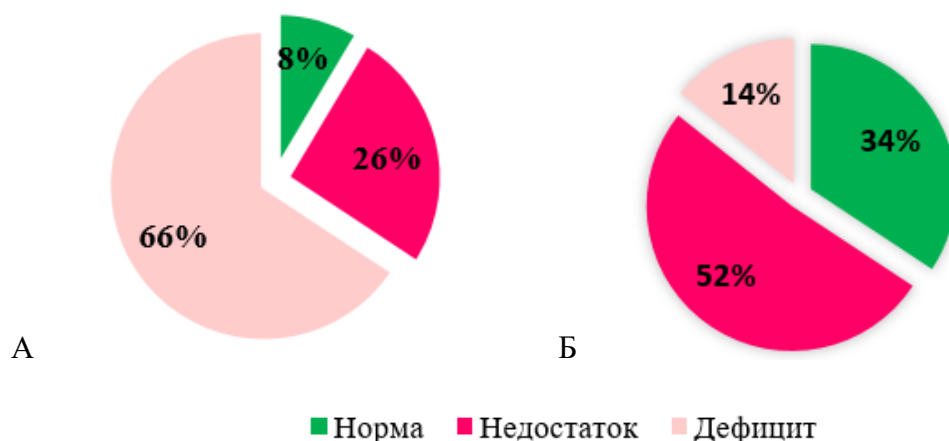


Рис. 4.1. Распределение обследованных пациенток по степени обеспеченности витамином D

(А – согласно рекомендациям Международного Общества эндокринологов, 2011 г.;

Б – согласно рекомендациям Института Медицины США, 2011 г.)

Таким образом, использование рекомендаций Международного Общества эндокринологов приводит завышенным показателям низкого уровня витамина D (у 92% пациенток уровень витамина D ниже нормы). В связи с этим, возможно, целесообразнее для оценки статуса витамина D использовать рекомендации Института Медицины США.

Изучению взаимосвязи аффективных расстройств и статусом витамина D посвящено огромное количество работ, однако результаты проведенных исследований достаточно противоречивы. Многие исследования подтверждают взаимосвязь низкого уровня 25(OH)D3 в сыворотке крови и наличием депрессии [38, 52, 85, 102], а также антидепрессивный эффект от приема витамина D [76, 109]. В ряде других исследований данную связь установить не удалось [89, 118], и добавки витамина D не повлияли на выраженность депрессивной симптоматики [63, 70].

В данном исследовании впервые изучалась связь между уровнем витамина D в сыворотке крови и выраженностью аффективных расстройств

у женщин с климактерическим синдромом, наличие которой выявлено не было.

Результаты настоящего исследования показали, что в группе пациенток с депрессией уровень общего холестерина и ЛПНП статистически значимо был выше, чем в группе пациенток без депрессии. Результаты недавнего исследования пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными депрессивными расстройствами продемонстрировали, что холестерин ЛПОНП прямо связан с тяжестью депрессии ($r=0,4$; $p=0,04$) [19]. В крупном корейском исследовании была установлена статистически значимая связь между дислипидемией и наличием депрессии у женщин (OR =1.34, 95% CI =1.12–1.60) [87]. Не вызывает сомнений, что высокие уровни ЛПНП и общего холестерина являются маркерами атеросклеротического поражения сосудов. В связи с этим, можно предположить о роли сосудистого фактора в развитии депрессии. Помимо этого имеются данные о том, что избыток холестерина может негативно влиять на текучесть нейрональной мембраны и функцию рецепторов серотонина в ЦНС [19].

Заключение

Менопаузальный переход является периодом, характеризующимся наиболее высоким риском возникновения ассоциированных с менопаузой психических, когнитивных и соматических расстройств [3, 78].

Частота климактерических симптомов достигает 80% [56]. Психические и когнитивные нарушения с различной степенью выраженности присутствуют в структуре климактерического синдрома у большинства женщин, а иногда являются доминирующими [30].

В настоящей работе была впервые изучена взаимосвязь аффективных и когнитивных расстройств у женщин, страдающих климактерическим синдромом, с низким уровнем витамина D в сыворотке крови. Были изучены особенности психического и когнитивного статуса, произведена оценка распространенности витамин D-дефицитного состояния, а также выявлены факторы, ассоциированные с наличием и выраженностью аффективных расстройств у женщин с климактерическим синдромом.

На клинической базе «Женская консультация №13» было обследовано 35 пациенток с климактерическим синдромом, средний возраст составил 49.8 ± 3.7 лет. Средний возраст наступления менопаузы составил 47.9 ± 3.2 лет, что соответствует своевременному наступлению менопаузы (46-54 года).

В исследуемой выборке пациенток у 17 человек (48.6%) диагностированы психические расстройства, указанные в следующих рубриках МКБ-10: F32.0 Депрессивный эпизод легкой тяжести, F32.1 Депрессивный эпизод средней тяжести, F41.1 Генерализованное тревожное расстройство, F41.2 Смешанные тревожные и депрессивные расстройства, F43.2 Расстройство адаптации. (F43.20 Короткая депрессивная реакция, F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция). В структуре психических расстройств преобладали депрессивный эпизод легкой тяжести (29.4%) и смешанные тревожные и депрессивные расстройства

(41.2%). В структуре психических расстройств невротического уровня отмечается преобладание депрессии слабой степени и смешанных тревожно-депрессивных расстройств среди женщин с климактерическим синдромом. У большей части обследуемых женщин с аффективными нарушениями отмечалась напряженная атмосфера в семье (55.6%) и проблемы на работе (27.7%), что свидетельствует о высокой значимости психотравмы в развитии аффективных расстройств.

В исследуемой группе женщин широко распространен низкий уровень витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови составил 18.8 ± 7.2 нг/мл, что соответствует дефициту витамина D (<20 нг/мл). Согласно классификации дефицитных состояний, предложенной Международным Обществом эндокринологов (США), у 23 обследованных пациенток с КС был выявлен дефицит витамина D (65.7%), у 9 (25.7%) пациенток – недостаток витамина D и лишь у 3 (8.6%) содержание витамина D в сыворотке крови соответствовало норме.

Между уровнем 25(OH)-витамина D в сыворотке крови и степенью выраженности аффективных и когнитивных расстройств у пациенток с климактерическим синдромом статистически значимой связи не выявлено, при этом наличие и выраженность тревоги и депрессии ассоциированы с психотравмирующей семейной ситуацией, тяжестью климактерического синдрома, в том числе, его нейровегетативного компонента, и нарушением липидного обмена.

Данные результаты свидетельствуют о многофакторной этиологии аффективных расстройств в перименопаузе, включая роль психогенных, инволюционных и сосудистых факторов.

Выводы

1. Психические расстройства невротического уровня были выявлены у 49% женщин с климактерическим синдромом. В структуре психических расстройств преобладали депрессии слабой степени (29.4%) и смешанные тревожно-депрессивные расстройства (41.2%). Выраженность депрессивной симптоматики отчетливо коррелирует с уровнем тревоги ($r=0.55$, $p<0.001$). Когнитивные расстройства диагностированы у 25.7% пациенток и проявлялись легкой степенью нарушения оптико-пространственной деятельности, абстрактного мышления и кратковременной памяти.
2. Среди обследованных женщин только в 8.6% случаев был выявлен нормальный уровень 25(ОН)-витамина D в сыворотке крови, его недостаток наблюдался в 25.7% случаев, а дефицит – в 65.7%.
3. Между уровнем 25(ОН)-витамина D в сыворотке крови и степенью выраженности аффективных и когнитивных расстройств у пациенток с климактерическим синдромом статистически значимой связи не выявлено.
4. Наличие и выраженность тревоги и депрессии ассоциированы с психотравмирующей семейной ситуацией, тяжестью климактерического синдрома, в том числе, его нейровегетативного компонента, и нарушением липидного обмена. Таким образом, развитие аффективных расстройств в перименопаузе носит полиэтиологичный характер, включая роль психогенных, инволюционных и сосудистых факторов.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т., Яковлев В.Г. Гинекология: учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит, 2013. - 415 с.
2. Антонова А.А. Современный взгляд на проблему развития психических расстройств у женщин в перименопаузе (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 2 (8). С. 379–383.
3. Антонова А.А., Кормилицина А.С., Бачило, Е. В., Барыльник Ю.Б. Клинико-социальные особенности непсихотических психических расстройств у женщин в перименопаузе // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015. № 2 (5). С. 81–84.
4. Бычкова А.С. Клинические особенности, динамика и лечение депрессивных расстройств в периоде перименопаузы // Автореферат дисс. 2009.
5. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме // Медицинский совет. 2017. № 2. С. 88–91.
6. Дорофейков В.В., Задорожная М.С., Петрова Н.Н. Депрессия и витамин D // Психиатрия. 2014. № 2 (62). С. 84–90.
7. Завьялова Н.Е. Возможности применения сульпирида в рамках инволюционной истерии // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. № 2 (23). С. 50–56.
8. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов, В. О., Шимановский Н. Л. С.В.И. Эстрогены и головной мозг // Вестник РАМН. 2012. № 2. С. 48–59.
9. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина, И. Л., Цветкова А. М., Тодиева О. Д., Беляева Е. П., Михеева Е. П., Глоба П. Ю., Андреева А. Т., Белецкая И. С., Омельчук Н. В., Фулонова Л. С. Ш.Е.В. Уровень обеспеченности витамином D жителей северо-западного региона РФ // Остеопороз и остеопатии. 2013. № 3. С. 3–7.
10. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Беляева О.Д. Дефицит витамина D - фактор

риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста // Артериальная гипертензия. 2012. № 1 (18). С. 25–31.

11. Коростелев В.И. Особенности патогенеза, клиники и течения инволюционной и эндогенной депрессии // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. 2016. № 2. С. 33–39.

12. Лесняк О.М. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // Научно-практическая ревматология. 2015. № 4 (53). С. 403–408.

13. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 6 (18). С. 30–36.

14. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra. // Современная терапия психических расстройств. 2012. № 1. С. 2–7.

15. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций 2014. № 85 (9). С. 12–18.

16. Мальцева Л.И., Васильева Е.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины // Практическая медицина. 2013. № 76 (7). С. 42–47.

17. Мальцева Л.И., Полукеева А.С., Гарифуллова Ю.В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин // Практическая медицина. 2015. № 86 (1). С. 26–31.

18. Менделевич В.Д., Соловьева С.Л. Неврология и психосоматическая медицина. М.: ИД Городец, 2016. - 596 с.

19. Незнанов Н.Г., Козлова С.Н., Мазо Г.Э. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 5 (115). С. 20–26.

20. Овсяник О.А. Социально-психологическая адаптация женщин второго периода взрослости // Автореферат дисс. 2013.
21. Петрова Н.Н., Дорофейков В.В. Витамин D и психическое здоровье. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2016. - 42 с.
22. Петрова Н.Н., Круглов Л.С., Антонова Н.В. Экзогенные и личностные факторы в развитии и терапевтической динамике депрессий позднего возраста // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013. № 11 (3). С. 72–78.
23. Сандакова Е.А., Елькин В.Д., Коберник М.Ю. Предикторы патологического течения климактерия // Пермский медицинский журнал. 2014. № 342 (8). С. 23–28.
24. Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев, А Б, Никитина Н.В. Перспективы изучения витамина D // Педиатрия. 2012. № 2 (91). С. 122–131.
25. Сметник В.П. Медицина климактерия / В.П. Сметник, Ярославль: Литера, 2009. 848 с.
26. Сметник В.П. Эстрогены: от синтеза до клинического применения. / В.П. Сметник, М.: Практическая медицина, 2012. 176 с.
27. Сметник В.П., Ильина Э.М. Эстрогены и центральная нервная система // Фарматека. 2013. № 256 (3). С. 1–88.
28. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. / А.Б. Смулевич, М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 782 с.
29. Сухих Г.Т. [и др.]. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте / Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, Е.Н. Андреева, В.Е. Балан, М.:, 2015. 49 с.
30. Тювина Н.А. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 1. С. 66–71.
31. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. № 2 (7). С. 75–79.

32. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. - 20 с.
33. Хархарова М.А. Комплексная терапия депрессивных расстройств непроцессуального генеза у больных с климактерическим синдромом // АГ-инфо. 2009. № 3. С. 12–17.
34. Хворостухина Н.Ф., Столярова У.В. Психоэмоциональные нарушения при климактерическом синдроме // Научные обзоры. 2013. № 9. С. 202–206.
35. Чернышова И.В. Гормональная детерминированность психопатологических реакций у гинекологических больных // Пермский медицинский журнал. 2012. № 6 (29). С. 121–127.
36. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // Русский медицинский журнал. 2009. № 7 (17). С. 477–486.
37. Afzal S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. // Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association. 2014. № 3 (10). С. 296–302.
38. Anglin R.E. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis // British Journal of Psychiatry. 2013. (202). С. 100–107.
39. Annweiler C. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: A 7-year longitudinal study // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2012. № 4 (32). С. 273–278.
40. Annweiler C. Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults // Molecular Nutrition and Food Research. 2013. № 2 (57). С. 267–276.
41. Arevalo M.-A., Azcoitia I., Garcia-Segura L.M. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. // Nature reviews. Neuroscience. 2015. № 1 (16). С. 17–29.
42. Armstrong D.J. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia // Clinical Rheumatology. 2007. № 4 (26). С. 551–554.

43. Baker J.H., Runfola C.D. Eating disorders in midlife women: A perimenopausal eating disorder? // *Maturitas*. 2016. (85). C. 112–116.
44. Barth C., Villringer A., Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods // *Frontiers in Neuroscience*. 2015. № 37 (9). C. 1–20.
45. Belorusova A.Y., Rochel N. *Structural Studies of Vitamin D Nuclear Receptor Ligand-Binding Properties* / Elsevier Inc., 2016. 83-116 c.
46. Belzeaux R. Mood disorders are associated with a more severe hypovitaminosis D than schizophrenia // *Psychiatry Research*. 2015. № 1–2 (229). C. 613–616.
47. Bener A., Saleh N.M. Low vitamin D, and bone mineral density with depressive symptoms burden in menopausal and postmenopausal women. // *Journal of mid-life health*. 2015. № 3 (6). C. 108–114.
48. Berent-Spillson A. Metabolic and hormone influences on emotion processing during menopause // *Psychoneuroendocrinology*. 2016.
49. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? // *Nutrition Reviews*. 2009. № 8 (67). C. 481–492.
50. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial // *American Journal of Epidemiology*. 2012. № 1 (176). C. 1–13.
51. Bertone-Johnson E.R. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of premenstrual syndrome in a prospective cohort study. // *BMC women's health*. 2014. № 1 (14). C. 56.
52. Bicikova M. Vitamin D in anxiety and affective disorders // *Physiological Research*. 2015. № 2 (64). C. 101–103.
53. Black L.J. Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014. № 5 (48). C. 464–471.
54. Borrow A.P., Cameron N.M. Estrogenic mediation of serotonergic and

- neurotrophic systems: Implications for female mood disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014. (54). C. 13–25.
55. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D // *Nature Reviews Endocrinology*. 2017. C. 1–14.
56. Brinton R.D. Perimenopause as a neurological transition state. // *Nature reviews. Endocrinology*. 2015. № 7 (11). C. 393–405.
57. Bromberger J.T., Kravitz H.M. Mood and Menopause: Findings from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN) over 10 Years // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2011. № 3 (38). C. 609–625.
58. Corbo R.M. Association of estrogen receptor alpha (ESR1) PvuII and XbaI polymorphisms with sporadic Alzheimer’s disease and their effect on apolipoprotein E concentrations // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2006. № 1 (22). C. 67–72.
59. Ding F. Early decline in glucose transport and metabolism precedes shift to ketogenic system in female aging and Alzheimer’s mouse brain: Implication for bioenergetic intervention // *PLoS ONE*. 2013. № 11 (8).
60. Eyles D.W. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2005. № 1 (29). C. 21–30.
61. Eyles D.W. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. № 1 (34). C. 247–257.
62. Eyles D.W., Burne T.H.J., McGrath J.J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2013. № 1 (34). C. 47–64.
63. Frandsen T.B. Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: a double-blind randomised placebo-controlled trial. // *BMC research notes*. 2014. (7). C. 528.
64. Freeman E.W. Longitudinal Pattern of Depressive Symptoms Around Natural Menopause // *JAMA Psychiatry*. 2014. № 1 (71). C. 36–43.
65. Freeman E.W. Depression in the menopause transition: risks in the changing

- hormone milieu as observed in the general population // *Women's Midlife Health*. 2015. № 1 (1). C. 2.
66. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. What factors determine whether a woman becomes depressed during the perimenopause? // *Archives of Women's Mental Health*. 2012. № 5 (15). C. 323–332.
67. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. Factors Associated with Depression During the Perimenopausal Transition // *Women's Health Issues*. 2013. № 5 (23). C. e301–e307.
68. Gordon J.L. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition. // *Menopause (New York, N.Y.)*. 2015. № 3 (23). C. 1–10.
69. Gordon J.L. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: A novel heuristic model // *American Journal of Psychiatry*. 2015. № 3 (172). C. 227–236.
70. Gowda U. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrition*. 2015. № 3 (31). C. 421–429.
71. Holick M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health - ProQuest // *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. № 3 (81). C. 353–373.
72. Hoogendijk W.J. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults // *Archives of General Psychiatry*. 2008. № 1538–3636 (Electronic) (65). C. 508–512.
73. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective // *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. № 7 (88). C. 720–755.
74. Im H. Characterization of a novel hexameric repeat DNA sequence in the promoter of the immediate early gene , IEX-1 , that mediates 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ -associated IEX-1 gene repression // *Oncogene*. 2002. № February (25). C. 3706–3714.
75. Jovanova O. Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017. № 3 (135). C. 185–194.

76. Khoraminy N. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. // *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2013. № 3 (47). C. 271–275.
77. Kjaergaard M. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial // *British Journal of Psychiatry*. 2012. № 5 (201). C. 360–368.
78. Kruif M. de, Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the perimenopause: A meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. 2016. (206). C. 174–180.
79. Lawrence D.W., Sharma B. A review of the neuroprotective role of vitamin D in traumatic brain injury with implications for supplementation post-concussion. // *Brain injury*. 2016. № 8 (30). C. 1–9.
80. Lee Y.H., Song G.G. Estrogen receptor 1 PvuII and XbaI polymorphisms and susceptibility to Alzheimer's disease: a meta-analysis. // *Genetics and molecular research : GMR*. 2015. № 3 (14). C. 9361–9.
81. Littlejohns T.J. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease // *Neurology*. 2014. № 10 (83). C. 920–928.
82. Llaneza P. Depressive disorders and the menopause transition // *Maturitas*. 2012. № 2 (71). C. 120–130.
83. Milaneschi Y. The association between low vitamin D and depressive disorders // *Molecular Psychiatry*. 2014. № 4 (19). C. 444–451.
84. Mozaffari-Khosravi H. The effect of 2 different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. // *Journal Of Clinical Psychopharmacology*. 2013. № 3 (33). C. 378–385.
85. Nerhus M. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders // *Schizophrenia Research*. 2016. (25). C. 6–11.
86. Newhouse P., Albert K. Estrogen, stress, and depression: A neurocognitive model // *JAMA Psychiatry*. 2015. № 7 (72). C. E1–E3.

87. Oh J., Kim T.-S. Serum lipid levels in depression and suicidality: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2014 // *Journal of Affective Disorders*. 2017. (213). C. 51–58.
88. Oude Voshaar R.C. Antidepressants differentially related to 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ and 25-(OH) vitamin D₃ in late-life depression // *Translational Psychiatry*. 2014. № 4. C. e383.
89. Pan A. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese // *Journal of Affective Disorders*. 2009. № 1–3 (118). C. 240–243.
90. Pan A., Franco O.H., Zhijie, Yu, Li H., Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese // *Journal of Affective Disorders*. 2009. № 1–3 (118). C. 240–243.
91. Parker G.B., Brotchie H., Graham R.K. Vitamin D and depression // *Journal of Affective Disorders*. 2017. (208). C. 56–61.
92. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: Relevance for autism // *FASEB Journal*. 2014. № 6 (28). C. 2398–2413.
93. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: Relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior // *FASEB Journal*. 2015. № 6 (29). C. 2207–2222.
94. Progress M., Holick M.F. Vitamin D Deficiency // *New England Journal of Medicine*. 2007. C. 266–281.
95. Rettberg J.R., Yao J., Brinton R.D. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014. № 1 (35). C. 8–30.
96. Rubinow D.R. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers // *Depression and Anxiety*. 2015. № 8 (32). C. 539–549.
97. Ryan J. Oestrogen receptor polymorphisms and late-life depression // *British Journal of Psychiatry*. 2011. № 2 (199). C. 126–131.

98. Sánchez M.G., Morissette M., Paolo T. Di Oestradiol Modulation of Serotonin Reuptake Transporter and Serotonin Metabolism in the Brain of Monkeys // *Journal of Neuroendocrinology*. 2013. № 6 (25). C. 560–569.
99. Schramm S. Impact of season and different vitamin D thresholds on prevalence of vitamin D deficiency in epidemiological cohorts—a note of caution // *Endocrine*. 2017.
100. Scott E. Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012. № 1 (33). C. 85–104.
101. Shaffer J.A. Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Jonathan // *Psychosom Med*. 2014. № 3 (76). C. 190–196.
102. Shin Y.-C. The associations among vitamin D deficiency, C-reactive protein, and depressive symptoms // *Journal of Psychosomatic Research*. 2016. (90). C. 98–104.
103. Soares C.N. Mood disorders in midlife women // *Menopause*. 2014. № 2 (21). C. 198–206.
104. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws // *Nutrients*. 2014. № 4 (6). C. 1501–1518.
105. Stunkard A.J. NIH Public Access // *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*. 2009. № 3 (162). C. 214–220.
106. Thys-Jacobs S., McMahan D., Bilezikian J.P. Cyclical changes in calcium metabolism across the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007. № 8 (92). C. 2952–2959.
107. Toffol E. The relationship between mood and sleep in different female reproductive states. // *BMC psychiatry*. 2014. № 14 (177). C. 1–13.
108. Toffol E., Heikinheimo O., Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review // *Menopause*. 2015. № 5 (22). C. 564–578.

109. Trial C.C. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory , Insulin Resistance , and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder : A Randomized , 2016. № 5. C. 1–6.
110. Tyuvina N.A., Balabanova V. V, Voronina E.O. The differential diagnosis and treatment of depressive disorders in climacteric transition // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017. № 3 (117). C. 22–27.
111. Weber M.T., Maki P.M., McDermott M.P. Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2014. (142). C. 90–98.
112. Wharton W. Neurobiological underpinnings of the estrogen – mood relationship // Current Psychiatric Reviews. 2013. № 3 (8). C. 247–256.
113. Worsley R. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: A systematic review // Maturitas. 2014. № 2 (77). C. 111–117.
114. Worsley R. Moderate–Severe Vasomotor Symptoms Are Associated with Moderate–Severe Depressive Symptoms // Journal of Women’s Health. 2017. № 0 (0). C. jwh.2016.6142.
115. Wrzosek M. Vitamin D and the central nervous system. // Pharmacological reports : PR. 2013. № 2 (65). C. 271–8.
116. Yalamanchili V., Gallagher J.C. Treatment With Hormone Therapy and Calcitriol Did Not Affect Depression in Elderly Postmenopausal Women: No Interaction With Estrogen and Vitamin D Receptor Genotype Polymorphisms // Menopause. 2012. № 6 (19). C. 697–703.
117. Yao J., Brinton R.D. Estrogen Regulation of Mitochondrial Bioenergetics. Implications for Prevention of Alzheimer’s Disease / J. Yao, R.D. Brinton, Elsevier Inc., 2012. 327-371 c.
118. Zhao G. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults // Journal of Hypertension. 2010. № 9 (28). C. 1821–1828.

Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям

STRAW+10

		Менархе						ПМ (0)			
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	Репродуктивный период				Менопаузальный переход		Постменопауза				
Фазы	Ранняя	Расцвет	Поздняя		Ранняя	Поздняя	Ранняя			Поздняя	
Продолжительность	Различная				Различная	1-3 года	2 года (1 + 1)		3-6 лет	Остальной период жизни	
Перименопауза											
Основные критерии											
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности после довательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более					
Подтверждающие критерии											
Эндокринные ФГС АМГ Ингибин В			Низкий	Различ* Низкий	↑Различ* Низкий	↑>25 МЕ/л** Низкий	Различный* Низкий	Стабильный* Очень низкий			
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
Описательные характеристики											
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>весьма вероятно</i>		Симптомы атрофии мочевого тракта <i>усугубление</i>		

Публикации по теме исследования:

1. Джумаева О. К. Особенности психического статуса и когнитивных функций у женщин с климактерическим синдромом и недостатком витамина D. // М-лы XX международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – СПб. 2017. – С. 173-174.