

На правах рукописи

Ячинская Татьяна Витальевна

Оптимизация тактики ведения женщин с климактерическим синдромом в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Юрьевна Пестрикова

Официальные оппоненты:

Ледина Антонина Виталиевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования, доцент

Мальцева Лариса Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____ 2019 г. в __ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.047.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.chelsma.ru>

Автореферат разослан «__»_____ 2019 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Казачкова Элла Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Количество женщин старше 50 лет в ближайшие годы будет прогрессивно увеличиваться, а их растущая социальная включённость обусловит стремление к активному и здоровому долголетию. Особое внимание в постменопаузальном периоде должно быть уделено профилактике состояний, угрожающих жизни и долголетию (Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. Информационный бюллетень. *Status Praesens*. 2014, №1. С.20).

Общим профилактическим знаменателем для каждой пациентки в менопаузе должно становиться экзогенное восполнение гормональных дефицитов (Радзинский В.Е., Хамошина И.Г., Шестакова И.Г. Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. *Gynecology Endocrinology*. Доктор.Ру. 2015. №14(115). С. 32-37).

В условиях возрастного снижения половых гормонов в основе ряда патологических состояний и заболеваний у женщин постменопаузального периода лежит дефицит гормона D, чаще обозначаемый как дефицит витамина D, хорошо известного своей классической ролью в гомеостазе кальция, фосфора и скелетном здоровье (Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы. М.: Торус Пресс. 2015. С. 435-64).

Уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл среди женщин репродуктивного и постменопаузального возраста отмечен более чем в 50%. Крупное международное эпидемиологическое исследование (18 стран) выявило снижение концентрации витамина D у 64% женщин в постменопаузе. (Jolfaie N.R., Rouhani M.N., Onvani S. The association between Vitamin D and health outcomes in women: A review on the related evidence. *J Res Med Sci*. 2016. Vol. 21. P. 76).

Современные исследования подтверждают возможную роль витамин D в защите от многих распространенных заболеваний и расстройств, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, переломы, инфекции и депрессия, диабет и метаболический синдром, ожирение и пр. (Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы. М.: Торус Пресс. 2015. С. 435-64). Для того, чтобы свести к минимуму вышеупомянутые заболевания в настоящее время используются более высокие дозировки витамина D, чем применяли ранее (Wimalawansa S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018. Vol. 175. P. 177-189).

Имеются данные о том, что низкие уровни 25(OH)D были связаны со значительным увеличением риска всех причин смертности. При наличии тяжелого дефицита витамина D уровень общей смертности у людей повышается почти в 2 раза, по сравнению с теми, чей уровень 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл

(Gröber U, Reichrath J, Holick M.F. Live Longer with Vitamin D? *Nutrients*. 2015. Vol. 7, №3. P. 1871-1880).

В литературе имеются сведения о снижении риска развития сахарного диабета 2-го типа на 43% (95% доверительный интервал 24, 57%) у лиц с уровнем 25(ОН)D >25 нг/мл, по сравнению с теми, у кого 25(ОН)D менее 14 нг/мл (Mitri J., Muraru M., Pittas A. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review *European journal of clinical nutrition*. *J Eur J Clin Nutr*. 2011. Vol. 65, №9. P. 1005-1015).

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) как наиболее эффективная терапия умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов, может значительно улучшить качество жизни, но она не может охватить весь спектр нарушений, происходящих в постменопаузе. Своевременное выявление и коррекция гиповитаминоза D как одно из направлений комплексного подхода к лечению климактерического синдрома (КС) призваны улучшить и сохранить многие показатели здоровья и улучшить качество жизни в целом в данный период жизни женщины (Schneider HPG.M., Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017. Vol.20, №3.P. 187-194).

Цель исследования

Обосновать целесообразность комплексной терапии климактерического синдрома у женщин с дефицитом витамина D в период ранней постменопаузы с применением менопаузальной гормональной терапии и колекальциферола для повышения эффективности лечения клинических проявлений климактерического синдрома, обеспечения профилактики поздних обменных нарушений и улучшения качества жизни в раннем постменопаузальном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и статус витамина D у женщин периода ранней постменопаузы с психоэмоциональными и нейровегетативными проявлениями климактерического синдрома.

2. Дать клиническую характеристику пациентам с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома в раннем постменопаузальном периоде на фоне дефицита и недостаточности витамина D, определить особенности показателей качества жизни и степень выраженности депрессивного состояния в сравнительном аспекте.

3. Сравнить клиническую эффективность применения менопаузальной гормональной терапии и схемы, включающей менопаузальную гормональную терапию в сочетании с колекальциферолом, для лечения пациенток с климактерическим синдромом в раннем периоде постменопаузы в условиях дефицита витамина D с оценкой динамики показателей качества жизни и депрессии.

4. Определить динамику основных гормональных и биохимических показателей, включая липидный профиль, углеводный и фосфорно-кальциевый обмен у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического

синдрома в раннем постменопаузальном периоде и дефицитом витамина D на фоне лечения менопаузальной гормональной терапией и схемы, включающей менопаузальную гормональную терапию и колекальциферол, в сравнительном аспекте.

5. Оптимизировать тактику ведения пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома в раннем периоде постменопаузы с дефицитом витамина D для повышения эффективности лечения, повышения качества жизни и обеспечения профилактики поздних обменных нарушений.

Методология и методы исследования

Данная исследовательская работа включала применение комплексного подхода и использование общенаучной методологии, формально-логических и специфических методов. Для достижения поставленной цели и решения определенных задач применяемый комплексный подход включал клинические и инструментальные, социологические и лабораторные, статистические и другие значимые методы исследования.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Основная идея, планирование этапов научной работы, включая формулировку научной гипотезы, цели и задач исследования, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным руководителем доктором медицинских наук профессором Пестриковой Т.Ю.

Обоснованность выводов и достоверность результатов обусловлена достаточным объемом исследования и репрезентативностью выборки, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Набор пациентов велся под строгим соблюдением критериев включения и исключения из исследования. Использованы современные методы сбора и обработки первичного материала. Статистическая обработка полученных данных проведена на компьютере с помощью электронных таблиц в пакете программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США).

Методы, использованные для статистической обработки полученных данных, соответствуют поставленным задачам. Дизайн исследования и задачи, поставленные в работе, соответствуют намеченной цели. Выводы и практические рекомендации следуют из полученных в работе результатов.

Материалы диссертационной работы и основные положения представлены на научно-практических мероприятиях: Всероссийской конференции с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе «Гормонально - ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения» (октябрь 2014 года, г. Москва); VI-й Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии в Хабаровском

крае» КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края (декабрь 2015 года, г. Хабаровск); VII-й Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии в Хабаровском крае» КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края (декабрь 2016 года, г. Хабаровск); XIV-й Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (май 2016 года, г. Хабаровск); XV-й Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (май 2017 года, г. Хабаровск); I-ом Дальневосточном медицинском молодежном форуме с международным участием ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (октябрь 2017 года, г. Хабаровск).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования.

Цель и задачи сформулированы совместно с научным руководителем.

Автор самостоятельно провёл изучение современной (отечественной и зарубежной) литературы по теме исследования, определил объём и структуру методов исследования, лично набрал весь фактический и теоретический первичный материал, оценил результаты обследования, провел математико-статистический анализ данных, изложил полученные результаты.

Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях аспирантом как лично, так и в соавторстве.

Взятие материала для бактериоскопического, цитологического исследования, а также кольпоскопия и анкетирование выполнены лично автором.

Полученные данные обобщены, проанализированы и статистически обработаны автором, на основании чего были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Статус витамина D у женщин с психоэмоциональными и нейровегетативными проявлениями климактерического синдрома в раннем периоде постменопаузы в 73,29% случаев соответствует гиповитаминозу D.

2. В раннем периоде постменопаузы степень тяжести климактерического синдрома, ряд нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, основные показатели качества жизни и уровень депрессии зависят от уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

3. Комплексная терапия, включающая колекальциферол и низкие дозы менопаузальной гормональной терапии, содержащей 1 мг 17- β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, повышает эффективность лечения психоэмоциональных и нейровегетативных проявлений климактерического синдрома, улучшает качество

жизни и снижает уровень депрессии у женщин в раннем периоде постменопаузы с дефицитом витамина D.

4. Использование колекальциферола в дозе 5000 МЕ в сутки первые 2 месяца терапии, далее по 2000 МЕ в сутки в комбинации с 1 мг 17- β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона пациентками с климактерическим синдромом на фоне дефицита витамина D приводит к достоверному повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови, снижению уровня паратиреоидного гормона, статистически значимому улучшению основных показателей фосфорно-кальциевого обмена и некоторых показателей липидного и углеводного обмена.

5. У пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома в период ранней постменопаузы обоснована необходимость определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови и своевременное лечение гиповитаминоза D препаратами кальциферола.

Научная новизна

В работе впервые проведен количественный анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома, который показал, что у 73,29 % пациенток в раннем периоде постменопаузы уровень 25(OH)D соответствует гиповитаминозу D.

В результате настоящего исследования дополнены и расширены представления о влиянии уровня 25(OH)D в сыворотке крови на характер климактерических проявлений у женщин раннего периода постменопаузы.

Впервые изучены показатели качества жизни у женщин с климактерическим синдромом в условиях недостаточности и дефицита витамина D в сравнительном аспекте. Установлено, что негативное влияние на качество жизни пациенток в постменопаузе оказывает не только снижение синтеза эндогенных эстрогенов, но и уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл.

Впервые доказана связь следующих клинических проявлений климактерического синдрома у пациенток раннего периода постменопаузы с низкими значениями 25(OH)D в крови (менее 30 нг/мл): судороги в икроножных мышцах ($p < 0,001$), сонливость ($p < 0,001$), мышечно-суставные боли ($p < 0,01$), утомляемость ($p < 0,001$) и снижение настроения ($p < 0,05$).

Впервые с помощью общего опросника качества жизни SF-36, шкалы депрессии Бека, модифицированного менопаузального индекса (ММИ) проведен сравнительный анализ и сопоставлена эффективность применения менопаузальной гормональной терапии и менопаузальной гормональной терапии в комбинации с колекальциферолом у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома и дефицитом витамина D в период ранней постменопаузы. Проведено сравнение их корригирующего эффекта на важнейшие факторы, влияющие на качество жизни женщин. Получены убедительные

данные о необходимости персонализированного подхода к коррекции проявления климактерического синдрома в условиях дефицита витамина D.

Впервые с помощью общего опросника качества жизни SF-36 изучены изменения компонентов качества жизни женщин при терапии климактерического синдрома в условиях гиповитаминоза D, что необходимо учитывать при составлении программы лечения патологического климактерия у женщин в постменопаузе.

Расширено представление о влиянии комбинации витамина D и менопаузальной гормональной терапии на параметры качества жизни женщин с климактерическим синдромом, подтверждая ее высокий эффект не только с точки зрения клинической эффективности, но и с позиций достоверного улучшения показателей физического ($p < 0,05$), психологического ($p < 0,05$) и социального функционирования ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного обследования женщин с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС в раннем периоде постменопаузы продемонстрировали высокую распространенность гиповитаминоза D в г. Хабаровске (Дальневосточный Федеральный округ) у этих пациенток.

В ходе сравнительного анализа дана клиническая характеристика пациенткам с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС в раннем периоде менопаузы на фоне дефицита и недостаточности витамина D.

Сравнение клинической эффективности применения менопаузальной гормональной терапии и комбинации менопаузальной гормональной терапии с колекальциферолом для лечения пациенток с КС на фоне дефицита витамина D расширило представление о влиянии колекальциферола на динамику клинико-лабораторных характеристик проявлений КС в раннем периоде постменопаузы, параметры качества жизни и проявления депрессии.

Обоснована целесообразность комплексного обследования женщин раннего постменопаузального периода при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях КС с обязательным исследованием уровня 25(OH)D в сыворотке крови и своевременная коррекция недостаточности и дефицита витамина D.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику работы филиала « Центр медицинской и социальной реабилитации» ФКУЗ МСЧ-27 ФСИН России и ООО «Клиника гормонального здоровья» г. Хабаровска. Результаты исследования и основные практические результаты используются в учебном процессе кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ общим объемом 1,63 печатных листов, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые

включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 2 работы опубликованы в материалах всероссийских и региональных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста. Основные структурные элементы диссертации представлены следующими главами: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, оценка динамики исследуемых показателей на фоне лечения, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы (32 отечественных и 165 иностранных автора), приложение 1, приложение 2. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 16 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Данная исследовательская работа проводилась в период с 2014 по 2017 год на базе кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая кафедрой – «Заслуженный врач РФ», д.м.н., проф. Т.Ю. Пестрикова) в два этапа.

На первом этапе исследования методом сплошной выборки проведено определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у 307 пациенток 45-58 лет с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС раннего периода постменопаузы в период с ноября по апрель. На втором этапе в соответствии с поставленными задачами и определенной целью были сформированы и обследованы три группы пациенток раннего постменопаузального периода с проявлениями КС, имеющие не менее 35 баллов по результатам оценки ММИ, с отсутствием противопоказаний к МГТ. Проведён персонифицированный анализ результатов применения МГТ с лечебной целью с использованием колекальциферола и без его использования.

Критериями включения в исследование были: возраст - 45-58 лет и отсутствие самостоятельной менструации от 1 до 8 лет; нейровегетативные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома; повышение уровня ФСГ в крови более 30 МЕ/л; наличие матки и придатков; уровень 25(ОН)D менее 30 нг/мл, подписание информированного добровольного согласия.

Критериями исключения из исследования были: абсолютные противопоказания к МГТ и колекальциферолу; непереносимость компонентов МГТ и колекальциферола; применение витамина D менее 6 месяцев до включения в исследование; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобиллиарного комплекса; заболевания центральной нервной системы и

психические нарушения, ограничивающие комплаентность приема препаратов; нарушение функции почек.

В группу 1 были включены 30 пациенток с дефицитом витамина D, которые в течение исследуемого периода принимали в качестве МГТ - 17β-эстрадиол 1мг и дидрогестерон 5мг в непрерывном режиме и витамин D3 - колекальциферол. Группу 2 составили 30 пациенток с недостаточностью витамина D, на фоне терапии 17β-эстрадиолом 1мг и дидрогестероном 5мг в непрерывном режиме и колекальциферолом. В группу 3 вошли 30 пациенток с дефицитом витамина D, принимающие весь период наблюдения только – 1мг 17β-эстрадиола и 5мг дидрогестерона в непрерывном режиме и не принимающие витамин D по разным причинам.

Пациентки группы 1 и группы 2 принимали ежедневно колекальциферол по 5000 МЕ в день первые два месяца, далее по 2000 МЕ ежедневно весь период наблюдения на фоне использования МГТ.

Пациентки всех трех групп были сопоставимы по возрасту ($53,12 \pm 0,27$ года) с медианой 53 (51÷55), длительности менопаузы ($1,93 \pm 0,09$), среднему возрасту наступления менопаузы ($51,21 \pm 0,23$ лет). Различий в становлении менструальной функции у пациенток группы обследования не было выявлено. Репродуктивная функция реализована у 98,9% пациенток.

Детальное клинико-лабораторное обследование пациенток проведено до начала терапии и на фоне терапии через 3 и 12 месяцев с детальной оценкой ММИ, показателей качества жизни опросника SF-36 и шкалы депрессии Бека.

Для достижения цели использованы следующие методы:

1. Общеклиническое и гинекологическое обследование (сбор анамнеза, общий осмотр, кольпоскопия), физикальное обследование, антропометрические данные, общелабораторные исследования, гормональное обследование, биохимический анализ и гемостазиограмма

2. Оценка уровня 25(OH)D витамина D иммуноферментным тестом «25(OH)VitaminD Elisa», предназначенного для серологического определения концентрации 25(OH)D в сыворотке и плазме крови, а также для диагностики дефицита или передозировки витамина D

3. Ультразвуковой метод исследования матки и придатков с помощью продольных и поперечных сечений аппаратом ACUSONX150 System-ultrasound (Сименс) с использованием микроконвексного трансвагинального датчика с частотным диапазоном 4,0-9,0 МГц

4. Маммография аналоговым маммографом «Alpha RT»

5. Определение модифицированного менопаузального индекса Куппермана (ММИ), оценка депрессии с использованием шкалы Бека, исследование качества жизни путём подсчета баллов опросника SF-36 «Качество жизни»

6. Статистическая обработка данных проведена с помощью методов биомедицинской статистики, реализованных в пакете программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования на первом этапе выявлено, что в группе 307 женщин 45-58 лет с клиническими проявлениями климактерического синдрома в раннем постменопаузальном периоде средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составил $25,41 \pm 0,56$ нг/мл. При этом $37,13\% \pm 2,76$ (n=114) составили пациентки, чей уровень витамина D находился на отметке $15,64 \pm 0,25$ нг/мл и соответствовал дефициту; у $36,16 \pm 2,74\%$ (n=111) пациенток витамин D был недостаточным и составлял $26,01 \pm 0,26$ нг/мл. Уровень 25(ОН)D более 30 нг/мл отмечен у $26,71 \pm 2,53\%$ (n=82) и составил $38,18 \pm 0,73$ нг/мл [9].

Таким образом, можно сделать вывод, что полученные нами результаты, определяющие статус витамина D в группе обследованных пациенток статистически не отличались от таковых в группе пациенток от 18 до 44 лет, чей средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составил $26,05 \pm 2,22$ нг/мл (n= 80). В 73,29% случаев у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома в раннем периоде постменопаузы уровень 25(ОН)D в сыворотке крови соответствует гиповитаминозу D.

Данные анализа, полученные на втором этапе обследования, указали на то, что пациентки всех трех групп были сопоставимы по возрасту ($53,12 \pm 0,27$ года) с медианой 53 (51÷55), длительности менопаузы ($1,93 \pm 0,09$), среднему возрасту наступления менопаузы ($51,21 \pm 0,23$ лет). Различий в становлении менструальной функции у пациенток группы обследования не было выявлено. Репродуктивная функция реализована у 98,9% пациенток.

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что 1-2 родов имели $85,56 \pm 3,71\%$ (n=77) пациенток. Доброкачественные дисплазии молочных желез отмечены у $84,44 \pm 3,82\%$ (n=76) женщин, нарушение менструального цикла в репродуктивном возрасте - у $47,78 \pm 5,27\%$ (n=43), миома матки - у $46,67 \pm 5,26\%$ (n=42) [8].

Среди экстрагенитальной патологии отмечены сердечно-сосудистые заболевания, включая артериальную гипертонию, у $43,33 \pm 5,22\%$ (n=39) пациенток; признаки жирового гепатоза по данным УЗИ - у $8,89 \pm 3,00\%$ (n=8); мочекаменная болезнь - у $3,33 \pm 1,89\%$ (n=3). На стрессовое недержание мочи указали $34,44 \pm 5,01\%$ (n=31) обследуемых, на ноктурию - $64,44 \pm 5,05\%$ (n=58) пациенток [8].

При проведении статистического анализа антропометрических данных мы обратили внимание на то, что только $32 \pm 5,05\%$ из всех пациенток имели ИМТ от 18,5 до $24,99$ кг/м², что соответствовало норме, при этом ИМТ в группе 1 и группе 3 был достоверно больше, чем в группе 2 ($p < 0,01$), что подтверждает возможную роль дефицита витамина D в развитии ожирения.

При изучении ММИ до лечения отмечено отсутствие статистической разницы показателей группы 1 (ММИ=49,17) и группы 3 (ММИ=49,13) на фоне существующего дефицита витамина D, в то время как отличие группы 2 (ММИ=34,27) от группы 1 и группы 3 было достоверным ($p < 0,001$) в обеих группах [8].

Общий средний балл приливов в группах исследования не показал статистической разницы, составляя в группе 1 - $0,70 \pm 0,19$, в группе 2 - $0,54 \pm 0,16$, в группе 3 - $0,68 \pm 0,19$. В группе 2 при сравнении с группой 1 и 3 преобладали пациентки с более редкими проявлениями приливов ($p < 0,05$ и $p < 0,05$, соответственно). Так, приливы до 10 в сутки в группе 1 составили $13,33 \pm 6,21\%$ ($n=4$), в группе 2 - $46,67 \pm 3,28\%$ ($n=14$), в группе 3 - $6,67 \pm 4,55\%$ ($n=2$) [8].

Уже через 3 месяца терапии ММИ значительно уменьшился во всех группах ($p < 0,001$) без статистической разницы между группой 1 и группой 2, тогда как в группе 3 мы обнаружили более высокий ММИ при сравнении с группой 1 ($p < 0,01$) и с группой 2 ($p < 0,001$) в данный период времени [5,8].

Через три месяца на фоне МГТ во всех группах наблюдения частота приливов снизилась статистически достоверно и оставалась таковой весь период наблюдения ($p < 0,001$), без статистических различий, указывая на важность МГТ в лечение данной симптоматики [8].

Важность своевременного выявления и коррекции гиповитаминоза D на фоне приема МГТ подтверждается наличием статистически достоверного отличия показателей судорог в икроножных мышцах, сонливости, мышечно-суставной боли, утомляемости и снижения настроения весь период наблюдения (Таблица 1).

Таблица 1 – Динамика изменений среднего балла некоторых параметров индекса Куппермана на фоне лечения у пациенток групп обследования

Показатель	Мес.	Группа 1, p	Группа 2, p	Группа 3, p
Судороги в икроножных мышцах	1	$1,90 \pm 0,18$ p2***	$0,90 \pm 0,20$	$2,03 \pm 0,18$ p2***
	2	$0,77 \pm 0,10$ ***	$0,43 \pm 0,09$ *	$1,90 \pm 0,18$ ***, p1***, p2***
	3	$0,27 \pm 0,08$ ***	$0,13 \pm 0,06$ ***	$1,10 \pm 0,16$ ***, p1***, p2***
Сонливость	1	$2,83 \pm 0,07$ p2***	$1,93 \pm 0,24$	$2,83 \pm 0,07$ p2***
	2	$0,33 \pm 0,13$ ***	$0,17 \pm 0,10$ ***	$1,43 \pm 0,16$ ***, p1***, p2***
	3	$0,43 \pm 0,14$ ***	$0,17 \pm 0,10$ ***	$0,90 \pm 0,18$ ***, p1*, p2***
Боли	1	$2,13 \pm 0,16$ p2***	$1,10 \pm 0,18$	$2,20 \pm 0,14$ p2***
	2	$0,70 \pm 0,14$ ***	$0,40 \pm 0,11$ ***	$1,60 \pm 0,12$ ***, p1***, p2***
	3	$0,53 \pm 0,09$ ***	$0,37 \pm 0,10$ ***	$1,07 \pm 0,14$ ***, p1** p2***
Утомление	1	$2,63 \pm 0,11$ p2***	$1,47 \pm 0,18$	$2,53 \pm 0,19$ p2***
	2	$0,37 \pm 0,11$ ***	$0,27 \pm 0,08$ ***	$1,53 \pm 0,16$ ***, p1*** p2***
	3	$0,33 \pm 0,09$ ***	$0,30 \pm 0,10$ ***	$1,27 \pm 0,17$ ***, p1***, p2***
Настроение	1	$1,73 \pm 0,10$	$1,53 \pm 0,11$	$1,80 \pm 0,09$
	2	$0,43 \pm 0,09$ ***	$0,40 \pm 0,09$ ***	$0,93 \pm 0,11$ ***, p1***, p2***
	3	$0,30 \pm 0,09$ ***	$0,27 \pm 0,08$ ***	$1,07 \pm 0,13$ ***, p1***, p2***
Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; p – сравнение в группе исследования с исходным показателем; p1-сравнение с группой 1 в данный период наблюдения; p2-сравнение с группой 2 в данный период наблюдения				

Детальный анализ характера судорог показал, что в группе 2 судороги в икроножных мышцах разной степени выраженности отмечены у 46,67±9,11% (n=14), что достоверно реже, чем в группе 1 и 3 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$ соответственно) [7,8].

Оценка частоты и интенсивности проявления судорог в икроножных мышцах у респонденток на фоне терапии гиповитаминоза D показала, что, чем выше концентрация 25(OH)D в крови, тем реже проявляются судороги ($p < 0,001$) и тем ниже их интенсивность ($p < 0,05$) и отметила заметное улучшение данного показателя в группах, принимающих колекальциферол. Так, в группе 1 и группе 2 сохранились только редкие и слабые судороги у 26,67±8,07% (n=8) и 13,33±6,21% (n=4) пациенток, соответственно. В группе 3 на фоне D-гиповитаминоза имело место наличие слабых судорог у 3,33±8,61% (n=10), средних у 33,33±8,61% (n=10) и тяжелых у 3,33±3,81% (n=1) пациенток [7,8].

При оценке характера и степени тесноты связи уровня витамина D и судорог в икроножных мышцах по методу квадратов Пирсона получена обратная средняя связь ($r_{xy} = -0,5$; $p < 0,001$). В результате проведенного исследования было выявлено, что у респонденток групп 1 и 2 на фоне лечения имело место достоверное снижение частоты интенсивности судорог ($p < 0,001$) статистически более значимое, чем в группе 3 ($p < 0,001$) [7,8].

Таким образом, степень тяжести климактерического синдрома с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями у женщин в раннем периоде постменопаузы достоверно выше ($p < 0,001$) при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл по сравнению с пациентками, у которых уровень 25(OH)D находится в диапазоне от 20 нг/мл до 30 нг/мл. Комбинированная терапия, включающая МГТ и колекальциферол, эффективнее снижает основные нейровегетативные и психоэмоциональные показатели ММИ. Так, более выраженный терапевтический эффект отмечен в отношении мышечно-суставной боли ($p < 0,01$), утомляемости ($p < 0,001$), сонливости ($p < 0,001$), судорог в икроножных мышцах и онемения ($p < 0,001$) [5,8].

На фоне проводимого лечения колекальциферолом к концу наблюдаемого периода уровень 25(OH)D в группе 1 вырос в 2,76 раза, в группе 2 - в 1,68 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно) [8].

При этом обращает внимание, что в группе 2 только через три месяца терапии уровень 25(OH)D был статистически выше, чем в группе 1 ($p < 0,01$) за этот же период наблюдения и составил 47,65 нг/мл. Полученные результаты могут указывать на важность более раннего выявления и коррекции дефицита витамина D. К концу наблюдаемого периода данные показатели при сравнении результатов группы 1 и группы 2 достоверной разницы не имели, что указывает на эффективность поддерживающей дозировки колекальциферола в дозе 2000 МЕ для удержания 25(OH) на уровне оптимальных значений.

Через три месяца терапии концентрация витамина D в крови превысила показатель 40 нг/мл во второй группе у 21 пациентки, в отличие от 1 группы, где

только 13 пациенток превысили данный уровень ($\chi^2 = 4,34$; $p < 0,05$). К концу наблюдаемого периода на фоне длительного периода приема колекальциферола статистического различия показателей в группе 1 и группе 2 по количеству пациентов, достигших уровня 40 нг/мл, мы не получили ($\chi^2 = 3,59$; $p > 0,05$).

Статистически значимые различия до лечения мы обнаружили при исследовании С-пептида и ПТГ при сравнении группы 2 с группой 1 и с группой 3 ($p < 0,05$ и $p < 0,05$, соответственно). Представленные данные указывают на наличие взаимосвязи уровня ПТГ и С-пептида от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови.

При оценке характера и степени тесноты связи уровня витамина D и С-пептида по методу квадратов Пирсона в общей группе наблюдения нами получена обратная средняя связь ($r_{xy} = -0,39$; $p < 0,05$). Анализ характера и степени тесноты связи витамина D и С-пептида в группах указал на статистически достоверную обратную среднюю связь только в группе 1 ($r_{xy} = -0,46$; $p < 0,01$) и в группе 3 ($r_{xy} = -0,45$; $p < 0,01$). Этот факт указывает на наличие средней силы зависимости двух переменных при уровне 25(ОН)D менее 20 нг/мл.

Анализ динамики уровня С-пептида через 3 месяца терапии показал значительное снижение его во всех группах на фоне проводимой терапии. Так, уровень С-пептида в группе 1 составил $2,22 \pm 0,11$ ($p < 0,01$); в группе 2 - $1,95 \pm 0,07$ ($p < 0,001$); в группе 3 - $2,33 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), продолжая далее снижаться во всех группах, но уже без статистической значимости. Через 12 месяцев терапии уровень С-пептида в группе 1 соответствовал $2,12 \pm 0,11$ ($p < 0,01$), в группе 2 - $1,81 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), в группе 3 - $2,23 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). При этом обращает на себя внимание статистически значимая разница показателей С-пептида при сравнении группы 2 с группой 1 ($p < 0,05$) и группы 2 с группой 3 ($p < 0,05$) за все периоды наблюдения. Сравнительный анализ данного показателя в группе 1 и в группе 3 за весь период наблюдения статистического различия не имел. Однако положительная динамика в группе 1 имела степень достоверности выше, чем в группе 3 за весь период наблюдения.

На основе представленных данных можно сделать вывод о том, что изначально уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл, по сравнению с уровнем 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл, достоверно больше способствует повышению уровня С-пептида в сыворотке крови у данных пациенток. При этом очевидно, что на фоне лечения в группе с более высокими значениями витамина D на момент начала терапии, мы получили положительную динамику с большей степенью статистической достоверности, чем в группах с дефицитом витамина D. Это подчеркивает важность поддержания уровня витамина D на оптимальном уровне, а при его снижении необходимость своевременной коррекции.

Уровень ПТГ в группе 1 и группе 2 достоверно снизился на фоне коррекции витамина D уже через три месяца терапии ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно), а через 12 месяцев достоверность разницы данных показателей составила $p < 0,001$ в обеих группах наблюдения (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика уровня С-пептида, паратгормона и отдельных биохимических маркеров у пациенток исследуемых групп

Показатель	Мес.	Группа 1, р	Группа 2	Группа 3, р
С-пептид ng/ml	1	2,80±0,16	2,35±0,08 p1*	2,76±0,15p2*
	3	2,22±0,11**	1,95±0,07*** p1*	2,33±0,15* p2*
	12	2,12±0,11**	1,81 ±0,07*** p1*	2,23±0,13* p2**
ПТГ pg/ml	1	94,92±7,95	75,88±5,19 p1*	98,40±8,11p2*
	3	63,16±4,65**	55,53±3,87 *	96,02±7,74 p1***p2***
	12	52,24±3,65***	49,66±2,93 ***	94,52±7,42 p1***p2***
Са общ. mmol/l	1	2,21±0,04	2,39±0,02 p1*	2,18±0,06 p2**
	3	2,41±0,02 ***	2,45±0,02 *	2,29±0,02**p1***p2***
	12	2,41±0,02 ***	2,48±0,04 *	2,38±0,02**p1***p2***
Са иониз. mmol/l	1	1,15±0,01	1,18±0,01 p1*	1,14±0,01 p2*
	3	1,21±0,01***	1,23±0,01**	1,17±0,01* p1**p2***
	12	1,26±0,03 ***	1,27±0,01***	1,19±0,01* p1** p2***
Фосфор mmol/l	1	1,01±0,02	1,08±0,02 p1**	1,01±0,02 p2**
	3	1,17±0,03 ***	1,18±0,02***	1,08±0,03p1* p2**
	12	1,21± 0,02***	1,23±0,02***	1,10±0,03* p1**p2***
Глюкоза mmol/l	1	5,59±0,07	5,37±0,08 p1*	5,47±0,09 p2*
	3	5,12±0,07***	5,06±0,09 *	5,19±0,09 ***
	12	5,08±0,06***	4,93±0,07 ***	5,21±0,09 ***p2*
Глик.гем %	1	5,72±0,04	5,51±0,07 p2*	5,75±0,04 p2**
	3	5,52±0,04***	5,32±0,06*p1**	5,58±0,04**p2***
	12	5,46±0,04***	5,29±0,06*p1*	5,59±0,04**p1*p2***

ПРИМЕЧАНИЕ: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; p – сравнение в группе исследования с исходным показателем; p1-сравнение с группой 1 в данный период наблюдения; p2-сравнение с группой 2 в данный период наблюдения

Изучение коэффициента корреляции указало на то, что значения ПТГ и 25(ОН)D имеют средней силы обратную зависимость переменных у пациенток в группе 1 и в группе 2 в начале исследования. Через три месяца наблюдения абсолютные значения r_{xy} указали на среднюю тесноту (силу) связи данных показателей в группе 2 и группе 3, тогда как к концу наблюдаемого периода во всех группах имела место слабая сила связи изучаемых переменных.

При анализе уровня общего кальция, ионизированного кальция и фосфора отмечен закономерный рост данных показателей на фоне терапии колекальциферолом у пациенток в группе 1 и группе 2. У пациенток группы 3 весь период наблюдения

также отмечен рост данных показателей, однако степень достоверности положительной динамики несколько меньше ($p < 0,01$), что указывает на важность выявления и лечения дефицита витамина D на фоне приема МГТ.

Таким образом, на фоне проводимой терапии во всех группах наблюдения произошло увеличение значений общего кальция, ионизированного кальция и фосфора, что указывает на положительное влияние МГТ на фосфорно-кальциевый обмен. Более значимые и с наибольшей степенью достоверности данные изменения имели место на фоне коррекции D-гиповитаминоза, что указывает на важность выявления и лечения дефицита витамина D [2].

Анализ основных показателей углеводного обмена показал, что на фоне МГТ уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина статистически достоверно снизились уже к третьему месяцу наблюдения и сохранили данную тенденцию весь наблюдаемый период.

Некоторое различие темпов снижения уровня глюкозы в группе 2 можно объяснить более низким уровнем глюкозы на момент начала терапии на фоне недостаточности витамина D. Однако у пациенток в группе 3 к концу периода наблюдения уровень глюкозы был достоверно выше чем, в группе 2 ($p < 0,05$), в то время как от группы 1 отличия были менее значимы к концу наблюдаемого периода ($p = 0,23$).

Динамика уровня гликозилированного гемоглобина в группе 1 имела наибольшую степень достоверности ($p < 0,001$) при сравнении с группой 2 ($p < 0,05$) и группой 3 ($p < 0,01$) через год наблюдения. В группе 2 через три месяца терапии уровень гликозилированного гемоглобина был достоверно ниже, чем в группе 1 ($p < 0,01$) и группе 3 ($p < 0,001$). Через 12 месяцев терапии степень достоверности различий группы 2 с группой 1 по уровню гликозилированного гемоглобина составила $p < 0,05$, тогда как разница с группой 3 имела большую степень достоверности ($p < 0,001$).

Таким образом, нами получены убедительные данные о том, что МГТ оказывает непосредственное влияние на нормализацию показателей глюкозы и гликозилированного гемоглобина, а своевременное выявление дефицита витамина D и его коррекция колекальциферолом приводит к улучшению уровня глюкозы и с большей степенью достоверности гликозилированного гемоглобина.

Динамика липидного профиля внутри групп на фоне терапии была положительна и статистически значима для основных показателей весь период наблюдения. Так, у пациенток группы 1 и группы 2 через 12 месяцев терапии произошла нормализация показателей общего ХС, ЛПВП, ЛПНП, КА ($p < 0,001$). В группе 3 достоверно увеличился уровень ЛПВП ($p < 0,001$), уменьшился уровень ЛПНП ($p < 0,01$) и КА ($p < 0,001$).

Таким образом, уровень ХС имел статистически достоверную разницу через 3 и 12 месяцев терапии у пациенток в группе 3 при сравнении с результатами группы 1 ($p < 0,05$), что указывает на связь данного показателя с уровнем витамина D в крови.

При анализе биохимических маркеров во всех группах представленные показатели достоверных различий между группами и в динамике наблюдения внутри групп различий не имели ($p > 0,05$) и находились в пределах референсных значений. Это указывает на отсутствие побочных проявлений на фоне терапии во всех группах наблюдения.

Анализируя данные системы гемостаза, мы не получили достоверных отличий и статистически значимых изменений АЧТВ, РМФК, ПВ и МНО на фоне проводимой терапии у всех пациенток групп обследования.

При исследовании значений фибриногена отмечено его снижение на фоне проводимой терапии через 12 месяцев наблюдения в группе 1 ($p > 0,01$) и статистически достоверное снижение в группе 2 ($p < 0,01$). В группе 3 уровень фибриногена улучшил соответствующие референсные показатели к третьему месяцу терапии ($p < 0,05$). В последующем, через 12 месяцев, достоверных отличий выявлено не было.

Таким образом, мы получили убедительные данные, свидетельствующие об отсутствии отрицательного влияния применяемой схемы МГТ и колекальциферола на биохимические показатели, отражающие функцию печени и почек, а также основные показатели гемостаза.

Анализ основных показателей опросника качества жизни SF-36 (Health Status Survey) показал, что в группе 1 в сравнении с группой 2 в начале наблюдения отмечались статистически достоверно более низкие показатели PF ($p < 0,05$), RP ($p < 0,001$), GH ($p < 0,001$), VT ($p < 0,001$), SF ($p < 0,001$), RE ($p < 0,001$), MN ($p < 0,001$) [6,7].

При сравнении основных показателей качества жизни на фоне дефицита и недостаточности витамина D мы пришли к заключению, что чем ниже значения 25(OH)D, тем хуже показатели, отражающие качество жизни женщин в раннем периоде постменопаузы, за исключением шкалы боли [6].

Изучение данных опросника SF-36 на фоне терапии показало, что уже в первые три месяца имеющая место разница показателей PF ($p < 0,05$), RP ($p < 0,001$), GH ($p < 0,001$), VT ($p < 0,001$), SF ($p < 0,001$), RE ($p < 0,001$), MN ($p < 0,001$) группы 1 и группы 2 была нивелирована. На фоне лечения мы отметили положительную динамику значений, отражающих только психический компонент, показатель которого вырос почти в 2 раза в группе 1 и в 1,5 раза в группе 2 к концу наблюдаемого периода. В группе 3, по сравнению с группой 1 и 2, значения данных показателей было ниже в 1,4 раза через 3 месяца и 1,3 раза через 12 месяцев наблюдения [6].

При сравнении данных группы 1 и группы 3 на фоне проводимой терапии через 12 месяцев лечения отмечена статистическая разница показателей GH ($p < 0,01$), VT ($p < 0,001$), MN ($p < 0,001$) [7].

При сравнении группы 2 и группы 3 через 12 месяцев сохранили достоверные отличия показатели PF ($p < 0,05$), BP ($p < 0,01$), GH ($p < 0,001$), VT ($p < 0,001$), MN ($p < 0,001$) [7].

Таким образом, в ходе данного исследования нами были получены убедительные данные того, что МГТ является важным ключевым звеном в улучшении качества жизни женщины в целом [1]. На этом фоне своевременная коррекция недостаточности и дефицита витамина D может значительно улучшить и ускорить темпы изменений ряда значимых показателей. Так, на фоне сохраняющегося дефицита витамина D в группе 3 показатели RP, SF, RE не имели статистического различия с группой 1 только к концу наблюдаемого периода. В то же время в сравнении с группой 2 значения RP ($p < 0,001$) и SF ($p < 0,001$) статистически различались только через 3 месяца наблюдения [6,7]. Данные факты указывают на необходимость раннего выявления и своевременной коррекции дефицита витамина D на фоне применения МГТ, что приведёт к улучшению качества жизни в более короткие сроки. В это же время при сравнительном анализе трех групп пациенток имели статистически значимую разницу на протяжении всего наблюдаемого периода три важных показателя GH ($p < 0,001$), VT ($p < 0,001$) и MN ($p < 0,001$) только на фоне применения комбинации колекальциферола и МГТ. А это означает, что применение витамина D в данной группе респондентов наиболее эффективно и значимо при проявлениях повышенного утомления и заниженной оценки состояния своего здоровья, снижении жизненной активности, а также на фоне депрессии и тревожных переживаний и имеет тенденцию к улучшению при увеличении продолжительности приема колекальциферола. Используемая терапия неизбежно оказала положительное влияние на качество жизни в период лечения и в перспективе, а результаты коррекции гиповитаминоза D будут зависеть от степени тяжести дефицита витамина D и уровня его компенсации [6,7].

По результатам исследования шкалы оценки депрессии Бека – Beck Depression Inventory, которая проводилась как в целом, так и по когнитивно-аффективной субшкале и по субшкале соматических проявлений депрессии выявлено, что у пациенток группы 1 исходно наблюдались признаки умеренной депрессии, средний балл которой составил $17,77 \pm 0,61$. При этом, у пациенток группы 2 преобладали признаки легкой депрессии со средним баллом $12,87 \pm 0,82$ ($p < 0,001$) на начало исследования, а признаки обеих субшкал были одинаково выражены в этих группах ($p > 0,05$) [7].

Анализ показателей шкалы Бека уже через 3 месяца от начала лечения при нормализации уровня витамина D у пациенток в группе 1 показал достоверное снижение уровня депрессии в 3,0 раза ($p < 0,001$) – до $5,90 \pm 0,37$. У пациенток в группе 2, с изначально более легкой степенью депрессии, произошло достоверное снижение её уровня в 2,8 раза ($p < 0,001$) до $4,53 \pm 0,34$. У пациенток группы 3 на фоне некомпенсированного дефицита витамина D уровень депрессии на этот период был расценен как легкий ($10,57 \pm 0,56$) и был почти в 2 раза больше, чем у пациенток группы 1 ($p < 0,001$) и группы 2 ($p < 0,001$) [7].

Оценка влияния концентрации витамина D на проявление депрессии при гиповитаминозе D показала обратную корреляционную связь между уровнем

витамина D и депрессией как в целом, так и по когнитивно-аффективной субшкале ($r_{xy}=0,56$, $r_{xy}=0,48$ соответственно), указывающей на изменение эмоционального статуса.

Соотношение когнитивно-аффективной субшкалы (С-А) и субшкалы соматических проявлений депрессии (S-P) значимо не изменилось на фоне проводимой терапии.

Через 12 месяцев у пациенток групп 1 и 2 было отмечено дальнейшее снижение уровня депрессии – до $4,60\pm 0,25$ ($p<0,01$) и $2,83\pm 0,31$ ($p<0,001$), в то время, как в группе 3 наблюдалось незначительное статистически незначимое ухудшение ($11,10\pm 0,50$). При этом статистически значимых различий степени депрессивного состояния на фоне компенсированного уровня витамина D не было получено ни в одной группе [7].

Представленные данные позволяют сделать вывод о достоверном снижении проявлений депрессии на фоне применения 5мг 17 β -эстрадиола 1мг и дидрогестерона 5мг во всех трех группах. Однако значимое улучшение показателей отмечено только при своевременном выявлении и коррекции гиповитаминоза витамина D. Так, на фоне комбинированной терапии с включением кальциферола в группе 1 и группе 2 значимо нивелировалось негативное влияние низких уровней витамина D на показатели депрессивного состояния. Отмечено улучшение настроения, рост самооценки, снижение плаксивости, повышение интереса к общению, снижение усталости.

Таким образом, учитывая клиническую эффективность лечения и изменения уровня депрессии у пациенток с различными климактерическими расстройствами, целесообразно применять дифференцированный подход, учитывая не только дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, но и уровень 25(OH)D в сыворотке крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей стране, как и во всём современном мире, в условиях повышенного интереса к геномным и негеномным эффектам витамина D, продолжает развитие и формируется свой научный подход к возможностям терапии гиповитаминоза D в разные возрастные периоды, включая период ранней постменопаузы у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома.

Подводя итоги настоящего исследования, можно сделать вывод о высокой эффективности применения колекальциферола в комбинации с МГТ для лечения нейровегетативных, психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома, уменьшение проявлений депрессии и улучшение качества жизни в условиях дефицита витамина D в раннем постменопаузальном периоде. Одним из направлений для снижения риска появления поздних обменных нарушений на фоне климактерического синдрома у женщин таких, как нарушение углеводного обмена, остеопороз, метаболический синдром, является детальное изучение влияния дефицита

витамина D на отдельные факторы, ухудшающие более благоприятного течения данного периода жизни женщин.

Дальнейшие перспективы в разработке данной темы связаны с поиском эффективных способов профилактики гиповитаминоза D; идентификацией факторов, способствующих персонафицированному подходу в лечении и профилактики гиповитаминоза D; оценкой отдаленных результатов применения комбинации колекальциферола и МГТ в постменопаузальном периоде женщин.

ВЫВОДЫ

1. В 73,29% случаев у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома в раннем периоде постменопаузы уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствует гиповитаминозу D. При этом у 37,13%±2,76 (n=114) пациенток среднее значение 25(OH)D находится на уровне 15,64±0,25 нг/мл и соответствует дефициту; у 36,16±2,74% (n=111) пациенток среднее значение показателя 25(OH)D составляет 26,01±0,26 нг/мл и соответствует недостаточности. Средняя концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл в сыворотке крови отмечается у 26,71±2,53% (n=82) женщин и составляет 38,18±0,73 нг/мл.

2. Степень тяжести климактерического синдрома с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями у женщин в раннем периоде постменопаузы достоверно выше ($p<0,001$) при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (модифицированный менопаузальный индекс=49,17±1,57) по сравнению с пациентками, у которых уровень 25(OH)D находится в диапазоне от 20 нг/мл до 30 нг/мл (модифицированный менопаузальный индекс=34,27±1,79). На фоне дефицита витамина D достоверно чаще проявляются мышечно-суставные боли ($p<0,05$), утомляемость ($p<0,05$), сонливость ($p<0,05$), судороги в икроножных мышцах и онемение ($p<0,05$); статистически значимо выше уровень депрессивных расстройств ($p<0,001$); достоверно ниже показатели, отражающие качество жизни такие, как физическое функционирование ($p<0,001$), общее здоровье ($p<0,001$), жизнеспособность ($p<0,001$), социальное функционирование ($p<0,001$), эмоциональное функционирование ($p<0,001$), психологическое здоровье ($p<0,001$).

3. Сочетание менопаузальной гормональной терапии с колекальциферолом достоверно эффективнее снижает основные нейровегетативные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D по сравнению с использованием только менопаузальной гормональной терапии. На фоне применения колекальциферола отмечены статистически значимые различия в динамике среднего балла модифицированного менопаузального индекса ($p<0,001$), частоты судорог в икроножных мышцах ($p<0,001$), сонливости ($p<0,001$), мышечно-суставных болей ($p<0,01$), настроения ($p<0,001$) и эмоционального состояния ($p<0,001$), утомляемости ($p<0,001$), выраженности симптомов депрессии и тревожных переживаний ($p<0,001$). Данная комбинация препаратов значительно эффективнее улучшает качество жизни

пациенток, достоверно повышая показатели: общее здоровье ($p < 0,001$), жизненная активность ($p < 0,001$) и психологическое здоровье ($p < 0,001$).

4. Назначение пациенткам с климактерическим синдромом в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D комбинации 1 мг 17- β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона с колекальциферолом оказывает положительное влияние на липидный, углеводный и фосфорно-кальциевый обмен. Установлено статистически значимое положительное влияние применения колекальциферола на снижение уровня общего холестерина ($p < 0,05$), увеличение в крови содержания общего кальция ($p < 0,001$), ионизированного кальция ($p < 0,05$) и фосфора ($p < 0,01$); на нормализацию уровня С-пептида с большей степенью достоверности ($p < 0,01$), на улучшение уровня гликозилированного гемоглобина ($p < 0,05$), повышение уровня паратиреоидного гормона ($p < 0,001$) и 25(OH)D в сыворотке крови ($p < 0,001$).

5. Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток раннего постменопаузального периода с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома и лечение выявленного дефицита витамина D препаратами колекальциферола является перспективным в плане повышения эффективности лечения клинических проявлений климактерического синдрома и улучшения качества жизни (снизились проявления депрессии ($p < 0,05$), улучшились основные показатели модифицированного менопаузального индекса ($p < 0,05$) и опросника качества жизни SF-36 ($p < 0,05$)), а также профилактики поздних обменных нарушений углеводного обмена, остеопороза, метаболического синдрома (достоверно улучшились показатели липидного, углеводного и фосфорно-кальциевого обмена ($p < 0,05$)); статистически значимо увеличился уровень 24(OH)D ($p < 0,05$) и снизился уровень паратиреоидного гормона ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациенток раннего периода постменопаузы с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома наряду с общепринятыми лабораторными исследованиями крови и инструментальным обследованием, использованием модифицированного менопаузального индекса, рекомендуется исследование уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

2. Пациенткам с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D рекомендуется дополнительно заполнять опросник качества жизни SF-36 и шкалу оценки депрессии Бека перед лечением, через 3 и 12 месяцев от начала терапии; по результатам опросников провести оценку эффективности лечения климактерических расстройств и динамики основных показателей качества жизни; при необходимости индивидуализировать программу лечения.

3. Пациенткам с уровнем 25(OH)D менее 20 нг/мл показано комбинировать менопаузальную гормональную терапию с колекальциферолом по 5000 МЕ в сутки

первые два месяца терапии, далее не менее 2000 МЕ в сутки; через 3 месяца от начала терапии определить уровень 25(OH)D в сыворотке крови.

4. Пациенткам с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома в раннем постменопаузальном периоде на фоне дефицита витамина D, принимающим менопаузальную гормональную терапию и колекальциферол, при достижении уровня 25(OH)D 30нг/мл рекомендовано продолжить профилактический приём колекальциферола по 2000 МЕ в сутки длительно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пестрикова, Т.Ю. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор. / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.В. Ячинская, Т.Д. Ковалёва // Гинекология. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 34-39.

2. Пестрикова, Т.Ю. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств (обзор литературы). / Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская // Гинекология. - 2015. - Т. 17, № 4. - С.19-22.

3. Пестрикова, Т.Ю. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы). / Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская. // Гинекология. - 2016. Т.18, № 1. - С.19-24.

4. Пестрикова, Т.Ю. Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы). / Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская. // Consilium Medicum. - 2016. - Т. 18, № 6. - С. 24-28.

5. Ячинская, Т.В. К вопросу о применении колекальциферола в комплексной терапии климактерического синдрома на фоне низкого уровня витамина D. / Т.В. Ячинская, Т.Ю. Пестрикова // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: сб. тезисов XXIII Всероссийского конгресса с международным участием, М., 4 - 6 апр. 2017 г. / Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. - М., 2017. - С. 86.

6. Ячинская, Т.В. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра / Т.В. Ячинская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017.–№ 3.– С.28-31.

7. Пестрикова, Т.Ю. Колекальциферол как необходимый компонент комплексного лечения климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D / Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 15.– С.1112-1115.

8. Пестрикова, Т.Ю. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D / Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская // Медицинский алфавит № 37. Современная гинекология. –2017. – Том № 4 – С.6-9.

9. Ячинская, Т.В. Результаты обследования обеспеченности витамином D взрослого населения ДВФО. / Т.В. Ячинская // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. науч. трудов Дальневосточной региональной науч.- практ. конф., Хабаровск, 24 - 25 мая 2018 г. / Отв. ред. Т.Ю. Пестрикова. - Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2018. - С. 165-170.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
Глик.гем – гликозилированный гемоглобин
ИМТ – индекс массы тела
КА – коэффициент атерогенности
КЖ – качество жизни
КС – климактерический синдром
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
ММИ – модифицированный менопаузальный индекс
МН – Психологическое здоровье
МНО – международное нормализованное отношение
ПВ – протромбиновое время
ПТГ – паратиреоидный гормон
РМФК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
ТГ – триглицериды
ХС – Холестерин
GH – Общее здоровье
PF – Физическое функционирование
RE – Эмоциональное функционирование
RP – Ролевое (физическое) функционирование
SF – Социальное функционирование
VT – Жизнеспособность
25(OH)D – 25 гидроксивитамин D

На правах рукописи

Ячинская Татьяна Витальевна

«Оптимизация тактики ведения женщин с климактерическим синдромом в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D».

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019