

Шкала прогноза нейропсихических расстройств в менопаузе, профилактика*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС***Резюме**

Спорность причин избирательности нейропсихических расстройств (НПР) и приливов при идентичных изменениях обмена гормонов затрудняет прогноз синдрома менопаузы (МС). В прогнозе и профилактике нуждаются все женщины, особенно при удалении яичников, с лабильной психикой, с противопоказаниями и резистентные к терапии гормонами (ЗГТ). Способы прогноза, учитывающие гормональные, социально-экономические и медико-биологические факторы громоздки и не точны. Ниже изложен обзор изменений в областях мозга причастных к механизму, прогнозу и профилактике МС.

Ключевые слова: менопауза, нейропсихические расстройства

Введение

На выключение гонад в менопаузе реагируют 4000 GnRH нейронов аркуатных, преоптических, лимбических зон, где их функцию регулируют пять генов, feedback механизм гормонов и ряд транссмиттеров, среди которых норадреналин (НА), серотонин (5НТ), дофамин (ДА) [1, 2]. Следом, с высокой вероятностью возможна реакция центра отдачи тепла преоптической области, где повышение НА и снижение 5НТ генерирует у 50-90% женщин 1й симптом синдрома менопаузы (МС) – приливы [3, 4]. Позже и реже (70%) возможна реакция транссмиттеров зон лимбических и миндалин, генерирующих 2й симптом МС – НПР. Он проявляется негативной окраской эмоций, утомляемостью, раздражительностью, плаксивостью, тревожностью, нарушениями трудоспособности, поведенческих реакций, сна 48.8. Зоны объединены нейронами с 28 типами транссмиттеров эмоционального круга Пайпетца, где психика дофамином через пролактин влияет на репродуктивный цикл и получает эндокринную стимуляцию через рецепторы гормонов. Рецепторы в глубокой менопаузе, как и моноамины, снижаются, что устраняет первый и усиливает второй симптом МС. Сохраненная транссмиссия исключает лабильные симптомы МС. Механизм симптомов опосредован E_2 , НА, 5НТ в синапсах зон преоптических и эмоций [5, 6]. 20% женщин с МС резистентные к ЗГТ [7]. Им подбираются медикаменты, среди которых α - адренергические агонисты (клонидин), антиконвульсанты (габапентин), β – аланин (клималанин), SSRI (пароксетин) эффективность которых, по данным экспертов общества менопаузы EMAS [8, 9, 10], не выше 40-60% и не гарантирована.

Материал, его классификация

Три года наблюдались в перименопаузе 125 женщин 47-50 лет поступивших с сохраненной менструальной функцией для хирургического лечения опухолей. Материал отбирался по двум критериям. Первый - сниженный овариальный резерв и определенная готовность пептидных нейронов завершать функцию GnRH. Второй – предшествующее лечение одним из агонистов GnRH, избирательно провоцировавшие приливы при аменорее, что делило женщин, склонных и не склонных к раннему симптому МС. После обследования и психометрии проводилось оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками. Через 1-3 послеоперационных недели, по мере появления приливов – симптома нарушения отдачи тепла, проведена классификация выборки.

В группу контроля (ГК) вошли 15 (12%) женщин без приливов. Результаты их предоперационной психометрии считались оптимальными, НПР не ожидалось. В основную группу (ОГ) вошло 110 (88%) женщин с приливами – признаком изменения преоптических НА и 5НТ, где результаты психометрии считались не оптимальными из-за нарушений моноаминов, искажающих стимулы психики, и за первым ждали появления следующего симптома – НПР. Из состава ОГ выделена группа сравнения (ГС) в количестве 35 человек с онкологическим заболеванием. Их передали на второй этап лечения в онкологическую службу, учли в разработке прогноза, но исключили из профилактики. Они испытывали дефицит гормонов, травму психики диагнозом, цитостатическим лечением, что хронически меняло транссмиссию, повышало тревожность, предрасполагало к приливам, НПР и позволяло уточнить распространенности, латентные периоды симптомов МС. Остальные женщины ОГ для профилактики НПР получали Фемостон1/5 и Триттико, а ГК получала Фемостон1/5.

Цель: Прогнозировать и предупреждать нейропсихические расстройства в менопаузе.

Задачи:

1. Уточнить постоянство реакций преоптических зон при выключении гонад α -GnRH и при удалении, изучив повторяемость и другие характеристики приливов.
2. Найти в предоперационной психометрии характерные признаки предшествующие НПР, классифицировав результаты по начальному симптому МС - приливам.
3. Определить вероятность второго симптома МС - нейропсихических расстройств, с учетом психометрии, приливов, способов и длительности выключения гонад.
4. Оценить ошибки прогноза нормальной и осложненной менопаузы, профилактику.

Метод прогноза НПР, тесты, обоснование

Прогноз учитывает два зависимых от транссмиттеров критерия. Первый – различия психометрических реакций на тест предоперационной тревоги, делящие женщин на устойчивых (резистентных) и неустойчивых (сенситивных) к стрессу. Второй – различия реакции преоптических зон на тест α -GnRH и удаление, делящие психометрии женщин на группы: с приливами (ОГ) и высокой вероятностью НПР, без приливов (ГК) и низкой вероятностью НПР. Учли распространенность, латентное время приливов, НПР, тренды.

Обоснование психометрии и пробы α -GnRH для прогноза НПР в постменопаузе

Устойчивость психики к стрессовому тесту, зависит от активирующих и тормозящих трансмиссиверов, реагирующих на дозированную нагрузку, в данном случае тревогу при ожидании операции. Нобелевские лауреаты 2000 г: П. Грингард, А. Карлссон, Э. Кандел [11] доказали, что различия простых психических реакций, зависят от «малых систем нейронов», «медленной синоптической передачи» и электрохимических механизмов возбуждения, торможения, генерации, проведения, интеграции нервных импульсов. Ключевая роль принадлежит трансмиссиверам, меняющим внутреннюю среду специализированных зон и влияющим на характеристики психики и эмоции. Связи отдельных показателей мозга с психическими процессами условны и относительны, но литература связывает приливы, НПР и депрессии в менопаузе именно с моноаминами, которые модулируются, потенцируются, меняются в самоорганизующемся механизме ЦНС на фоне снижения там рецепторов гормонов. В данной работе «условность и относительность» устранялись тем, что при сохраненных гонадах психометрия проводилась на фоне большей или меньшей реакции трансмиссиверов на тревогу. Распознавали трансмиссиверы, ориентируясь на будущие приливы - симптом нарушения НА и 5HT в преоптических зонах, искажающих психические стимулы эмоционального круга Пайпетца. Психометрия, в конечном итоге, фиксировала межгрупповые различия биохимической активации обратимых специализированных моноаминов миндалин, гипоталамуса, лимбической системы, которые высвобождаются из пресинаптической мембраны стимулами предоперационной тревоги, сигнализируют рецептору, далее захватываются везикулами обратно, замещая накопленные ионы, или инактивируются, меняя внутреннюю среду мозга и психические реакции при тестировании.

Прогноз учитывал также прежнюю реакцию моноаминов преоптического ядра на лечебное выключение гонад α -GnRH. Реакция преоптической зоны приливами у части больных на медленное снижение гормонов α -GnRH выделяла группу риска по НПР. В РФ зарегистрировано 6 агонистов GnRH, используемых для лечения гормонозависимых функциональных и опухолевых доброкачественных гинекологических заболеваний.

Психометрия, тесты, интерпретация

Психометрия проводилась психологами батареи из 5 личностных тестов, которая позволяла в цифровом варианте оценить качества личности в условиях предоперационной тревоги. Использовались личностные вопросники Р.Б. Кеттелла (16-PF), Т. Лири (Leary T.), К. Леонгарда, САН и невербальный - «Рисунок несуществующего животного» (РНЖ). Тесты с высокой валидностью оценивали и перепроверяли степень нарушения адаптации личности к стрессу - показатель, отражающий стойкость, равновесие, удовлетворенность потребностей, сопротивляемость, при взаимодействии с окружающей средой. Учитывались факторы, отражающие нарушения управления эмоциональными процессами: тревожность, невротизм, акцентуации, фрустрации и т.д. Интерпретация и суммация результатов тестирования осуществлялась с учетом мнения психологов (Л.Н. Собчик.,1990, 2000) о том, что чем дальше от центра ортогональной системы находится характеристика свойства личности, тем более ограничены ее способности к психической адаптации, т.к. сужается выбор адаптивных средств. В то же время гармоничная, сбалансированная личность имеет большинство качеств в умеренно выраженной степени. Чем ближе к центру находятся оценки показателей, тем разнообразней оказываются наборы личностных качеств и способы адаптации (рис №1).

№1 Различия факторов психометрии групп риска по НПР (ОГ) и контроля (ГК) до операции ($P < 0,05$)



Рисунок 1

Результаты

Характеристики приливов на последовательное выключение гонад 2 способами

Для уточнения постоянства реакций моноаминов преоптического ядра изучались повторяемость, латентный период, распространенность приливов при выключении гонад двумя последовательными способами: при терапии гинекологических заболеваний α GnRH до госпитализации и при оперативном лечении. После первого лечебного выключения гонад α GnRH, приливы возникли у 52 (42%) женщин через 1-1,5 месяца от начала терапии, остальные 73 (58%) за 4 месяца лечения этот симптом не заметили. Через 7-10 дней после повторного хирургического мгновенного выключения гонад, приливы начинаются у 76% тех же больных. В итоге симптом миновал только 12% прооперированных больных, в отличие от прошлого медикаментозного

выключения гонад, при котором 58% женщин приливы не ощущали. Латентное время реакции преоптических моноаминов колебалось от 7 до 30 дней при хирургическом и 30-45 дней при медикаментозном выключении гонад. Повторяемость симптома при разных темпах, но идентичных по глубине выключения гонад способах превысившая 90%, а так же отсутствие приливов у части женщин указывает на существование, помимо гормональных, других причин приливов. Приведенные цифры указывают на то, что при действии aGnRH, как и при удалении гонад не исчерпавшие ресурс пептидные клетки стимулируются feedback механизмом и моноаминами к продукции GnRH, пытаясь безуспешно восстановить гормональный гомеостаз. Полное, но различающееся темпами выключение гонад у одних и тех же больных по-разному влияет на преоптическую область. При удалении гонад преоптическая область в два раза чаще и в три раза раньше реагирует на мгновенные флюктуации гормонального триггера, что существенно увеличивает распространенность, тяжесть приливов, уменьшает их латентный период. Повторяемость симптома при двух вариантах выключения гонад позволяет думать, что у части женщин есть предрасполагающие к приливам особенности транмиттеров, которые проба aGnRH выявляет, а удаление гонад обостряет.

Психометрические предшественники нормальной менопаузы и НПР, вероятные причины

После редукций в ГК осталось 15 (12%) женщин без приливов. Перед операцией им свойственны адекватная самооценка самочувствия, активность, хорошее настроение, сравнительно невысокая энергетика, доброжелательность, активный переход к конкретным действиям для достижения целей и устойчивость к актуальному стрессу. Для них характерны невыраженное стремление к первенству, подвижные социальные установки, проявляющиеся в смешанном и многозначном типе реагирования на фрустрации, и низкий уровень ожидания конфликта. Эти женщины легки в общении за счет высокого уровня социальной адаптации, что объясняется нейрхимической основой, на которой базируется их психическая сфера перед операцией. Пониженный уровень управления эмоциями отмечен только у 26% женщин. Причины стабильности и баланса конкретизировать трудно, есть уверенность, что у большинства женщин ГК при удалении гонад не возникнет изменений, способствующих приливам и НПР в 3 летний период.

В основной группе (ОГ) состояло 110 женщин (88%). Перед операцией сниженное управление эмоциями отмечено у 81(74%) из них. Здесь на фоне энергичности и невротизма доминируют: изменчивое (циклотимия) и/или приподнятое (гипертимия) настроение, которые сочетаются с избыточной демонстративностью (потребностью во внимании), а также комбинируются покорность (компромиссность) с признаками бунтарства (конфликтностью, эгоистичностью, самомнением, избыточным супер-эго и тенденцией к деятельности). Из этих и других, в том числе невербальных, учтенных факторов, следует противоречивый портрет женщин: излишне боязливых и беспокойных, суетливых и тревожных, раздражительных и страдающих от периодов бессонницы, с неустойчивым настроением и немотивированной активностью. У них быстро наступает истощение и усталость, снижаются энергичность, концентрация внимания, мотивация, интерес. Отмечена высокая ситуативная тревожность (интегративная величина части шкал теста Кеттелла), выявленная у 90% женщин ОГ. Психические и вегетативные показатели части таких больных перед операцией учитываются в премедикации и наркозе. У женщин ОГ ряд механизмов психологической защиты активирован больше, чем у ГК. Напряжение этих механизмов, по мнению психологов, в доклинической стадии снижает устойчивость к стрессу, повышает тревожность, в перспективе ведет к астено – невротическому синдрому, психастении, неврозу (F48.848.8), расстройствам психической адаптации, которые DSM IV выделяет в самостоятельные группы тревожных нарушений. Известно, что МС протекает тяжелее на фоне невротических расстройств. Психометрия фиксировала значительное возбуждение активирующих систем в предоперационном периоде, эта группа больше переживает за исход операции в сравнении с ГК. При интерпретации тревожности, лабильности, сниженной психической устойчивости к стрессу женщин ОГ, предположено, что их нейрхимической основой, вероятно, являются избыток активирующего НА и дефицит тормозящего 5НТ в преоптической и других областях за 1-3 недели до приливов.

Резюмируя психометрию женщин ГК перед выключением гонад, можно полагать, что их стабильная психическая адаптация и устойчивость к стрессу зависят от сбалансированной нейрхимической функции транмиттеров, включая НА и 5НТ, которые, не мешают снижению активности пептидных GnRH нейронов, не способствуют симптомам МС даже при хирургической менопаузе.

Резюмируя психическую сферу женщин ОГ с избыточной эмоциональностью, тревожностью, противоречивостью, сенситивных к стрессу можно полагать, что это признаки расстройства адаптации и факторы риска приливов, НПР, возможно, депрессий с их моноаминовым патогенезом. Признаки связаны с нарушениями транмиттеров, вероятно, именно моноаминов НА и 5НТ, и проявляются, скорее всего, только при актуальном и значимом психическом напряжении (рис №1). Изменения транмиссии преоптических зон женщин ОГ способствуют приливам, НПР при любом из вариантов выключения гонад, укорачивают латентные периоды их появления. У женщин ГС, продолжающих тревожиться за здоровье, при долечивании онкологического заболевания, латентный период НПР составил 2 месяца.

Шкала вероятности НПР. Критерии риска. Ошибки

Шкала вероятности НПР в перименопаузе на начальном и промежуточном этапе строилась по фактическим данным 125 наблюдений ОГ и ГК, а завершалась через 3 года постменопаузы анкетированием 35 человек ГС. Хирургическое и цитостатическое лечение онкологической патологии у женщин ГС, без ЗГТ способствовало развитию в первый послеоперационный месяц тяжелых приливов у 88%, а НПР в первых 2 месяца после операции у 80% женщин. Ложноположительный прогноз составлен для 4 женщин, ложноотрицательный - для 3 женщин, правильный прогноз составлен для 80% женщин, совокупная ошибка составила 20%. Шкала НПР (рис №2), на трехлетний период, имеет 4 зоны. Повышенная вероятность НПР локализуется в первой и второй зоне, низкая вероятность – в четвертой, ошибки прогноза в третьей зоне. Вероятность НПР зависит от устойчивости к стрессу сенситивной или резистентной психики, распространенности или отсутствия приливов в периоды выключенных гонад. Точка пересечения линий рендов на шкале свидетельствует о снижении математического ожидания приливов через 5-6, а НПР через 7-8 лет, что совпадает с данными других авторов о снижении в постменопаузе моноаминов мозга и симптомов МС. Прогноз вероятности не осложненной НПР менопаузы возможен после оценки устойчивости психики к стрессу и оценки приливов при a-GnRH за 0,5 года до окончательного выключения гонад. Полиномиальные линии, моделируют сочетания психических и гормональных влияний на транмиссию (рис №2).



Рисунок 2

Критерии риска НПР:

1 *Критерий.* Отсутствие приливов при пробе а-GnRH допускает инволюцию без осложнений. Приливы при пробе свидетельствуют об умеренной вероятности 0,42 их повторения, возможности НПР, о чувствительности.

2 *Критерий.* Отсутствие приливов при хирургическом выключении яичников - редкий (12%) критерий, указывающий на малую вероятность НПР при отсутствии травм психики. Наличие приливов указывает ориентировочно на 0,76 вероятность НПР.

3 *Критерий.* Немотивированное повышение эмоциональности, тревожности, противоречивости, невротизма, лабильности (рис №1), с нарушениями сна, быстрой истощаемостью - совокупные признаки чувствительной психики к актуальному стрессу с 0,5 годовой 0,8 вероятностью возникновения НПР после снижения рецепторов гормонов в мозге.

Оценка профилактики НПР

15 женщин ГК получали Фемостон 1/5, содержащий 1 мг 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, 4 месяца в непрерывном режиме. Для предупреждения эффекта отмены последние 5 дней суточная доза препарата постепенно снижалась по 20-25%. На этом этапе важно было узнать, возникнут ли приливы после отмены гормонов. Приливы после медленного снижения дозы не возникли. Повторный 4-х месячный идентичный курс непрерывной терапии Фемостоном 1/5 проведен после 6-месячного межкурсового интервала. Приливы и НПР в анкетах, собранных через 2,5-3 года после операции, не отмечены большинством женщин. У 3-х человек (20%) из группы контроля ЗГТ не предотвратила НПР, хотя они там не ожидалась. 75 женщин ОГ с развившимися приливами и чувствительные к стрессу, получали в том же режиме комбинацию Фемостона 1/5 и Тразодона (Триттико) для профилактики НПР. Триттико обладает сродством с некоторыми подтипами серотониновых рецепторов и вступает с ними в антагонистические и, частично, агонистические взаимодействия, вызывает ингибирование обратного захвата серотонина и оказывает некоторое аденолитическое действие. Триттико назначался для устранения приливов и профилактики НПР в минимальной суточной дозе на ночь по 75-150 мг двумя курсами по 4 месяца с 6 месячным межкурсовым интервалом. Комбинированная курсовая профилактика позволила у 82% женщин основной группы избежать ожидаемых НПР в течение 2,5-3 послеоперационных лет. Пониженная устойчивость лабильной психики к стрессу до гормональных нарушений и отсутствие эффекта от комбинированной терапии только у 18% свидетельствует о верном направлении профилактики НПР в ОГ.

Выводы

1. Критерием риска НПР, связанным с моноаминами, с вероятностью 0,8 является чувствительная к стрессовому тесту психика, проявляющаяся не мотивированной тревожностью, противоречивостью, истощаемостью, сниженным управлением эмоциями.
2. Вторым предшественником, является симптом приливы, возникающий спустя 7-45 дней от момента выключения гонад, зависящий от преоптических моноаминов и гормонов. Вероятность НПР подчинена приливам при разных способах выключения гонад, начиная с 0,42 (тест а-GnRH) до 0,88 (удаление) и трендам.
3. Профилактика НПР сочетанием Фемостона 1/5 с Триттико (СИОЗС) в группе риска предотвращает ожидаемые расстройства у 82%. Профилактика в группе контроля только гормонами не эффективна у 20%, что подчеркивает роль моноаминов в МС.
4. Отсутствие профилактического эффекта у 20% и 18% женщин обеих групп указывает на необходимость подбора нейроактивных препаратов и ранней профилактики МС, не допускающей резких колебаний гормонов и трансмиссии.

Заключение

Различия реакций женщин при психометрии и а-GnRH, зависят от трансмиссии, а отсутствие МС в группе контроля доказывает ее стабильность, не смотря на недостатки косвенной оценки. Эпизоды НПР у женщин ОГ и ГС возможны до выключения гонад из-за лабильной психики, но их вероятность увеличивается до 0,8 при снижении гормонов и активном механизме приливов. НПР, прямо или косвенно связаны с 5НТ, поскольку курсовая терапия малыми дозами СИОЗС и гормонов устраняет уже развившиеся приливы и, одновременно, предупреждает НПР. Оба симптома зависят от предшествующей выключению гонад трансмиссии, а она от обмена ионов, медиаторов, энзимов в синапсах. Снижения модуляций гормонов завершаются МС. Шкала прогноза НПР (рис №2) зависит от психометрического профиля, приливов, способа и длительности выключения гонад. Профилактика должна быть ранней, сочетанной, курсами с подбором препаратов и понижением доз перед межкурсовыми интервалами, не допуская колебаний гормонов и трансмиттеров.

Литература

1. Кобозева Л.Н. Прогнозирование возникновения и особенностей течения климактерического синдрома у женщин в перименопаузальном периоде. Автореф. КМН, Барнаул, 2003, С -170.

2. Иловайская И.А. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №3. ч.1. С. 120-127.
3. Farhy L.S. Modeling of oscillations of endocrine networks with feedback // Methods in Enzymology. 2004. Vol. 384. P. 54-81.
4. Freedman R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 181. Iss. 1. P. 66-70.
5. Freedman R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes // Semin Reprod Med. 2005. Vol. 23. Iss. 2. P. 117-125.
6. Gonzales G., Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels // Maturitas. 1993. Vol. 17. Iss. 1. P. 23-29.
7. Richardson T.A., Robinson R.D. Менопауза и депрессия: обзор психологических изменений и нейробиология половых стероидов в менопаузе // Prim Care Update Ob/Gyns. 2000. Vol. 7. P. 215-223.
8. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study // Maturitas. 2006. Vol. 55. P. 1-4.
9. Манушарова Р. А. Синдром постовариэктомии // Лечащий врач. 2004 № 05/04. С. 20-28.
10. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Рекомендации выработаны на заседании Экспертной Рабочей группой 16-17 февраля 2004 г. (Люцерн, Швейцария) // Climacteric. 2004. Vol. 7. P. 210-216.
11. Kandel E.R. A new intellectual framework for psychiatry // Am J Psychiatry. 1998. Vol. 55. P. 457-469.