

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ДЖЕЛОМАНОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

УДК 618.173-092+615.37

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**

3.3.3 – Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Майлян Эдуард Апетнакович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, Республиканский травматологический центр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования
Золотухин Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет», профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
Симрок Василий Васильевич

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «22» февраля 2023 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 01.022.05 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан « ____ » января 2023 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

А.И. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Климактерический синдром (КС) представляет собой совокупность вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, которые возникают вследствие снижения гормональной функции яичников в комплексе с общим старением организма, резко снижают качество жизни и являются предикторами большого числа более поздних нарушений, включая сердечно-сосудистые и обменно-метаболические (Григорян О.Р., 2014). Данный синдром является патологическим состоянием, характерным для большинства женщин в период перехода от репродуктивной фазы к пожилому возрасту.

Ранними проявлениями КС являются вегетососудистые и эмоционально-психические нарушения. Вегетососудистые симптомы (вазомоторные менопаузальные симптомы – ВМС) представляют собой наиболее частые ранние признаки КС, которые возникают во время менопаузального перехода у 67% женщин Европы, 68% женщин США и 62% женщин Японии (Nappi R.E. et al., 2021). ВМС включают приливы жара, головные боли, озноб, головокружение, тахикардию, симпатoadреналовые и вагоинсулярные кризы.

Наряду с вегетососудистыми нарушениями наиболее частыми признаками КС являются также эмоционально-психические симптомы. К ним относят депрессию, раздражительность, нарушение сна, сонливость, тревожность, снижение настроения и внимания, ухудшение памяти (Palacios S. et al., 2019).

В настоящее время считается, что ведущую роль в этиопатогенезе приливов играет дефицит эстрогенов (Bansal R. et al., 2019). Предполагается участие норадреналин-серотониновой системы (Sturdee D.W. et al., 2017), сигнальной системы гипоталамического кининаза, нейрокина В и динофина (Rance N.E. et al., 2013).

Вместе с тем, необходимо отметить, что в последние годы появляются данные о роли в патогенезе климактерического синдрома также и иммунных факторов. В ряде научных исследований показано, что женщины, имеющие естественную менопаузу или менопаузу, обусловленную хирургическим вмешательством, характеризуются увеличением продукции ряда цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) -1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей α (ФНО α) и др. Причем, установлено, что у женщин с проявлениями КС уровень отдельных цитокинов (ИЛ-8, ФНО α и др.) достигает более высоких значений, чем у женщин без приливов (Malutan A. et al., 2013; Huang W.Y. et al., 2017). На основании полученных результатов авторы делают выводы о том, что приливы могут быть связаны с системным воспалением слабой степени.

Также необходимо отметить, что среди женщин с приливами достоверно повышено количество лиц, имеющих дефицит витамина D – концентрации 25(ОН)D ниже 20 нг/мл (Arslanca T. et al., 2020). Выполнение множественного регрессионного анализа показало, что снижение уровня 25(ОН)D на одну единицу увеличивает риск приливов на 5,9%.

Таким образом, женщины с проявлениями КС имеют повышенные концентрации провоспалительных цитокинов и сниженные показатели насыщенности организма витамином D. Учитывая свойства вышеуказанного витамина оказывать регулирующее влияние на функционирование иммунной системы (Поворознюк В.В. и соавт., 2014) актуальность углубленного изучения влияния витамина D на патогенетические механизмы и клинические проявления климактерического синдрома очевидна.

Степень разработанности проблемы. Накопленные к настоящему времени данные демонстрируют широкую распространенность КС в различных регионах мира и достаточно широкие колебания полученных результатов о частоте регистрации изучаемой патологии, в том числе в зависимости от региона проживания. При этом актуальные данные о распространенности КС среди женщин Донецкого региона в доступных источниках отсутствуют. Необходимо отметить также и отсутствие региональных данных о частоте отдельных проявлений указанной патологии.

Публикации, посвященные изучению распространенности климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы в зависимости от сывороточного содержания витамина D, немногочисленны. Чаще приводятся эпидемиологические данные наиболее распространенных отдельных ранних его проявлений – приливов, депрессивных состояний, нарушения сна без анализа влияния степени насыщения витамином D.

Несмотря на достаточно глубокое понимание патогенеза климактерического синдрома, данные об особенностях системного воспаления, в частности продукции провоспалительных цитокинов, у женщин с КС представлены единичными работами. При этом наблюдаются противоречивые результаты изучения уровней таких ключевых иммунных факторов, как ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8. Отсутствуют данные об ассоциации интенсивности системного воспаления с уровнем холекальциферола у таких пациентов.

Практически не освещена тема использования в лечении климактерического синдрома приема препаратов витамина D. В единичных работах, исследовавших частично данную проблему, имеются противоречивые сведения о влиянии холекальциферола на тяжесть течения и цитокиновый профиль пациентов. Не изучены патогенетические механизмы эффекта приема холекальциферола на фоне гормональной заместительной терапии или приема фитоэстрогенов.

Все вышеизложенное свидетельствует о важной научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексного изучения различных этиопатогенетических факторов (эндокринных и иммунных) при КС и оценку патогенетической эффективности использования препаратов витамина D в лечении данных пациентов. Результаты комплексного исследования позволят получить новые сведения о патогенезе заболевания, разработать алгоритм ведения пациентов, использование которого в практическом здравоохранении даст возможность увеличить эффективность лечения женщин с климактерическим синдромом путем назначения холекальциферола.

Цель исследования – определить механизмы влияния витамина D на патогенез климактерического синдрома у женщин и обосновать использование его препаратов для повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Исследовать распространенность и клиническую характеристику климактерического синдрома среди женщин Донецкого региона в ранней постменопаузе, в том числе в зависимости от уровней витамина D.

2. Определить особенности гормонального статуса у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом и их ассоциации с клиническими проявлениями КС.

3. Изучить иммунные показатели у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом и корреляции их уровней с клиническими проявлениями КС.

4. Оценить динамику клинических проявлений климактерического синдрома у женщин при проведении стандартной заместительной гормональной терапии или фитоэстрогенотерапии в комбинации с препаратом витамина D.

5. Определить патогенетические эффекты препарата витамина D при использовании его в комплексе со стандартной заместительной гормональной терапией или фитоэстрогенотерапией у женщин раннего постменопаузального возраста с климактерическим синдромом.

Объект исследования: влияние витамина D на патогенез климактерического синдрома у женщин.

Предмет исследования: эндокринные, иммунные показатели и эффективность лечения.

Научная новизна

В работе впервые описана распространенность и тяжесть климактерического синдрома, а также отдельных его симптомов среди женщин Донецкого региона в период ранней постменопаузы. Впервые показаны частота климактерического синдрома и выраженность его симптомов в зависимости от сывороточного уровня витамина D. Впервые проведено комплексное обследование женщин с климактерическим синдромом с определением эндокринных и иммунных показателей. Впервые установлен комплекс нарушений в иммунном статусе у женщин с КС (увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, RANKL). Впервые показаны взаимосвязи между выраженностью клинических симптомов климактерического синдрома и показателями гормонов и цитокинов.

Впервые выполнена сравнительная оценка динамики клинических и иммунных показателей у женщин с КС в процессе заместительной гормонотерапии или фитоэстрогенотерапии с и без использования препарата витамина D в качестве дополнения к лечению. Впервые установлены патогенетические механизмы (изменение иммунных факторов) эффекта витамина D при климактерическом синдроме.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – патогенетическое обоснование

использования препарата витамина D в комплексном лечении женщин с климактерическим синдромом.

Сделанные в работе выводы свидетельствуют об актуальности и широкой распространенности КС среди женского населения Донецкого региона в период ранней постменопаузы.

Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе климактерического синдрома, об эффектах заместительной гормональной терапии и фитоэстрогенотерапии как самостоятельного подхода в лечении заболевания, так и в комплексе с приемом холекальциферола. Сделанные выводы обосновывают целесообразность назначения в клинической практике препарата витамина D при лечении женщин с климактерическим синдромом. Прием холекальциферола позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться снижения частоты и тяжести клинических проявлений КС, уменьшения выраженности системного воспаления. Полученные эффекты витамина D при назначении его в комплексном лечении ранних проявлений климактерического синдрома свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью совершенствования методики применения холекальциферола в комплексном лечении КС (использование индивидуального подхода, испытание различных схем приема препарата и т.д.).

Методы исследования: при проведении исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин ранних симптомов климактерического синдрома и наблюдения за ними в процессе лечения; лабораторно-диагностические – для изучения эндокринных и иммунных показателей; статистические – для обработки полученных результатов.

Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала два этапа. На первом этапе была изучена распространенность КС, в том числе в зависимости от сывороточного содержания витамина D, а также гормональные и иммунные показатели. Всего было комплексно обследовано 328 лиц женского пола в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью менопаузы до 5 лет, отобраным случайным образом.

На втором этапе исследования была выполнена оценка клинической и патогенетической эффективности использования витамина D в комплексной терапии женщин с климактерическим синдромом. Было проведено обследование 229 женщин с КС как до инициации лечения, так и спустя 6 месяцев гормональной заместительной терапии или фитоэстрогенотерапии с или без приема холекальциферола, что позволило оценить особенности клинического течения, эндокринного и иммунного статуса у женщин с КС, в том числе в динамике лечения.

Клиническая характеристика женщин оценивалась на основании результатов использования шкалы Грина. Лабораторное исследование включало определение 25(ОН)D, гормонов и цитокинов. Контрольными данными служили результаты лабораторного обследования 73 условно здоровых женщин аналогичного возраста без климактерического синдрома.

Положения, выносимые на защиту

1. В Донецком регионе наблюдается высокая распространенность климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы, наиболее частыми и тяжело протекающими симптомами которого являются нарушения сна, чувства недовольства или депрессии, головные боли и приливы. Дефицит витамина D у женщин сопровождается повышением частоты регистрации и тяжести КС.

2. Женщины с КС характеризуются изменениями эндокринных параметров, ассоциациями уровня ряда гормонов с тяжестью течения КС и отдельных его симптомов.

3. Для женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом характерно повышение концентраций в сыворотке крови ряда провоспалительных цитокинов, уровни которых имеют прямые ассоциации с выраженностью клинических проявлений климактерического синдрома.

4. Использование как заместительной гормонотерапии, так и фитоэстрогенотерапии сопровождается снижением частоты и тяжести клинических проявлений КС, а также системной секреции провоспалительных цитокинов. При этом описанные изменения более выражены на фоне приема ЗГТ.

5. Назначение приема препарата витамина D в комплексном лечении женщин с КС обуславливает существенное усиление эффекта основной терапии, что проявляется снижением частоты и тяжести симптомов, ингибированием системного воспаления.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом репрезентативного клиничко-лабораторного материала, корректным формированием изучаемых выборок, использованием современных научных принципов, средств и методов исследований, выбором адекватных методов математического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на 84-м международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 2022); VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 2022); I Международной научно-практической конференции «Современный взгляд на проблемы внутренней медицины» (г. Курск, 2022); VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2022).

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научными руководителями сформулировал идею работы. Самостоятельно провел информационно-патентный поиск, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы обосновал актуальность и необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования.

Диссертантом лично проведен отбор женщин в исследование с учетом критериев включения и исключения, сделаны назначения на исследования и лечение, выполнено клиническое наблюдение за пациентами в ходе лечения.

Соискателем самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат.

Автор самостоятельно готовил материалы для публикаций и докладов, в процессе написания работы не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

Внедрение в практику результатов исследования. Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений ДНР: Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДОКТМО), ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №3 Г. ДОНЕЦКА», ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №9 Г. ДОНЕЦКА», Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, ЯСИНОВАТСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ РАЙОННАЯ БОЛЬНИЦА.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе: 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 2 тезиса в материалах конгрессов и конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 198 страницах печатного текста, состоит из «Введения», «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», пяти глав собственных исследований, раздела «Анализ и обсуждение результатов исследования», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка использованной литературы, насчитывающей 319 наименований (из них 17 отечественных и 302 – зарубежных источников). Диссертация содержит 17 таблиц и иллюстрирована 58 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. При отборе пациентов в исследование руководствовались критериями включения и исключения. Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 48-57 лет, постменопауза (стойкое отсутствие менструаций сроком минимум 12 месяцев) продолжительностью до 5 лет, письменное добровольное информированное согласие пациента. Критерии исключения: наличие аутоиммунной, эндокринной патологии, метаболических расстройств; хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.); прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.); хронических

воспалительных заболеваний.

Достижение цели и решение поставленных задач работы было реализовано в два этапа. На I этапе для оценки распространенности КС в Донецком регионе нами было обследовано 328 женщин. Наряду с изучением клинических характеристик большинству женщин (n=302) было проведено и комплексное лабораторное обследование (тип исследования «случай-контроль»). У 229 из 302 обследованных пациентов был выявлен диагноз климактерического синдрома. Остальные лица, принявшие участие в исследовании (n=73), характеризовались отсутствием клинических проявлений климактерического синдрома. Они составили контрольную группу.

Клиническое исследование для женщин с КС включало изучение частоты и тяжести клинических проявлений КС с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина. Все женщины также были лабораторно обследованы на сывороточное содержание 25(OH)D, показатели гормонального и иммунного статуса.

На II этапе исследования все 229 женщин с КС были распределены в 4 равноценные группы. Первая группа (основная группа Ia, n=58) получала стандартную гормональную заместительную терапию препаратом Фемостон® 1/10 (Abbott Biologicals B.V. Нидерланды) в течение 6 месяцев. Во вторую группу (основная группа Ib, n=57) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6 месячному курсу лечения препаратом Фемостон® 1/10 был назначен прием холекальциферола в форме препарата Аквадетрим® (АО Акрихин, Россия) в насыщающей (при необходимости), а затем поддерживающей дозе. Третья группа женщин с КС (основная группа IIa, n=57) получала терапию комплексом изофлавонов сои, аминокислот бета-аланина и 5-гидрокситриптофана и витаминов (препарат «Менсе», ООО ВТФ, Россия) в течение 6 месяцев. В четвертую группу вошли 57 женщин, которым в дополнение к аналогичному 6 месячному курсу лечения препаратом «Менсе» был назначен прием Аквадетрим® в насыщающей (при необходимости), а затем поддерживающей дозе (основная группа IIб, n=57).

По истечении 6 месяцев описанного лечения женщины были обследованы повторно.

Схеме приема препарата холекальциферола женщинами основных групп Ib и IIб зависела от исходного у них содержания 25(OH)D в сыворотке крови. В случае нормального уровня 25(OH)D (30 нг/мл и более) пациенты принимали ежедневно поддерживающую дозу холекальциферола по 1000 МЕ (2 капли). Если обнаруживалась недостаточность витамина D (от 20 до <30 нг/мл) женщины в течение 4 недель принимали по 7000 МЕ (14 капель) ежедневно, а затем переходили на поддерживающую дозу. В случае наличия дефицита витамина (<20 нг/мл) длительность приема насыщающей дозы витамина по 7000 МЕ (14 капель) ежедневно составляла 8 недель, после чего продолжался прием препарата в поддерживающей дозировке.

При помощи иммуноферментного метода в сыворотке крови женщин определяли содержание 25(OH)D, гормонов (эстрадиола, тестостерона свободного, ФСГ, ЛГ, прогестерона, Т4 свободного и ТТГ) и цитокинов (ИЛ-1β,

ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , OPG и RANKL). Использовали иммуноферментные наборы реагентов производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), «Алкор-Био» (РФ), «Хема» (РФ), «Вектор-Бест» (РФ) и «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия).

При выполнении статистической обработки результатов использовались электронные таблицы «Microsoft Excel» и статистические пакеты программ «MedStat» и MedCalc® Statistical Software version 20. Описательная статистика включала определение медианы, 25% и 75% квартилей (Q1-Q3). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Сравнения двух независимых выборок проводили с помощью теста Манна-Уитни, а двух связанных – Т-критерия Вилкоксона. Множественное сравнение независимых выборок выполняли с использованием рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, а в случае выявления статистически значимых различий для парных сравнений применяли критерий Данна. Долю признака в группе представляли в виде как абсолютных показателей, так и процента с его стандартной ошибкой (Жукова А.А., 2019). Сравнение частот признака в двух группах осуществляли при помощи углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Множественные сравнения частот регистрации признака выполнялись с использованием критерия χ^2 .

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что распространенность КС среди обследованных женщин составила $69,8 \pm 2,5\%$. Наличие проявлений климактерического синдрома было выявлено у 229 женщин из 328. Анализ частоты регистрации и тяжести симптомов КС по шкале Грина показал, что наиболее часто обследованные женщины с КС указывали на нарушение сна ($79,9 \pm 2,6\%$), чувство недовольства или депрессии ($77,7 \pm 2,7\%$), головные боли ($80,3 \pm 2,6\%$) и приливы ($75,5 \pm 2,8\%$). Реже всего опрошенные женщины жаловались на такие проявления КС как быстрое или сильное сердцебиение ($11,4 \pm 2,1\%$), плаксивость ($10,9 \pm 2,1\%$), чувство онемения и дрожь в различных частях тела ($10,9 \pm 2,1\%$).

Необходимо отметить, что средние уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин с наличием климактерического синдрома были равны $18,16 [12,23; 25,64]$ нг/мл и не отличались ($p > 0,05$) от аналогичного показателя в группе обследованных женщин без КС, составившего $20,60 [13,53; 26,34]$ нг/мл.

Кроме того, не было установлено различий частоты регистрации различных уровней 25(OH)D в сыворотке женщин в зависимости от наличия КС ($p > 0,05$). Нормальная концентрация витамина была выявлена у 11 из 73 ($15,1 \pm 4,2\%$) женщин с отсутствием климактерического синдрома, а в группе лиц с наличием КС – у 21 из 229 ($9,2 \pm 1,9\%$) обследованных ($p > 0,05$). Недостаточность сывороточного уровня 25(OH)D среди женщин без КС регистрировалась в $39,7 \pm 5,7\%$ случаев ($n=29$) и у $28,8 \pm 3,0\%$ лиц ($n=66$) с наличием подтвержденного КС ($p > 0,05$). Концентрацией витамина D в сыворотке в диапазоне 10-20 нг/мл характеризовались $34,2 \pm 5,6\%$ женщин без климактерического синдрома на фоне $46,7 \pm 3,3\%$ женщин с КС ($p=0,074$). Тяжелый же дефицит витамина D в сыворотке крови был зарегистрирован у 8 женщин без КС и 35 женщин с наличием данной патологии ($11,0 \pm 3,7\%$ и $15,3 \pm 2,4$ соответственно; $p > 0,05$).

Анализ частоты регистрации КС в объединенных по содержанию витамина D группах показал наличие достоверного повышения удельного веса женщин с климактерическим синдромом в группе обследованных с наличием умеренного и тяжелого дефицита 25(OH)D – $81,1 \pm 3,0\%$ против $68,5 \pm 4,1\%$ в группе лиц с нормальным и недостаточным уровнем витамина D ($p < 0,05$).

Дальнейший анализ данных показал достоверное повышение итоговой оценки по шкале Грина в группе женщин с КС, имеющих либо умеренный, либо тяжелый дефицит 25(OH)D ($p = 0,008$). В указанной группе показатель тяжести течения КС составил 20 [15,0; 25,0] баллов. Аналогичный же показатель у женщин с КС на фоне нормального содержания 25-гидроксиголекальциферола или недостаточности его был равен 17 [12,0; 21,5] баллов.

Кроме того, было установлено, что женщины с дефицитом 25-гидроксиголекальциферола достоверно чаще ($p = 0,03$) отмечают наличие чувства усталости или недостатка энергии, которое регистрировались нами у 100 опрошенных из 142 ($70,4 \pm 3,8\%$). В группе же лиц с нормальным уровнем витамина D или его недостаточностью только 48 из 87 опрошенных ($55,2 \pm 5,3\%$) указывали на наличие чувства усталости или недостатка энергии.

В группе женщин с КС на фоне дефицита сывороточного витамина D также было обнаружено достоверное повышение удельного веса лиц, отмечающих у себя чувство недовольства или депрессию ($83,8 \pm 3,1\%$ против $67,8 \pm 5,0\%$; $p = 0,009$). Также женщины с дефицитом 25-гидроксиголекальциферола чаще предъявляли жалобы на потерю интереса к сексу ($27,5 \pm 3,7\%$ против $14,9 \pm 3,8\%$; $p = 0,037$).

Следует отметить наличие близкой к достоверности тенденции ($p = 0,052$) к увеличению в группе женщин с КС на фоне дефицита витамина D удельного веса лиц с жалобами на наличие приливов. В указанной группе приливы отмечали $80,3 \pm 3,3\%$ женщин, а в группе женщин с нормальным уровнем витамина D или его недостаточностью – $67,8 \pm 5,0\%$ лиц.

Также была выявлена связь уровней витамина D с тяжестью симптомов КС. В группе женщин с дефицитом 25(OH)D тяжесть нарушения сна составила 2 [1; 3] балла, в то время как аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин с содержанием витамина D от 20 нг/мл и выше, был равен 2 [1; 2] балла ($p < 0,05$). Также была установлена более высокая при дефиците витамина выраженность приступов тревоги и паники (1 [0; 3] балла против 1 [0; 2] балла; $p < 0,05$).

Женщины с содержанием 25(OH)D ниже 20 нг/мл характеризовались субъективной оценкой чувства усталости или недостатка энергии, равной 2 [0; 3] балла, что достоверно ($p < 0,01$) выше показателя у остальных обследованных, составившего 1 [0; 2] балла.

Кроме того, была обнаружена достоверная ($p < 0,05$) разница в группах с нормальным/недостаточным уровнем витамина D и его дефицитом по выраженности чувства недовольства или депрессия (1 [0; 2] и 2 [1; 3] баллов соответственно) и головных болей (2 [1; 2] и 2 [1; 3] баллов соответственно).

Тяжесть приливов также достоверно ($p < 0,01$) была повышена у женщин с дефицитом 25(OH)D и составила 2 [1; 3] балла против 1 [0; 2] балла у остальных лиц. Кроме того, для дефицита 25-гидроксиголекальциферола были характерны

более выраженные нарушения сексуальной сферы, заключающиеся в потере интереса к сексу (0 [0; 1] баллов против 0 [0; 0] баллов; $p < 0,05$).

Обращает также на себя внимание повышение в группе женщин с дефицитом 25(ОН)D степени нарушения психосоциальной сферы, составившей 11 [7,25; 14] баллов при показателе в группе без дефицита витамина 9 [6,5; 12,5] баллов ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал, что значения витамина D в сыворотке крови у женщин с КС характеризуются обратной ассоциацией с интенсивностью субъективной оценки ряда симптомов, включая тяжесть нарушения сна ($r_s = -0,142$; $p = 0,0313$), выраженность приступов тревоги и паники ($r_s = -0,188$; $p = 0,0043$), чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = -0,170$; $p = 0,0101$), недовольства или депрессии ($r_s = -0,140$; $p = 0,0336$), интенсивность головных болей ($r_s = -0,137$; $p = 0,0387$), тяжесть приливов ($r_s = -0,224$; $p = 0,0006$), а также степень потери интереса к сексу ($r_s = -0,154$; $p = 0,0193$).

Выявлена также отрицательная корреляционная связь содержания 25(ОН)D с выраженностью симптомов психоэмоциональной сферы ($r_s = -0,188$; $p = 0,0044$), тяжестью вазомоторных симптомов ($r_s = -0,168$; $p = 0,0110$), а также итоговой суммой баллов по климактерической шкале Грина ($r_s = -0,229$; $p = 0,0005$).

При исследовании уровней гормонов не было выявлено достоверных различий при сравнении содержания эстрадиола в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия КС. В группе женщин без климактерического синдрома значения медианы и первого-третьего квартилей сывороточной концентрации указанного гормона составили 16,9 [11,6; 28,3] пг/мл, в то время как аналогичные показатели, зарегистрированные в группе женщин с КС, были равны 17,4 [11,8; 21,3] пг/мл ($p > 0,05$).

Наличие у женщин климактерического синдрома сопровождалось близкой к достоверности тенденцией к снижению значений свободного тестостерона (1,68 [0,96; 2,76] нг/л против 1,73 [1,16; 3,09] нг/л в контроле; $p = 0,052$). Содержание ФСГ в сыворотке крови женщин с КС составило 61,3 [46,3; 72,0] мМЕ/мл, которое соответствовало показателю контрольной группы – 60,7 [43,8; 76,2] мМЕ/мл ($p > 0,05$). На уровне значений контрольной группы у женщин с КС определялись также концентрации ЛГ (45,6 [34,3; 54,7] мМЕ/мл против 46,5 [40,8; 56,6] мМЕ/мл в контроле; $p > 0,05$) и прогестерона (2,01 [1,40; 2,72] нмоль/л против 1,89 [1,31; 2,38] нмоль/л в контроле; $p > 0,05$).

Изучение функции щитовидной железы показало, что наличие климактерического синдрома не было достоверно связано с содержанием в сыворотке крови свободного тироксина (15,0 [11,9; 18,0] пмоль/л против 14,2 [12,6; 17,9] пмоль/л в контроле; $p > 0,05$). В то же время, на фоне наличия климактерического синдрома нами была установлена тенденция к повышению сывороточного содержания тиреотропного гормона (2,04 [1,32; 2,86] мкМЕ/мл против 1,87 [1,21; 2,42] мкМЕ/мл в контроле; $p = 0,074$).

Корреляционный анализ показал наличие достоверных ($p < 0,05$) ассоциаций между сывороточными концентрациями ряда исследуемых гормонов и рассчитанной суммой баллов по шкале Грина. В частности, итоговая оценка климактерической шкалы демонстрировала обратную корреляцию с содержанием

в сыворотке крови свободного тестостерона ($r_s=-0,262$; $p=0,0001$) и свободного тироксина ($r_s=-0,141$; $p=0,0329$). При этом была зарегистрирована положительная корреляционная связь итоговой оценки по шкале Грина с сывороточным уровнем тиреотропного гормона ($r_s=0,254$; $p=0,0001$).

Сывороточная концентрация свободного тестостерона имела достоверные корреляционные связи с выраженностью пяти симптомов – нарушения сна ($r_s=-0,218$; $p=0,0009$), приступов тревоги и паники ($r_s=-0,193$; $p=0,0034$), чувства усталости или недостатка энергии ($r_s=-0,329$; $p<0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s=-0,267$; $p<0,0001$), потери интереса к сексу ($r_s=-0,346$; $p<0,0001$), суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы ($r_s=-0,230$; $p=0,0004$).

Концентрация ФСГ продемонстрировала прямую корреляцию с интенсивностью головных болей ($r_s=0,151$; $p=0,0223$) и обратную – со степенью ночной потливости ($r_s=-0,140$; $p=0,0339$). Уровень ЛГ характеризовался прямой корреляцией с тяжестью приливов ($r_s=0,130$; $p<0,0491$), а содержание в сыворотке крови прогестерона – с выраженностью слабости в руках и ногах ($r_s=0,148$; $p<0,0248$).

Также был обнаружен ряд достоверных корреляционных связей между концентрациями гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы, и отдельными симптомами КС. Установлено, что сывороточное содержание свободного тироксина обладало обратной корреляцией с тяжестью нарушения сна ($r_s=-0,140$; $p=0,0339$), выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($r_s=-0,209$; $p=0,0014$) и чувства слабости в руках и ногах ($r_s=-0,278$; $p<0,0001$). Кроме того, уровень данного гормона обратно коррелировал с суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы ($r_s=-0,174$; $p=0,0085$).

Содержание ТТГ в сыворотке крови прямо коррелировало с тяжестью нарушения сна ($r_s=0,199$; $p=0,0025$), выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s=0,179$; $p=0,0067$), выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($r_s=0,330$; $p<0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s=0,180$; $p=0,0062$), слабости в руках и ногах ($r_s=0,274$; $p<0,0001$), а также степенью ночной потливости ($r_s=0,183$; $p=0,0054$). Также мы обнаружили достоверную корреляцию ТТГ с суммарной оценкой кластеров психосоциальной сферы ($r_s=0,236$; $p=0,0003$), соматических ($r_s=0,132$; $p=0,0468$) и вазомоторных симптомов ($r_s=0,165$; $p=0,0122$).

Изучение цитокинового баланса показало отсутствие у женщин с КС изменений продукции ИЛ-1 β и ФНО α ($p>0,05$). В группе женщин без климактерического синдрома значения медианы и первого-третьего квартилей сывороточных концентраций вышеуказанных цитокинов составили 1,8 [1,2; 2,5] пг/мл и 0,0 [0,0; 0,9] пг/мл соответственно, в то время как аналогичные показатели у женщин с КС были равны 2,0 [1,3; 2,6] пг/мл и 0,6 [0,0; 0,8] пг/мл соответственно ($p>0,05$).

Наряду с этим было установлено, что наличие климактерического синдрома сопровождалось достоверным повышением сывороточной концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 (0,8 [0,0; 1,4] пг/мл против 0,5 [0,1; 0,9] пг/мл в контроле; $p<0,05$). Аналогичное изменение концентраций у женщин с КС было

свойственно и цитокину ИЛ-8 (6,5 [3,7; 9,8] пг/мл против 5,3 [3,3; 8,4] пг/мл в контроле; $p < 0,05$).

Также было установлено, что наличие климактерического синдрома в период ранней менопаузы имело ассоциацию с изменениями цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG. Так, в группе обследованных с КС, значения медианы и интерквартильного размаха сывороточной концентрации RANKL были равны 3,0 [2,1; 4,1] пг/мл. В то же время, среди женщин, указывавших на отсутствие признаков КС, содержание указанного цитокина было достоверно ниже и составило 2,6 [1,8; 3,5] пг/мл ($p < 0,05$). Анализ же сывороточной концентрации остеопротегерина показал, что наличие климактерического синдрома достоверно не влияло на содержание в сыворотке крови цитокина (76,8 [65,9; 90,1] пг/мл против 77,0 [66,4; 93,0] пг/мл в контроле; $p < 0,05$).

Необходимо указать, что итоговая оценка клинических симптомов КС по шкале Грина демонстрировала положительную корреляцию с уровнем ИЛ-8 ($r_s = 0,341$; $p < 0,0001$) и RANKL ($r_s = 0,351$; $p < 0,0001$). При этом была зарегистрирована отрицательная корреляционная связь итоговой оценки по шкале Грина с соотношением OPG/RANKL ($r_s = -0,287$; $p < 0,0001$).

Необходимо отметить, что сывороточное содержание ИЛ-1 β показало достоверную обратную корреляцию со степенью проявления такого клинического признака КС как трудность с концентрацией внимания ($r_s = -0,159$; $p = 0,016$).

Содержание провоспалительного ИЛ-6 показало обратную связь с трудностью концентрации внимания ($r_s = -0,138$; $p = 0,0364$) на фоне положительной корреляции с выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = 0,151$; $p = 0,0222$), тяжестью приливов ($r_s = 0,246$; $p = 0,0002$) и степенью ночной потливости ($r_s = 0,130$; $p = 0,0487$). Также мы установили достоверную прямую корреляцию уровня ИЛ-6 с суммарной тяжестью всех вазомоторных симптомов ($r_s = 0,215$; $p = 0,0011$).

Концентрация интерлейкина-8 продемонстрировала прямую корреляцию с тяжестью нарушения сна ($r_s = 0,316$; $p < 0,0001$), выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s = 0,299$; $p < 0,0001$), чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = 0,265$; $p < 0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s = 0,191$; $p = 0,0037$), тяжестью приливов ($r_s = 0,351$; $p < 0,0001$), а также степенью ночной потливости ($r_s = 0,324$; $p < 0,0001$). Также была обнаружена достоверная прямая корреляция уровня ИЛ-8 с суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы ($r_s = 0,299$; $p < 0,0001$) и вазомоторных симптомов ($r_s = 0,391$; $p < 0,0001$).

Сывороточное содержание RANKL демонстрировало положительную корреляцию с тяжестью нарушения сна ($r_s = 0,336$; $p < 0,0001$), выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s = 0,360$; $p < 0,0001$), чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = 0,319$; $p < 0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s = 0,260$; $p = 0,0001$), тяжестью приливов ($r_s = 0,266$; $p < 0,0001$), степенью ночной потливости ($r_s = 0,352$; $p < 0,0001$), а также степенью потери интереса к сексу ($r_s = 0,211$; $p = 0,0014$). Также мы обнаружили достоверную прямую корреляцию уровня RANKL с суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы ($r_s = 0,346$; $p < 0,0001$) и вазомоторных симптомов ($r_s = 0,362$; $p < 0,0001$).

В свою очередь, сывороточная концентрация остеопротегерина продемонстрировала наличие достоверной положительной корреляционной связи со степенью потери интереса ко многим вещам ($rs=0,146$; $p=0,0272$) на фоне отрицательной корреляции с интенсивностью мышечных и суставных болей ($rs=-0,139$; $p=0,0356$).

Необходимо отметить, что концентрация 25(OH)D показала обратную связь с уровнями ИЛ-6 ($rs=-0,243$; $p=0,0002$), ИЛ-8 ($rs=-0,155$; $p=0,0187$) и RANKL ($rs=-0,168$; $p=0,0110$) на фоне положительной корреляции с величиной OPG/RANKL ($rs=0,191$; $p=0,0038$).

Использование заместительной гормонотерапии привело к снижению частоты регистрации и тяжести ряда симптомов КС как в группе с изолированным приемом гормональных препаратов, так и в группе с использованием комплекса ЗГТ и холекальциферола.

В частности, изолированное использование ЗГТ привело к достоверному снижению удельного веса женщин, предъявляющих жалобы на нарушения сна, чувство недовольства или депрессию, головные боли и ночную потливость, а также вазомоторные симптомы в целом ($p<0,05$). В свою очередь, ЗГТ в комплексе с препаратом витамина D сопровождалась ($p<0,05$) не только снижением частоты вышеперечисленных симптомов, но и дополнительно уменьшением частоты регистрации жалоб на чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии и приливы ($p<0,05$).

Оценка тяжести течения КС в динамике терапии показала, что на фоне использования изолированной ЗГТ отмечено достоверное снижение тяжести 17 из 21 симптома КС, итоговой суммы баллов во всех четырех кластерах шкалы Грина, тяжести течения КС в целом ($p<0,05$ – $p<0,001$). Использование ЗГТ в комплексе с препаратом витамина D сопровождалось снижением тяжести 19 симптомов КС ($p<0,05$ – $p<0,001$). В данной группе женщин также зарегистрировано достоверное снижение суммы баллов во всех кластерах и тяжести течения КС в целом ($p<0,01$ – $p<0,001$). Наряду с этим необходимо отметить, что включение в курс терапии женщин с КС препарата витамина D позволило достичь более выраженного снижения тяжести симптомов психосоциальной сферы, соматических симптомов ($p<0,05$) и общей суммы баллов по шкале Грина ($p<0,01$) в сравнении с аналогичными показателями женщин, принимавших только ЗГТ.

Частота регистрации симптомов КС на фоне изолированного приема фитоэстрогенов не претерпела существенных изменений. В то же время, использование комплекса фитоэстрогенотерапии с приемом холекальциферола сопровождалась достоверным ($p<0,05$) снижением частоты регистрации нарушений сна, а также тенденцией ($p<0,1$) к снижению частоты жалоб на чувство недовольства или депрессию, приливы, и вазомоторные симптомы в целом.

Изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался достоверным снижением тяжести 14 симптомов КС, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов и шкалы Грина в целом ($p<0,05$ – $p<0,001$). В случае использования комплекса

фитоэстрогенов с холекальциферолом было обнаружено достоверное снижение тяжести 15 симптомов КС, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов, а также шкалы Грина в целом ($p < 0,05$ – $p < 0,001$).

Кроме того, назначение женщинам помимо фитоэстрогенов также холекальциферола обусловило через 6 месяцев комплексной терапии более выраженное снижение тяжести приступов тревоги и паники, а также головных болей ($p < 0,05$). Для женщин с КС, терапия которых предусматривала использование фитоэстрогенов с холекальциферолом, было также характерно достоверное снижение тяжести соматических симптомов ($p < 0,05$), общей тяжести КС ($p < 0,05$).

Обследование женщин с КС после 6 месячного курса заместительной гормонотерапии показало закономерное повышение сывороточного содержания 25(ОН)D в группе женщин, сочетающих ЗГТ с приемом препарата витамина D. Если в группе женщин, принимавших только ЗГТ сывороточные уровни витамина D не изменялись, составив до и после терапии 18,76 [11,55; 23,41] нг/мл и 18,58 [12,93; 26,75] нг/мл соответственно, то сочетание ЗГТ с приемом холекальциферола обеспечило достоверный ($p < 0,001$) рост концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови с 17,83 [11,74; 26,70] нг/мл до 36,14 [32,89; 41,64] нг/мл – уровня, который превысил ($p < 0,01$) показатель контрольной группы (20,60 [13,53; 26,34] нг/мл).

Аналогичная динамика сывороточного уровня 25(ОН)D была свойственна и для женщин с КС, принимавших в течение 6 месяцев фитоэстрогенотерапию. При изолированном приеме фитоэстрогенов концентрация витамина в сыворотке крови оставалась в динамике лечения на неизменном уровне – до терапии 18,16 [12,70; 24,23] нг/мл, а после лечения 17,71 [13,73; 24,01] нг/мл. Сочетание фитоэстрогенов с холекальциферолом обеспечило достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания 25(ОН)D в сыворотке с 17,77 [13,58; 24,76] нг/мл до значения 35,47 [31,49; 43,59] нг/мл, которое достоверно превысило показатель контрольной группы ($p < 0,01$).

В результате проведенного лечения претерпели изменения и сывороточные уровни отдельных цитокинов. В результате ЗГТ вне зависимости от использования женщинами препарата витамина D было отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение концентрации ИЛ-6. Содержание указанного цитокина на фоне изолированной ЗГТ снизилось от 1,1 [0,2; 1,6] до 0,4 [0,0; 1,2] пг/мл, а при комбинации ЗГТ с препаратом витамина D – от 0,5 [0,1; 1,2] до 0,0 [0,0; 0,9] пг/мл. В результате, концентрация ИЛ-6 в обеих группах достоверно не отличалась ($p > 0,05$) от показателя у женщин контрольной группы, равного 0,5 [0,1; 0,9] пг/мл.

Сходная картина наблюдалась и в группах женщин, принимавших фитоэстрогены. Изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался снижением уровня ИЛ-6 от 0,7 [0,0; 1,2] до 0,6 [0,0; 1,1] пг/мл ($p < 0,05$), а комбинация с препаратом витамина D привела к уменьшению сывороточного содержания данного цитокина с 0,9 [0,0; 1,4] до 0,4 [0,0; 0,8] пг/мл ($p < 0,001$). Достигнутые в результате терапии значения не отличались от показателя контрольной группы ($p > 0,05$).

В отличие от показателей ИЛ-6 динамика уровней другого цитокина ИЛ-8 показала определенную благоприятную зависимость от приема препарата витамина D. Изолированный прием гормонов сопровождался только лишь близкой к статистической значимости тенденцией ($p < 0,1$) к уменьшению концентраций данного цитокина – от 8,5 [4,9; 12,0] пг/мл до 7,1 [3,5; 11,2] пг/мл. Результатом же использования комплекса ЗГТ и витамина D было достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания ИЛ-8 с 5,9 [3,5; 9,0] до 4,3 [2,8; 6,9] пг/мл. Следует отметить, что через 6 месяцев терапии значение медианы концентраций ИЛ-8 в основной группе Ia достоверно ($p < 0,05$) превышало аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин контрольной группы и составлявший 5,3 [3,3; 8,4] пг/мл, а также аналогичный показатель группы IIб ($p < 0,01$).

В свою очередь, достоверное снижение содержания ИЛ-8 в сыворотке после 6 месяцев фитоэстрогенотерапии регистрировалось только при условии приема фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом. Концентрация цитокина до и после лечения в основной группе IIа составила 5,5 [3,4; 9,0] и 6,8 [4,2; 10,2] пг/мл соответственно ($p > 0,05$). При этом в основной группе IIб уровень ИЛ-8 до лечения составлял 5,5 [3,9; 8,7] пг/мл, а спустя 6 месяцев терапии – 4,5 [2,7; 6,0] пг/мл ($p < 0,001$). Как и в группах женщин, принимавших ЗГТ, через 6 месяцев фитоэстрогенотерапии значение медианы концентраций ИЛ-8 в основной группе IIа достоверно превышало аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,05$), а также группы IIб ($p < 0,01$).

Изменение концентраций RANKL в сыворотке крови на фоне ЗГТ характеризовалось достоверным снижением ее только в случае сочетания гормонотерапии с приемом витамина D. Концентрация данного маркера костного метаболизма до и после изолированной ЗГТ составила 3,2 [2,5; 4,3] и 3,1 [2,2; 3,9] пг/мл соответственно ($p > 0,05$). В то же время, уровень RANKL до ЗГТ в комплексе с приемом холекальциферола был равен 3,1 [2,2; 4,5] пг/мл, а спустя 6 месяцев терапии – 2,5 [1,7; 3,2] пг/мл ($p < 0,01$). Следует также отметить, что через 6 месяцев ЗГТ значение медианы концентрации RANKL в основной группе Ia достоверно превышало ($p < 0,05$) аналогичный показатель контрольной группы (2,6 [1,8; 3,5] пг/мл), а также группы Ib.

Сходная картина динамики уровня RANKL наблюдалась и среди женщин, принимавших фитоэстрогенотерапию. Значения данного цитокина до и после лечения без включения препарата витамина D составили 2,9 [2,0; 3,9] и 3,1 [2,3; 4,8] пг/мл ($p > 0,05$). Прием же фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом сопровождался достоверным снижением уровня RANKL с 2,7 [2,0; 4,0] до 2,5 [1,8; 3,4] пг/мл ($p < 0,05$). При этом через 6 месяцев изолированного приема фитоэстрогенов значение медианы концентраций RANKL было выше аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,05$).

Изолированный прием гормональных препаратов не сопровождался изменениями сывороточного уровня OPG. При значениях концентрации данного цитокина до начала терапии 76,4 [62,8; 89,2] пг/мл содержание его через 6 месяцев было равно 75,9 [63,7; 91,6] пг/мл. Полученное к концу лечения значение OPG существенно не отличались ни от исходного показателя ($p > 0,05$), ни от показателя контрольной группы, равного 77,0 [66,4; 93,0] пг/мл ($p > 0,05$).

Включение же в схему лечения холекальциферола сопровождалось повышением уровня OPG до уровня 83,2 [68,0; 100,4] пг/мл, который достоверно превысил как показатель в группе до лечения, составлявший 75,5 [62,6; 88,2] пг/мл ($p < 0,05$), так и аналогичный показатель в группе, принимавшей только ЗГТ ($p < 0,05$).

Терапия фитоэстрогенами, независимо от использования препарата витамина D, не сопровождалась достоверными изменениями уровней OPG. Значения концентрации остеопротегерина при изолированном использовании фитоэстрогенотерапии до и после лечения составили 75,5 [68,5; 86,5] пг/мл и 82,6 [57,4; 98,3] пг/мл соответственно ($p > 0,05$). В свою очередь, показатели в группе Пб, зарегистрированные перед началом терапии и через 6 месяцев, были равны 77,7 [70,4; 96,5] и 77,5 [64,2; 97,7] пг/мл соответственно ($p > 0,05$).

На фоне ЗГТ не претерпели изменений значения индекса OPG/RANKL. Величина соотношения OPG/RANKL после 6 месяцев изолированной гормонотерапии была равна 24,1 [18,1; 35,6] против исходного значения 22,0 [16,4; 31,2] ($p > 0,05$). В свою очередь, показатели указанного индекса до и после ЗГТ в комплексе с приемом холекальциферола были равны 25,2 [13,3; 40,6] и 30,1 [25,6; 47,7] ($p > 0,05$). Достигнутые в процессе гормональной терапии значения в группах Ia и Ib достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$) и от показателя контрольной группы (26,6 [21,0; 44,3]).

Аналогичная картина наблюдалась и в группах женщин с КС, принимавших фитоэстрогенотерапию. Показатель индекса OPG/RANKL в группе IIa до и после лечения составил 26,0 [18,0; 38,5] и 24,6 [14,2; 32,7] соответственно ($p > 0,05$). В группе женщин, терапия которых предусматривала использование комплекса фитоэстрогенов и холекальциферола, соотношение OPG/RANKL до инициации терапии и через 6 месяцев было равно 30,7 [19,7; 42,8] и 28,0 [21,2; 45,5] соответственно ($p > 0,05$). Итоговые показатели в обеих группах также достоверно не отличались от показателя контрольной группы ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – на основании комплексного анализа клинических, эндокринных и иммунологических показателей расширены представления как о механизмах развития климактерического синдрома, так и процессах, происходящих в организме женщин с вышеуказанным заболеванием при заместительной гормонотерапии и эстрогенотерапии, патогенетически обосновано использование приема препаратов витамина D в комплексном лечении женщин с КС.

1. Среди женщин Донецкого региона с длительностью постменопаузы до 5 лет ($n=328$) распространенность КС составляет $69,8 \pm 2,5\%$. Показатели частоты выявления и тяжести КС значительно выше среди лиц, имеющих дефицит витамина D ($p < 0,05$). Дефицит 25(OH)D сопровождается повышением частоты регистрации у женщин чувства усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, потери интереса к сексу, а также характеризуется увеличенной тяжестью таких симптомов, как нарушение сна, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, приливы, потеря интереса к сексу ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляционная связь

между концентрацией 25(OH)D и выраженностью симптомов психоэмоциональной сферы, вазомоторных симптомов, а также итоговой суммой баллов по климактерической шкале Грина ($p < 0,05$).

2. Итоговая оценка климактерической шкалы Грина у женщин в ранней постменопаузе демонстрирует обратную корреляцию с уровнем свободного тестостерона и свободного тироксина и положительную – с уровнем ТТГ ($p < 0,05$). Сывороточная концентрация свободного тестостерона имеет обратную связь с выраженностью нарушения сна, приступов тревоги и паники, усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, степенью потери интереса к сексу, а также с суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы ($p < 0,05$). Содержание ТТГ в сыворотке положительно коррелирует с тяжестью нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, слабости в руках и ногах, степенью ночной потливости, а также с суммарной оценкой кластеров психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов ($p < 0,05$).

3. У женщин в ранней постменопаузе с признаками КС повышена продукция ИЛ-6, ИЛ-8 и RANKL ($p < 0,05$). Итоговая оценка клинической шкалы Грина демонстрирует положительную корреляцию с уровнями ИЛ-8, RANKL и отрицательную – с индексом OPG/RANKL ($p < 0,0001$). Для ИЛ-6 характерна обратная связь с трудностью с концентрацией внимания и прямая корреляция с чувством усталости или недостатка энергии, тяжестью приливов, степенью ночной потливости и суммарной тяжестью ВМС ($p < 0,05$). ИЛ-8 и RANKL демонстрируют положительную связь с тяжестью нарушения сна, приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, приливов, степенью ночной потливости, а также суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы и вазомоторных симптомов ($p < 0,01$). Концентрация 25(OH)D обладает обратной связью с уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и RANKL ($p < 0,05$).

4. Использование ЗГТ женщинами с КС вне зависимости от приема холекальциферола приводит к снижению как частоты регистрации, так и тяжести ряда симптомов и кластеров шкалы Грина, суммарной тяжести течения КС ($p < 0,05$). При этом уменьшение частоты регистрации жалоб на такие признаки КС, как чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы, обнаруживается только в группе женщин, которые наряду с ГЗТ получали препарат витамина D ($p < 0,05$). Использование холекальциферола обеспечивает также и снижение тяжести таких симптомов, как возбудимость, плаксивость, чувство онемения и дрожь в различных частях тела ($p < 0,05$). В итоге, включение в курс терапии препарата витамина D позволяет по сравнению с использованием монотерапии ЗГТ достичь у женщин с КС более выраженного снижения тяжести симптомов психосоциальной сферы, соматических симптомов ($p < 0,05$) и общей суммы баллов по шкале Грина ($p < 0,01$).

5. Частота регистрации симптомов КС на фоне изолированного приема фитоэстрогенов не претерпевает существенных изменений. Использование же наряду с фитоэстрогенами холекальциферола сопровождается снижением частоты

регистрации жалоб на нарушения сна ($p < 0,05$). Комбинация фитоэстрогенов и холекальциферола, в отличие от монотерапии фитоэстрогенами, обуславливает у женщин с КС снижение тяжести мышечных и суставных болей, а также более выраженное уменьшение тяжести как отдельных симптомов (приступы тревоги и паники, головные боли), так и комплекса соматических признаков, общей балльной оценки КС ($p < 0,05$).

6. Прием женщинами с КС препарата витамина D как на фоне ЗГТ, так и на фоне фитоэстрогенотерапии сопровождается нарастанием исходно сниженных его сывороточных концентраций до нормальных значений ($p < 0,01$). Проведение в течение 6 месяцев заместительной гормонотерапии или фитоэстрогенотерапии женщинам с КС обеспечивает существенное снижение концентраций в сыворотке крови ИЛ-6 ($p < 0,05$). Преимуществом добавления холекальциферола в комплексную терапию (либо с ЗГТ, либо с фитоэстрогенами) является его способность обеспечивать нормализацию уровней ИЛ-8 и RANKL за счет снижения их продукции в динамике лечения ($p < 0,05$). Кроме того, использование холекальциферола в сочетании с гормональной заместительной терапией вызывает нарастание сывороточного содержания OPG ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую распространенность климактерического синдрома в Донецком регионе, практические врачи должны быть нацелены на раннюю, своевременную диагностику данного заболевания. Показаниями для обследования женщин является выявление факторов риска и клинико-анамнестических признаков КС (женщины в периоде ранней постменопаузы, наличие приливов, лабильность настроения, нарушения сна и т.д.). Женщины с подозрением на КС должны пройти анкетирование с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина.

2. Женщинам с выявленным КС перед инициацией лечения необходимо рекомендовать наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием определение сывороточного содержания витамина D.

3. Женщинам подтвержденным КС с целью повышения эффективности лечения необходимо назначать персонифицированную схему терапии с использованием препаратов витамина D (в случае, если сывороточное содержание 25(OH)D перед началом терапии оценивается как нормальное (30 нг/мл и более) – прием ежедневно поддерживающей дозы холекальциферола по 1000 МЕ; в случае недостаточности содержания витамина D в сыворотке (от 20 до <30 нг/мл) – прием в течение 4 недель по 7000 МЕ ежедневно, а затем поддерживающая доза; в случае дефицита содержания витамина D в сыворотке (<20 нг/мл) – прием в течение 8 недель по 7000 МЕ ежедневно, а затем поддерживающая доза).

4. Результаты представленного диссертационного исследования необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений и на курсах последипломной подготовки врачей курсантов, а также включить их в соответствующие методические документы по климактерическому синдрому.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях

1. Уровни отдельных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом [Текст] / Э.А. Майлян, А.В. Чурилов, **Е.С. Джеломанова**, Д.А. Лесниченко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 1. – С. 33-41.
2. Распространенность климактерического синдрома среди женщин в ранней постменопаузе [Текст] / **Е.С. Джеломанова**, А.В. Чурилов, Э.А. Майлян, Д.А. Лесниченко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 2. – С. 118-124.
3. Ассоциации дефицита витамина D с клиническими проявлениями климактерического синдрома [Текст] / А.В. Чурилов, Э.А. Майлян, **Е.С. Джеломанова**, Д.А. Лесниченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – № 2. – С.20-27.
4. Уровни эстрадиола, тироксина свободного и тиреотропина у женщин с климактерическим синдромом [Текст] / Э.А. Майлян, А.В. Чурилов, **Е.С. Джеломанова**, Д.А. Лесниченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – № 3. – С. 46-52.
5. Уровни витамина D в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом [Текст] / А.В. Чурилов, Э.А. Майлян, **Е.С. Джеломанова**, Д.А. Лесниченко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – № 1. – С. 49-53.

Работы апробационного характера

6. Джеломанова, Е.С. Насыщенность витамином D женщин с проявлениями климактерического синдрома / Е.С. Джеломанова // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: сб. тезисов VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, г. Рязань. – Рязань, 2022. – С. 128-130.
7. Джеломанова, Е.С. Продукция интерлейкина 6 у женщин с климактерическим синдромом / Е.С. Джеломанова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: сб. материалов 84-го международного медицинского конгресса молодых ученых, г. Донецк. – Донецк, 2022. – С. 71-72.

АННОТАЦИЯ

Джеломанова Екатерина Сергеевна. Патогенетическое обоснование использования витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2022.

Диссертационная работа посвящена определению механизмов влияния витамина D на патогенез климактерического синдрома у женщин и обоснованию

использования его препаратов для повышения эффективности лечения. Для изучения распространенности КС, в том числе в зависимости от сывороточного содержания витамина D, было комплексно обследовано 328 лиц женского пола в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью менопаузы до 5 лет. Для оценки клинической и патогенетической эффективности использования витамина D в комплексной терапии женщин с климактерическим синдромом изучены особенности клинического течения КС, уровень половых и тиреоидных гормонов, отдельных иммунных факторов обследовано 302 женщины как до инициации лечения, так и спустя 6 месяцев гормональной заместительной терапии или фитоэстрогенотерапии с или без приема холекальциферола.

Наряду с клиническим обследованием пациентам выполняли иммуноферментные исследования – определение в сыворотке крови уровней 25-холекальциферола (25(OH)D), эстрадиола, тестостерона свободного, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), концентраций интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -6, -8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора кВ (RANKL).

Среди женщин Донецкого региона с длительностью постменопаузы до 5 лет распространенность КС составляет 69,8 \pm 2,5%. Показатели частоты выявления и тяжести КС значительно выше среди лиц, имеющих дефицит витамина D ($p < 0,05$). Дефицит 25(OH)D сопровождается повышением частоты регистрации и увеличенной тяжестью ряда симптомов КС ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и выраженностью как отдельных симптомов, так и итоговой суммой баллов по климактерической шкале Грина ($p < 0,05$).

Итоговая оценка климактерической шкалы Грина демонстрирует обратную корреляцию с уровнем свободного тестостерона и свободного тироксина и положительную – с уровнем ТТГ ($p < 0,05$). Сывороточная концентрация свободного тестостерона имеет обратную связь, а уровень ТТГ – положительную связь с выраженностью ряда симптомов КС ($p < 0,05$).

У женщин в ранней постменопаузе с признаками КС повышена продукция ИЛ-6, ИЛ-8 и RANKL ($p < 0,05$). Итоговая оценка клинической шкалы Грина демонстрирует положительную корреляцию с уровнями ИЛ-8, RANKL и отрицательную – с индексом OPG/RANKL ($p < 0,0001$). Для ИЛ-6, ИЛ-8 и RANKL характерна прямая корреляция с тяжестью наиболее распространенных симптомов и кластеров КС ($p < 0,05$) и обратная – с концентрацией 25(OH)D ($p < 0,05$).

Комбинация фитоэстрогенов и холекальциферола, в отличие от монотерапии фитоэстрогенами, обуславливает у женщин с КС снижение частоты регистрации и тяжести как отдельных симптомов (приступы тревоги и паники, головные боли), так и комплекса соматических признаков, общей балльной оценки КС ($p < 0,05$).

Прием женщинами с КС препарата витамина D как на фоне ЗГТ, так и на фоне фитоэстрогенотерапии сопровождается нарастанием исходно сниженных его

сывороточных концентраций до нормальных значений ($p < 0,01$), существенным снижением концентраций в сыворотке крови ИЛ-6 ($p < 0,05$), нормализацией уровней ИЛ-8 и RANKL за счет снижения их продукции в динамике лечения ($p < 0,05$), а в сочетании с гормональной заместительной терапией вызывает нарастание сывороточного содержания OPG ($p < 0,05$)

Ключевые слова: климактерический синдром, менопауза, витамин D, шкала Грина, гормоны, цитокины, заместительная гормональная терапия, фитоэстрогены.

SUMMARY

Dzhelomanova Ekaterina. Pathogenetic Rationale for the Use of Vitamin D in the Treatment of Women with Climacteric Syndrome. – The manuscript.

The dissertation for the degree of PhD in the specialty 14.03.03 - pathological physiology. - M. Gorky Donetsk National Medical University, the DPR Ministry of Health, Donetsk, 2022.

The dissertation work is devoted on determining the mechanisms of vitamin D influence on the pathogenesis of climacteric syndrome (CS) in women and justification of the use of its formulations to improve the effectiveness of treatment. To study the prevalence of CS, including the dependence of serum vitamin D content, 328 female subjects aged 48 to 57 years with a duration of menopause up to 5 years were comprehensively examined. To evaluate the clinical and pathogenetic efficacy of the use of vitamin D in the treatment of women with climacteric syndrome, the features of the clinical course of CS, the level of gonadal and thyroid hormones, certain immune factors were examined in 302 women before and after 6 months of hormone replacement therapy or phytoestrogen therapy with or without cholecalciferol.

Along with the clinical examination, the patients underwent immunoassays to determine serum levels of 25-cholecalciferol (25(OH)D), estradiol, free testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone, thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4), interleukin (IL)-1 β , -6, -8, tumor necrosis factor α (TNF α), osteoprotegerin (OPG), nuclear factor receptor activator ligand κ B (RANKL).

The prevalence of CS among women in the Donetsk region with postmenopause duration up to 5 years is 69.8 \pm 2.5%. The incidence and severity of CS are significantly higher among those with vitamin D deficiency ($p < 0.05$). Deficiency of 25(OH)D is associated with increased frequency and severity of a variety of CS symptoms ($p < 0.05$). A positive correlation was revealed between the 25(OH)D concentration and the severity of both individual symptoms and the final sum of the Greene Climacteric Scale scores ($p < 0.05$).

The final score of the Greene Climacteric Scale demonstrates a negative correlation with free testosterone and free thyroxine levels and a positive correlation with TSH levels ($p < 0.05$). Serum concentration of free testosterone is negatively related, and TSH level is positively related to the severity of a range of CS symptoms ($p < 0.05$).

The production of IL-6, IL-8, and RANKL was increased in early postmenopausal women with signs of CS ($p < 0.05$). The final score of the clinical Greene Scale demonstrated a positive correlation with the levels of IL-8, RANKL, and a

negative correlation with the OPG/RANKL index ($p < 0.0001$). IL-6, IL-8 and RANKL were characterized by a direct correlation with the severity of the most common symptoms and CS clusters ($p < 0.05$) and an inverse correlation with 25(OH)D concentration ($p < 0.05$).

The combination of phytoestrogens and cholecalciferol, in contrast to phytoestrogens monotherapy, causes a decrease in the frequency and severity of both individual symptoms (anxiety and panic attacks, headaches) and the complex of somatic signs, the overall score of CS in women with CS ($p < 0.05$)

Administration of vitamin D to women with CS both against the background of HRT and phytoestrogen therapy was associated with the increase of initially decreased serum concentrations up to normal values ($p < 0,01$), a significant decrease in serum concentrations of IL-6 ($p < 0,05$), normalization of IL-8 and RANKL levels by decreasing their production during the treatment ($p < 0,05$), and in combination with hormone replacement therapy causes an increase in serum levels of OPG ($p < 0,05$).

Keywords: climacteric syndrome, menopause, vitamin D, Greene Scale, hormones, cytokines, hormone replacement therapy, phytoestrogens.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМС	– вазомоторные менопаузальные симптомы
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ИЛ	– интерлейкин
КС	– климактерический синдром
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МЕ	– международные единицы
Т4	– тироксин
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФНО	– фактор некроза опухолей
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
25(OH)D	– витамин D
OPG	– остеопротегерин
Q1-Q3	– интерквартильный размах
RANKL	– лиганд активатора рецептора ядерного фактора κВ