

Когнитивная функция женщин в периоде менопаузального перехода: эффекты МГТ



А. М. Чотчаева



С. А. Гаспарян



С. М. Карпов

А. М. Чотчаева, С. А. Гаспарян, С. М. Карпов

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ставрополь

РЕЗЮМЕ

Увеличение количества населения средней и старшей возрастной групп, наблюдаемое в последнее время, задает новые направления развития медицины. Набирающая популярность anti-age – терапия направлена на предотвращение развития и своевременную терапию возраст-ассоциированных заболеваний. В женском организме процесс старения связан в первую очередь с угасанием выработки половых стероидов. Ухудшение когнитивной активности, характерное для вступления в период менопаузального перехода, запускает необратимые процессы, влияющие на работоспособность и социальную вовлеченность пациенток. Обнаружено большое количество рецепторов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, расположенных в различных отделах ЦНС. Данные рецепторы лучше реагируют на сигнальные каскады, запущенные гормонами в период первичного эстрогенового дефицита, что определяет период критического окна для старта МГТ. С учетом данной позиции, нами было проведено исследование с участием 120 пациенток в перименопаузальном периоде. Женщины были разделены на четыре группы: первая, вторая, третья получали разные виды МГТ, четвертая (контрольная) группа лечения не получала. Всем участникам проводились клинико-лабораторное и инструментальное обследование в начале и спустя 360 дней наблюдения. Результаты продемонстрировали эффективность раннего старта гормональной терапии для улучшения когнитивных способностей женщин в периоде менопаузального перехода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МГТ, когнитивная дисфункция, период менопаузального перехода, гормональная терапия, память, сон, депрессия, теория эуэстрогении, нейростероиды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive function of women in menopausal transition: MHT effects

A. M. Chotchaeva, S. A. Gasparyan, S. M. Karpov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

SUMMARY

Increasing in count of middle-aged and elderly people is setting a new direction for the development of medicine. The popular anti-age therapy is aimed at preventing the development and effective treatment of age-associated diseases. For female body the aging process is primarily associated with sex steroids production decreasing. Deterioration of cognitive activity affecting patients' ability to work and social involvement in perimenopausal period. A large number of estrogen and progesterone receptors have been found in different parts of the CNS. These receptors respond to signaling cascades triggered by hormones better during the period of primary estrogen deficiency, which determines the critical window period. Acting from this position, we studied 120 perimenopausal patients, who were divided into four groups: The first, the second and the third groups received different types of MHT, the fourth (control) group didn't receive any treatment. All participants underwent clinical, laboratory and instrumental examination at the beginning and after 360 days of research. Our results demonstrated the efficacy of early start hormonal therapy to improve the cognitive abilities of women during the menopausal transition.

KEYWORDS: MHT, cognitive dysfunction, perimenopausal transition, hormonal therapy, menopause, memory, sleep, depression, theory of eu-estrogenemia, neurosteroids.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

NGF – nerve growth factor.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ИФА – иммуноферментный анализ.

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система.

МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

MoCa-тест – Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция.

УПФТ – устройство психофизиологического тестирования.

ФРН – фактор роста нервов.

ЦНС – центральная нервная система.

Современные мировые демографические тенденции характеризуются выраженными изменениями возрастной структуры населения. По прогнозам ВОЗ (2019), к 2050 году численность пожилого населения достигнет 2 миллиардов человек. Возрастной рубеж 65 лет на сегодняшний день уже перешагнул каждый 11-й человек на Земле (9% населения). Данный показатель будет увеличиваться и, как ожидается, к 2030 году составит 12%, а к 2050 году – 16% населения [1].

В связи с этим все большую популярность приобретает превентивная anti-age – терапия, направленная на предупреждение возраст-ассоциированных заболеваний [2].

Старение – это неизбежное постепенное генетически детерминированное снижение функциональных возможностей организма, связанное с нарушением способности к адаптации, приводящее к развитию возраст-ассоциированных заболеваний, угасанию жизненной активности и в конечном итоге к смерти. Время наступления старости

условно, однако неоспоримым является факт наличия первичных повреждений, проявляющихся этапными изменениями на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном и в конечном итоге – на организменном уровне. Подобный алгоритм запрограммированных старческих изменений реализуется во всех органах и системах человеческого тела, в том числе в ЦНС, где проявляется прогрессирующим снижением когнитивной функции. Одной из основных причин, индуцирующих перечисленные выше изменения, особенно в женском организме, является дефицит половых гормонов.

Клиническими детерминантами ментального старения являются нарушение памяти, снижение концентрации внимания, целенаправленной двигательной активности (праксис), восприятия (гнозис), нарушение речи, нарушение интеллектуальных способностей.

Первичная когнитивная дисфункция в здоровом женском организме отождествляется со вступлением в период менопаузального перехода. Изменения ментальной активности, инициированные в перименопаузе, активно прогрессируют по мере нарастания эстрогенодефицита и достигают максимума в постменопаузальном периоде. Эстрогеновые рецепторы, широко представленные в большинстве органов и тканей, хорошо отвечают на эстрогены, назначенные после краткого периода абстиненции, однако после продолжительного «бездействия» в условиях гипоэстрогемии так называемая реэстрогенизация с помощью экзогенных эстрогенов может оказаться невозможной [10].

В связи с этим период менопаузального перехода является лучшим временем для старта гормональной терапии, направленной на предотвращение развития и своевременную терапию когнитивной дисфункции.

Цель данного исследования заключается в оценке влияния раннего старта МГТ на когнитивную функцию женщин в периоде менопаузального перехода.

Материал и методы

В нашем исследовании приняло участие 120 женщин в возрасте от 40 до 50 лет с первичными симптомами эстроген-дефицита. По классификации STRAW-10 все пациентки находились в перименопаузальном периоде. Было выделено четыре клинические группы: первую группу составили 30 пациенток, использующих пероральную МГТ препаратом дидрогестерон 10 мг и эстрадиол 1 + 1 мг в циклическом режиме; вторая группа состояла из 30 больных, получавших перорально дидрогестерон 10 мг и эстрадиол 1 + 1 мг в циклическом режиме в комбинации с инъекциями негормонального препарата полипептидов эпифиза крупного рогатого скота; третья группа была представлена 30 пациентками, получающими МГТ препаратами 0,06%-ного трансдермального геля 17-β эстрадиола в циклическом режиме и левоноргестрел-содержащую ВМС 52 мг (ЛНГ ВМС); четвертая группа (контрольная) состояла из 30 пациенток, не получавших лечения в связи с личными предпочтениями.

Все женщины были первично обследованы с помощью клинико-лабораторных, инструментальных методов для оценки состояния здоровья и когнитивной функции. Оценка

результатов МГТ проводилась после 360 дней лечения. Эффект терапии на когнитивную функцию оценивался по динамике изменений результатов МоСа-теста, лабораторного определения уровней фактора роста нервов (NGF), обследования на устройстве психофизиологического тестирования (УПФТ) 1/30 «Психофизиолог».

МоСа-тест (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) – разработан для оценки разных параметров ментальной активности: память, внимание и концентрация, беглость речи, номинативная функция речи, оптико-пространственный праксис (куб, тест-часы), абстрактное и концептуальное мышление, счет и ориентированность в пространстве.

В среднем на выполнение теста затрачивается 10 минут. Задания: черчение ломаной линии; оптико-пространственная деятельность (часы); повторение названий для оценки памяти; последовательное вычитание по 7; повторение предложений; скорость; абстрактное мышление; отсроченное воспроизведение; ориентация во времени и пространстве. К полученным результатам прибавляют 1 балл, если у пациента 12 лет образования или меньше. Максимальная сумма баллов – 30. Норма – 26 баллов и выше. Данное тестирование может применяться для выявления как сосудистых, так и дегенеративных когнитивных дисфункций.

Фактор роста нервов. В качестве диагностического критерия оценки выраженности неврологического дефицита определялся уровень фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови методом ИФА. Фактор роста нервов стимулирует дифференцировку и пролиферацию нейронов, а также оказывает нейротрофический эффект. Описанные эффекты определяют актуальность и необходимость изучения динамики изменения фактора роста нервов при когнитивных нарушениях в периоде менопаузального перехода.

УПФТ-1/30 «Психофизиолог» представляет собой малогабаритное специализированное устройство проведения контроля функционального состояния ЦНС человека. Применяется для предсменного, предрейсового, предстартового контроля персонала в спорте, силовых ведомствах, МЧС, авиации, транспорте. Использовался тест простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР), а именно: оценка безошибочности ответов (количество ошибок), концентрации внимания (количество пропущенных сигналов); регистрация времени, затраченного на ответ (анализ скорости реакции испытуемого).

Методы статистического анализа

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета SPSS 21.0. Качественные переменные были представлены частотами встречаемости (%), для количественных переменных определялось среднее арифметическое и среднее квадратическое отклонение ($M \pm s$).

При анализе результатов исследований, изменений показателей (тестов) в процессе лечения применялся критерий Фридмана для зависимых выборок и коэффициент корреляции Кенделла. При сравнении групп терапии на этапах лечения использовался критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,005$.

Таблица

Динамика изменений когнитивной функции при помощи МоСа-теста

Группы	Лечение	До начала исследования	360-й день наблюдения	p
1	Дидрогестерон 10 мг и эстрадиол 1 + 1 мг (n = 30)	23,87 ± 2,08	25,87 ± 0,94 (повышение на 8,38% от исходного)	< 0,0001
2	Дидрогестерон 10 мг и эстрадиол 1 + 1 мг + препарат полипептидов элифиза крупного рогатого скота (n = 30)	24,30 ± 1,89	25,60 ± 0,84 (повышение на 5,35% от исходного)	< 0,0001
3	Трансдермальный гель 17-β, эстрадиол и АНГ ВМС «Мирена» (n = 30)	24,41 ± 2,95	25,93 ± 1,00 (повышение на 6,23% от исходного)	< 0,0001
4	Контроль (n = 30)	24,50 ± 2,15	22,40 ± 1,71 (снижение на 8,57% от исходного)	< 0,0001

Результаты исследования и их обсуждение

Когнитивная функция оценивалась с помощью теста МоСа, результаты которого отражены в таблице.

Результаты МоСа-теста на фоне лечения характеризовались положительной динамикой, наиболее выраженной в первой группе – к 360-му дню повысились на 8,38% от исходного уровня. Во второй группе отмечалось повышение на 5,35%. В третьей группе результаты МоСа-теста повысились на 6,23% к 360-му дню терапии.

Отсутствие лечения продемонстрировало снижение результатов МоСа-теста на 8,57% к 360-му дню, что свидетельствует об усугублении когнитивных расстройств.

Для объективизации результатов исследования по шкалам нами была проведена лабораторная оценка динамики уровня фактора роста нервов на фоне проводимого лечения. Результаты представлены на рисунке 1.

Анализ показателей рисунка 1 свидетельствует о значимом улучшении, выраженном в 4-кратном увеличении уровня NGF к 360-му дню терапии в сравнении с исходным. В первой группе этот показатель увеличился в 2,5 раза. В третьей группе – в 1,9 раза. Тогда как в контрольной группе уровень NGF снизился в 1,5 раза, что свидетельствовало об ухудшении когнитивной функции этих пациенток.

Оценка функционального состояния ЦНС

Динамика изменения количества пропущенных сигналов отражена на рисунке 2. В первой, второй, третьей группах на 360-й день терапии отмечается уменьшение количества пропущенных сигналов на 64,90; 90,30; 41,20% соответственно в сравнении с исходными показателями. В контрольной, четвертой группе, не получающей терапию, наблюдается повышение количества пропущенных сигналов на 9,70%. Отсутствие терапии приводит к усугублению когнитивной дисфункции и повышению количества пропущенных сигналов на аппарате УФПТ-1/30 «Психофизиолог».

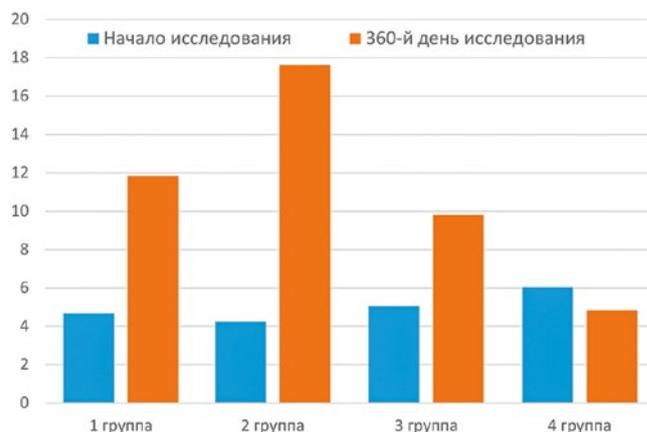


Рисунок 1. Динамика изменения уровней фактора роста нервов (NGF) на фоне лечения

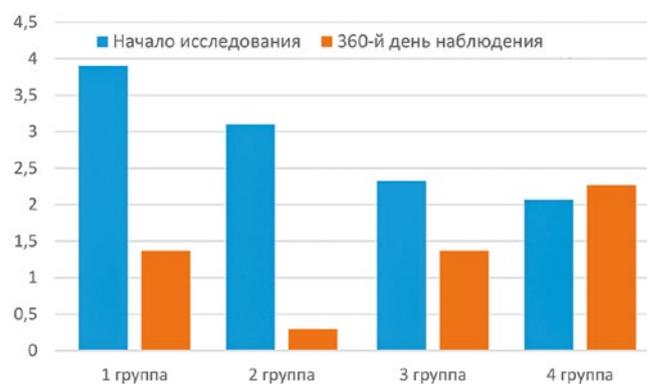


Рисунок 2. Динамика изменения количества пропущенных сигналов на УФПТ-1/30 «Психофизиолог»

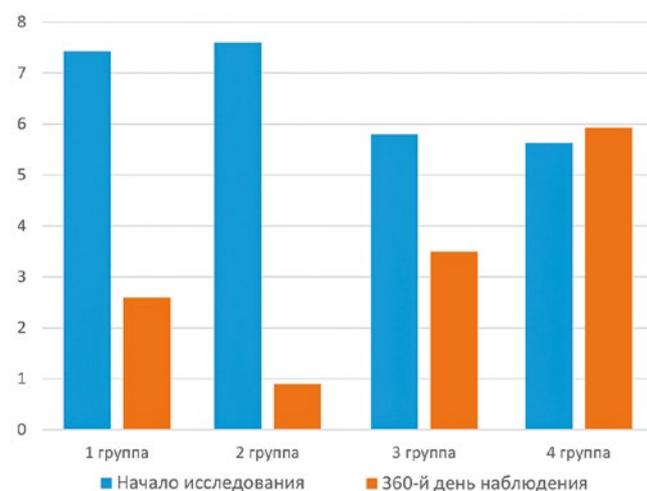


Рисунок 3. Динамика изменения количества ошибок на УФПТ-1/30 «Психофизиолог»

Динамика изменения количества ошибок, выполненных на аппарате УФПТ-1/30 «Психофизиолог», отражена на рисунке 3. Наиболее выраженные изменения отмечались во второй группе – снижение количества ошибок на 88,16%.

В первой группе продемонстрировано уменьшение данного показателя на 64,9%. Количество ошибок третьей группы также снижалось к 360-му дню наблюдения, но менее выражено – на 39,65%. У пациентов четвертой группы было продемонстрировано повышение анализируемого показателя на 5,33%.

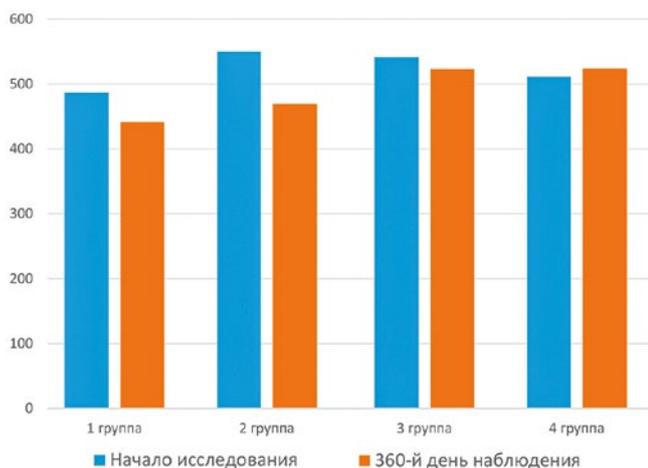


Рисунок 4. Динамика изменения времени реакции на УФПТ-1/30 («Психофизиолоп»)

Для анализа скорости реакции испытуемого проводилась регистрация времени, затраченного на ответ. При сравнении данных, полученных в начале исследования, с показателями, зарегистрированными после 360 дней наблюдения за четырьмя клиническими группами, отмечается статистически значимое уменьшение времени, затрачиваемого на ответ пациента во всех группах, получающих лечение (первая группа – снижение на 9,24% от исходного, вторая группа – снижение на 14,66% от исходного, третья группа – снижение на 3,44% от исходного). В контрольной, четвертой группе, не получающей терапию, отмечалось повышение времени, затраченного на ответ на 2,57%.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют способность раннего старта МГТ снижать проявления когнитивной дисфункции пациенток в перименопаузальном периоде. Наиболее выраженный терапевтический эффект отмечается при применении пероральных форм МГТ препаратами дидрогестерона 10 мг и эстрадиола 1 + 1 мг самостоятельно или в комбинации с инъекциями полипептидов эпифиза крупного рогатого скота в сравнении с комбинацией трансдермального геля 17-В эстрадиола и ЛНГ ВМС. Отсутствие лечения в периоде менопаузального перехода приводит к усугублению когнитивных нарушений, что приведет к снижению качества жизни.

Сведения об авторах

Чотчаева Алина Маратовна, аспирант. ORCID: 0000-0002-1455-8473
Гаспарян Сусанна Артасесовна, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0001-8284-8117
Карпов Сергей Михайлович, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0002-0163-8335

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Ставрополь

Автор для переписки: Чотчаева Алина Маратовна.
 E-mail: chotchaeva.alina96@gmail.com

Для цитирования: Чотчаева А.М., Гаспарян С.А., Карпов С.М. Когнитивная функция женщин в периоде менопаузального перехода: эффекты МГТ. Медицинский алфавит. 2022; (32): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-32-43-46>

Исследование подтверждает необходимость раннего старта персонифицированной МГТ в периоде менопаузального перехода для сохранности ментальной активности пациенток средней возрастной группы.

Список литературы / References

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). Highlights (ST/ESA/SER.A/423).
- Jaff N.G., Maki P.M. Scientific insights into brain fog during the menopausal transition. *Climacteric*. 2021 Aug; 24 (4): 317–318. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1942700>
- Maki P.M., Thurston R.C. Menopause and brain health: Hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020 Sep 23; 11: 562275. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562275>
- Rudnicka E., Napierata P., Podfigurna A., et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020 Sep; 139: 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
- Dause T.J., Kirby E.D. Aging gracefully: social engagement joins exercise and enrichment as a key lifestyle factor in resistance to age-related cognitive decline. *Neural Regen Res*. 2019 Jan; 14 (1): 39–42. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243698>
- Jaff N.G., Maki P.M. Scientific insights into brain fog during the menopausal transition. *Climacteric*. 2021 Aug; 24 (4): 317–318. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1942700>
- Reuben R., Karkaby L., McNamee C., et al. Menopause and cognitive complaints: are ovarian hormones linked with subjective cognitive decline? *Climacteric*. 2021 Aug; 24 (4): 321–332. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1892627>
- Dotlic J., Radovanovic S., Rancic B., et al. Mental health aspect of quality of life in the menopausal transition. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2021 Mar; 42 (1): 40–49. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2020.1734789>
- Morgan K.N., Derby C.A., Gleason C.E. Cognitive changes with reproductive aging, perimenopause, and menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec; 45 (4): 751–763. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.011>
- Turner R.J., Kerber I.J. A theory of eu-estrogenemia: A unifying concept. *Menopause*. 2017 Sep; 24 (9): 1086–1097. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000895>
- Denley M.S., Gafford N.F., Sellers K.J., et al. Estradiol and the development of the cerebral cortex: An unexpected role? *Front Neurosci*. 2018 May 25; 12: 245. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00245>
- Gava G., Orsili I., Alvisi S., et al. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: The role of menopause hormone therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Oct 1; 55 (10): 668. <https://doi.org/10.3390/medicina55100668>
- Vanni S., Colini Baldeschi A., Zattoni M., et al. Brain aging: A Janus-faced player between health and neurodegeneration. *J Neurosci Res*. 2020 Feb; 98 (2): 299–311. <https://doi.org/10.1002/jnr.24379>
- Thyaga Rajan S., Hima L., Pratap U.P., et al. Estrogen-induced neuroimmunomodulation as facilitator of and barrier to reproductive aging in brain and lymphoid organs. *J Chem Neuroanat*. 2019 Jan; 95: 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.02.008>
- Kuh D., Cooper R., Moore A., et al. Age at menopause and lifetime cognition: Findings from a British birth cohort study. *Neurology*. 2018 May 8; 90 (19): e1673–e1681. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005486>
- Morgan K.N., Derby C.A., Gleason C.E. Cognitive changes with reproductive aging, perimenopause, and menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec; 45 (4): 751–763. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.011>
- Soares C.N. Depression and menopause: An update on current knowledge and clinical management for this critical window. *Med Clin North Am*. 2019 Jul; 103 (4): 651–667. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.03.001>

Статья поступила / Received 13.09.22
 Получена после рецензирования / Revised 03.10.22
 Принята к публикации / Accepted 16.11.22

About authors

Chotchaeva Alina M., postgraduate student. ORCID: 0000-0002-1455-8473
Gasparyan Susanna A., DM Sci (habil.), professor. ORCID: 0000-0001-8284-8117
Karpov Sergey M., DM Sci (habil.), professor. ORCID: 0000-0002-0163-8335

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Corresponding author: Chotchaeva Alina M.
 E-mail: chotchaeva.alina96@gmail.com

For citation: Chotchaeva A.M., Gasparyan S.A., Karpov S.M. Cognitive function of women in menopausal transition: MHT effects. *Medical alphabet*. 2022; (32): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-32-43-46>

