

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ДЕПРЕССИЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЫ. ЧАСТЬ 1

А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

В последние годы особое внимание уделяется изучению гормонально обусловленных аффективных симптомов и предрасположенности ряда женщин к депрессиям, связанным с репродуктивными изменениями. В зарубежной литературе такие репродуктивные события именуется «окнами уязвимости» [35], и к ним традиционно относят предменструальный, перинатальный и перименопаузальный периоды, каждый из которых характеризуется существенными гормональными колебаниями. Аффективные расстройства, возникающие в связи с изменением уровней половых гормонов, включают не только клинический компонент в виде раздражительности, тревоги, чувства печали, ангедонии и эмоциональной лабильности, но и нарушение функционирования в обществе, а также проблемы в сфере профессиональной и другой социально значимой деятельности [41]. Поскольку именно перименопауза сопряжена с постепенной инволюцией организма женщины и угасанием функции яичников, то есть является своего рода переходным периодом от репродуктивного этапа жизни к нерепродуктивному, в настоящее время перименопаузальные депрессии вызывают большой интерес со стороны исследователей и клиницистов [7, 10–13, 16, 20–22].

Менопаузальный переход или перименопауза – это период, характеризующийся снижением функции яичников и, как следствие, изменением частоты, продолжительности и регулярности менструаций вплоть до полного их прекращения. В соответствии с определением Научной группы ВОЗ по изучению менопаузы, это период, непосредственно предшествующий менопаузе, когда начинают проявляться первые характерные для нее симптомы и, по крайней мере, один год после наступления менопаузы [4]. Специфические критерии этапов репродуктивного развития, в том числе, и перименопаузы, разработанные Рабочей группой по стадиям репродуктивного старения (STRAW), в 2011 году

были подвергнуты пересмотру в рамках их новой версии – STRAW+10 [28, 49]. Критерии STRAW+10 проводят четкое разграничение между пре-, пери- и постменопаузой в зависимости от регулярности и длительности менструального цикла, продолжительности аменореи, концентрации фолликулостимулирующего гормона, антимюллерова гормона и ингибина В, числа антральных фолликулов и степени выраженности клинических проявлений менопаузы. В соответствии с указанными критериями, именно перименопауза считается стадией наиболее выраженных эндокринных изменений и обусловленных ими клинических проявлений [52].

Возраст наступления менопаузы во всем мире варьирует от 40 до 60 лет и в среднем составляет 50 лет [31]. На протяжении этого периода функция фолликулов в яичниках постепенно снижается, что приводит к колебаниям, а впоследствии и уменьшению уровней эстрогенов и прогестерона и возрастанию уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Гормональные изменения способствуют нарушению регулярности менструального цикла и формированию менопаузального симптомокомплекса. Проявления перименопаузы могут включать в себя вазомоторные (приливы, ночная потливость), урогенитальные (вагинальная сухость, диспареуния, снижение сексуальной активности), метаболические (замедление метаболизма, повышение уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП), соматические (представленные преимущественно болевой симптоматикой) и психические (депрессия, когнитивные изменения, нарушения сна) симптомы [3, 24, 59].

Несмотря на то, что эпидемиологические данные, исследования на животных и клинические наблюдения способны в некоторой степени объяснить, почему лишь часть женского населения может проявлять особую чувствительность к изменениям гормональной среды в период менопаузального пере-

хода, выделение депрессий менопаузы в качестве отдельной клинко-диагностической категории на протяжении многих лет было предметом научных и клинических дискуссий. Ввиду разобщенности данных по этому вопросу, в настоящее время не существует единых принципов оценки и терапии депрессивных расстройств у женщин в период менопаузального перехода и в постменопаузе.

Эпидемиология депрессий пери- и постменопаузы

Депрессия является ведущей причиной утраты трудоспособности у женщин во всем мире. Распространенность депрессии в женской популяции в 2 раза выше, чем в мужской [52]. Кроме того, у женщин отмечается более раннее начало заболевания, а депрессивные эпизоды по сравнению с мужчинами развиваются чаще, причем нередко клинические проявления депрессии носят атипичный характер [48]. Периоды, связанные с репродуктивным циклом женщины, представляют особую значимость при оценке риска возникновения и рецидива аффективных расстройств.

На протяжении менопаузального перехода риск развития депрессии возрастает в 2–14 раз по сравнению с репродуктивным периодом, причем различия в выявлении депрессии у женщин и мужчин в это время наиболее выражены [2]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, распространенность депрессии у женщин в перименопаузе составляет от 45 до 68%, однако в постменопаузальном периоде этот показатель снижается [35]. Так, взаимосвязь между менопаузальным переходом и риском развития депрессии была подтверждена в ряде крупнейших многолетних лонгитюдных исследований: национальном исследовании женского здоровья – SWAN [10–14], Пенсильванском исследовании старения яичников – POAS [20–22, 38] и исследовании здоровья женщин среднего возраста в Сиэтле (США) [55]. Также данные о повышенном риске формирования симптомов депрессии были представлены в других крупных работах, например, в Гарвардском исследовании настроения и циклов в среднем возрасте и Австралийском исследовании женского здоровья – ASWH [16, 29]. Согласно их данным, существует субпопуляция женщин, подверженных развитию депрессивного расстройства либо появлению симптомов депрессии в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Важно, что риск развития депрессии снижается на 2–4 году после прекращения менструаций, в особенности в тех случаях, когда единственный депрессивный эпизод развивался в течение менопаузального перехода. Таким образом, увеличение риска формирования депрессивного расстройства или депрессивных симптомов связано не столько с инволюцией, сколько с наступлением перименопаузы [9].

В литературе отмечается тенденция к разграничению риска развития депрессивного расстройства, соответствующего критериям большой депрессии по DSM-5, и депрессивных симптомов, вероятно, соответствующих критериям малого депрессивного расстройства. Например, в мета-анализе 11 ключевых лонгитюдных исследований, проведенном M.deKruif и соавт. в 2016 году, отмечалось, что увеличение риска развития клинически выраженной депрессии у женщин в период перименопаузы не было статистически значимым, в то время как риск развития депрессивных симптомов (т.е. субклинической депрессии) по сравнению с пременопаузальным периодом возрастал в два раза. Симптомы депрессии в этот период в сравнении с репродуктивным возрастом отличались большей выраженностью [18].

В большинстве литературных обзоров и оригинальных статей приводятся данные об униполярной депрессии, однако W.K.Marsh и соавт. [36] утверждают о более высокой распространенности депрессий в перименопаузе и среди женщин с биполярным аффективным расстройством (БАР). Кроме того, женщины, страдающие этим заболеванием, в период менопаузального перехода чаще обращаются к врачам по поводу депрессии, а эпизоды эутимии у них по сравнению с мужчинами того же возраста либо с женщинами репродуктивного возраста с диагнозом БАР отмечаются реже. После наступления менопаузы в клинической картине у женщин с БАР депрессивные эпизоды начинают преобладать над периодами гипер- и эутимии [37].

Факторы риска развития депрессий менопаузального перехода

Депрессивные симптомы у женщин в период менопаузального перехода ассоциированы с множеством различных факторов, среди которых можно выделить биологические, психосоциальные и социально-демографические. При этом ведущим фактором риска развития как субклинической депрессии, так и большого депрессивного расстройства (БДР) является наличие депрессивного эпизода в анамнезе [14, 23]. Среди женщин без истории депрессивного расстройства перименопауза также является периодом повышенного риска возникновения депрессивных симптомов.

К биологическим факторам, ассоциированным с депрессией, можно отнести вазомоторные симптомы менопаузы (ВМС), нарушения сна, жалобы, связанные с тяжелым течением предменструального синдрома, аффективные расстройства, связанные с репродуктивным циклом (напр., послеродовая депрессия), коморбидность с тревогой, изменения гормонального статуса, высокий индекс массы тела [16, 35], а также нерегулярные менструации [31].

Среди психосоциальных факторов следует выделить тревожность как личностную особенность, дисгармоничные отношения в семье, недостаточную

социальную поддержку, социальную изоляцию и неблагоприятные жизненные события, такие как смерть партнера [35]. Кроме того, в поперечном исследовании А.К. Shea и соавт. [45] был выявлен повышенный риск развития большого депрессивного расстройства (БДР) у женщин с историей жестокого обращения в детстве. Также у женщин, столкнувшихся в детстве с негативным опытом, отмечались более выраженные климактерические симптомы.

В свою очередь, социально-демографические факторы, связанные с риском возникновения симптомов депрессии либо развития депрессивного расстройства, согласно мнению большинства авторов, представлены финансовыми трудностями, безработицей, более молодым возрастом наступления перименопаузы, курением [31, 35].

Этиопатогенетические аспекты депрессий пери- и постменопаузы

Существует несколько теорий формирования депрессивных расстройств у женщин в перименопаузальном периоде. Среди них можно выделить когнитивно-поведенческую, психодинамическую и биологическую теории и модель «стресс-диатез» [7, 24]. Так, когнитивно-поведенческая модель А. Бека оценивает депрессию как результат негативного и нередко дисфункционального мыслительного процесса и последующего дезадаптирующего поведения [1]. Согласно этой теории, у женщин в период менопаузального перехода уязвимость когнитивного стиля или копинг-механизмов может служить основным фактором рецидива депрессивных эпизодов. Было установлено, что половина женщин с перименопаузальной депрессией уже сталкивались с депрессивным эпизодом [16], а предшествующий опыт депрессии выступал как наиболее достоверный предиктор повторного эпизода депрессии среди женщин возрастом 45–55 лет [7]. Есть данные, что негативное отношение женщины к менопаузе, а также наличие внешнего локуса контроля (т.е. недостаточного чувства контроля над своей жизнью и своим опытом перименопаузы) связано с большим количеством симптомов депрессии во время перименопаузы [24]. Таким образом, когнитивный стиль, который формируется относительно перименопаузы, способен повлиять на риск развития депрессивной симптоматики в этот период. Согласно психодинамической теории, достижение менопаузы является критическим моментом в жизни женщины и влечет за собой нарушение адаптации и самоощущения. Из психологических факторов, согласно данным швейцарского поперечного исследования, следует также выделить самооценку и отношение женщины к образу своего тела [54].

В свою очередь, в модели «стресс-диатез» депрессия рассматривается как результат нарушения баланса между стрессовым событием и адаптивными возможностями, в том числе семейными и социаль-

ными факторами. Применимо к депрессиям перименопаузы в рамках данной модели изучается взаимосвязь между течением менопаузального перехода и социальной поддержкой, а также факторами внешней среды. Предполагается, что в среднем возрасте по сравнению с другими периодами жизни женщины чаще встречаются с негативными событиями, что может послужить причиной повышенного риска развития депрессии именно в этот период [43].

Наиболее доказанной теорией в настоящее время признается биологическая, а центральным звеном этиопатогенеза депрессий перименопаузы считается воздействие эстрогенов на серотонинергические пути [33]. Это воздействие осуществляется посредством снижения экспрессии моноаминоксидазы (МАО). Кроме того, эстрогены усиливают активность триптофангидроксилазы – фермента, участвующего в синтезе серотонина, что приводит к усилению серотонинергической активности. Еще один механизм регуляции, осуществляемый эстрогенами, опосредован его влиянием на экспрессию серотонинового транспортера (SERT), играющего важную роль в утилизации серотонина из синаптической щели, и связью с постсинаптическими 5-HT_{2A}-рецепторами [17].

Посредством снижения экспрессии МАО эстрогены влияют и на увеличение доступности другого важного для регуляции настроения катехоламина – норадреналина. В исследовании, проведенном с применением позитронно-эмиссионной томографии среди 58 женщин, было показано, что распределение МАО-А в головном мозге в период перименопаузы неравномерно, и что в этом периоде оно на 34% превышало показатели репродуктивного возраста и на 16% – показатели в период постменопаузы. P.V. Rekkas и соавт. [40] предположили, что увеличение объема распределения фермента в головном мозге в период менопаузального перехода может быть связано с развитием аффективных расстройств и деменции. Эстрогеновые рецепторы расположены на норадренергических нейронах ряда областей головного мозга, связанных с поддержанием эмоциональной стабильности – в частности, в нейронах гипоталамуса. Также эстрогены способны активировать синтез норадреналина, влиять на экспрессию генов адренергических рецепторов и обеспечивать взаимодействие двух нейротрансмиттерных систем [17].

Колебания эстрадиола в период менопаузального перехода могут приводить к развитию депрессии у женщин ввиду повышенной чувствительности и уязвимости к естественным изменениям уровня гормонов. О влиянии репродуктивного статуса на расстройства настроения свидетельствует тот факт, что ряд женщин наиболее подвержены развитию аффективных эпизодов в предменструальный, перинатальный, перименопаузальный периоды, в связи с чем можно говорить о формировании единого патогенетического континуума «репродуктивных

расстройств настроения» [44]. Так, роль эстрогенов в патогенезе депрессии в период перименопаузы подтвердилась в плацебо-контролируемом исследовании P.J.Schmidt и соавт. [42] с экспериментально индуцированным снижением уровня эстрадиола, в результате чего возникало значительное усиление депрессивных симптомов среди женщин с перименопаузальной депрессией в анамнезе, являвшихся респондерами на терапию эстрадиолом, из чего следует, что изменение гормонального профиля влияет на определенные группы женщин, уязвимых к данному фактору. Однако ранее E.W.Freeman и соавт. [22] в исследовании, проведенном среди женщин без депрессии в анамнезе, установили, что изменения уровня эстрадиола, а также возрастание уровней ФСГ и ЛГ и снижение ингибина В у женщин в период менопаузального перехода коррелировали с высокими показателями депрессии.

В свете важности вклада гормональных и психосоциальных факторов в развитие перименопаузальной депрессии, следует упомянуть, что гормональная среда менопаузального перехода, в особенности эстрадиол, может взаимодействовать с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) осью, связанной с усилением чувствительности к психологическому стрессу и уязвимостью к расстройствам настроения. Так, было показано, что между колебаниями уровня эстрадиола и присутствием в жизни крупных стрессовых событий существует взаимосвязь, а изменение уровня эстрадиола может быть предиктором расстройств настроения у женщин в период менопаузального перехода только в присутствии стрессовых факторов [26].

Имеется множество данных о взаимосвязи между депрессией и вазомоторными симптомами (ВМС), возникающими в период менопаузального перехода. Эту теорию подтверждает лонгитюдное 5-летнее исследование N.E.Avis и соавт. [7], по результатам которого начало менопаузы не было связано с риском развития депрессии, но по мере увеличения длительности перименопаузы риск развития депрессии также повышался, по-видимому, в связи с усилением симптомов менопаузы, а не менопаузой как таковой. Кроме того, не только вазомоторные, но и соматические симптомы менопаузы в целом могут способствовать развитию депрессии, а депрессия, напротив, способна коррелировать с климактерическими проявлениями [27, 50]. Например, в крупном исследовании, проведенном среди тайваньских женщин в пре-, пери- и постменопаузальном периоде, была установлена положительная корреляция между симптомами тревоги и депрессии и соматическими проявлениями менопаузы, такими как головная боль, головокружение, мышечные и суставные боли, парестезии, причем в перименопаузальном периоде эта симптоматика была наиболее выражена. Однако ВМС и сексуальная дисфункция были ассоциированы с депрессией лишь в премено-

паузальном и постменопаузальном периодах соответственно [58].

Помимо эстрадиола в репродуктивном цикле женщины немаловажное место занимает прогестерон, до наступления менопаузы вырабатываемый желтым телом. Снижение уровня прогестерона происходит в позднем перименопаузальном периоде, поскольку число ановуляторных циклов в этом периоде значительно возрастает и составляет 60–70% от всех циклов [27]. В швейцарском исследовании перименопаузы было установлено, что у женщин с более высоким уровнем прогестерона отмечалась тенденция к большей психосоциальной устойчивости. Дальнейший анализ подтвердил, что более высокий уровень прогестерона был ассоциирован со значительно большей удовлетворенностью жизнью, низкой подверженностью стрессу и меньшей выраженностью депрессивной симптоматики, причем независимо от того, наступила ли перименопауза или нет [51].

При этом прогестерон не рассматривается как самостоятельный предиктор депрессивных расстройств. Роль предиктора в некоторых работах отводится метаболиту прогестерона – нейростероиду аллопрегнанолону [26]. Известно, что аллопрегнанолон задействован в патогенезе других аффективных нарушений, связанных с репродуктивными событиями в жизни женщины (в частности, послеродовой депрессией) [34, 44]. Аллопрегнанолон (ALLO) – аллостерический модулятор ГАМК_A-рецепторов, связывающийся с хлорными каналами бензодиазепиновых рецепторов. Таким образом, ALLO способствует усилению ГАМК-ергической передачи, оказывая глубокое анксиолитическое и антидепрессивное воздействие. У женщин в период менопаузального перехода его концентрации наиболее высоки в лютеиновую фазу. В обсервационном исследовании 2017 года R.Slopien и соавт. [47] установили, что существует корреляция между уровнем аллопрегнанолона в сыворотке в период ранней постменопаузы и временем, прошедшим с момента прекращения менструаций, а также интенсивностью климактерических и депрессивных симптомов. Кроме того, существует взаимосвязь между уровнем аллопрегнанолона и определенными симптомами депрессии, такими как поверхностный сон, чувство вины, соматические симптомы. Авторы исследования приходят к выводу, что репродуктивное старение характеризуется снижением уровня аллопрегнанолона, что в свою очередь отражается на аффективной сфере. ГАМК_A-рецептор проявляет пластичность в ответ на изменение концентрации аллопрегнанолона. Если же пластичность этого рецептора реализуется недостаточно, ГАМК-ергическая активность либо ослабевает, либо становится избыточной, что может приводить к аффективным расстройствам. ГАМК_A-рецептор (GABA_AR) – связующее звено между гипоталамо-гипофизарно-адреналовой («стрессовой») и гипо-

таламо-гипофизарно-гонадной («репродуктивной») гормональными осями [44]. Нарушения ГАМК-ергической передачи провоцируют дисрегуляцию ГГА-оси, что является подтвержденным патогенетическим фактором развития большого депрессивного расстройства. Нарушения в ГГА-оси играют важную роль и в патогенезе репродуктивных расстройств настроения [26]. Психосоциальный стресс усиливает уязвимость к аффективным нарушениям в периоды репродуктивного перехода: нарушение регуляции ГГА-оси может как коррелировать с депрессивными симптомами, так и играть отдельную роль в развитии аффективных нарушений.

Таким образом, следует отметить, что роль этиопатогенетических факторов в развитии перименопаузальных расстройств настроения недостаточно изучена и противоречива, и, тем не менее, в механизмах развития депрессий при менопаузе наблюдаются общие с другими репродуктивными расстройствами настроения закономерности – как с предменструальным дисфорическим расстройством и перинатальными депрессиями, так и с собственно большим депрессивным расстройством. Стрессовые события нередко запускают патофизиологические реакции на уровне гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (т.н. «стрессовой») оси, гипоталамо-гипофизарно-гонадной («репродуктивной») оси и системах нейротрансмиттеров, что подтверждает необходимость комплексного биопсихосоциального подхода к выявлению факторов риска и терапии расстройств настроения перименопаузы.

Клинические особенности депрессий менопаузального перехода

В настоящее время не существует каких-либо общепринятых критериев диагностики депрессий перименопаузы: и в МКБ-10, и в DSM-5 данное расстройство рассматривается исключительно в рамках большой депрессии [44]. В МКБ-11 специфический код для перименопаузальной депрессии также отсутствует [56].

В большинстве исследований депрессий периода менопаузального перехода упоминаются клинические особенности, связанные с умеренной и тяжелой депрессией, однако субсиндромальная (малая) депрессия остается недостаточно изученной. При этом субклиническая депрессия, наряду с большим депрессивным расстройством, может служить причиной нетрудоспособности среди женщин среднего возраста [32]. Согласно DSM-5, малая депрессия определяется присутствием 2–4 симптомов классификации (против 5–9, требуемых для диагностики БДР) в течение 2 недель, одним из которых должно быть либо сниженное настроение, либо утрата интересов и удовольствия [6]. В ряде исследований сообщается о том, что симптоматика малой (субклинической) депрессии нарастает по мере менопаузального перехода [12, 13], в то время

как в постменопаузе количество симптомов уменьшается [23].

Период менопаузального перехода характеризуется разнообразными клиническими симптомами (вазомоторными, урогенитальными), которые в совокупности с гормональными изменениями, характерными для менопаузы, а также с аффективными расстройствами, вероятно, могут являться составными элементами единого патогенетического механизма в рамках специфического эндофенотипа [2]. Клиника депрессивных расстройств, ассоциированных с менопаузой, может отличаться от симптоматики депрессий в другие периоды жизни. Предполагается, что в клинической картине депрессий менопаузального перехода преобладает дисфория, описанная как сочетание грустного или подавленного настроения, раздражительности или брюзгливости, напряжения или беспокойства [25]. В научной литературе приводится характерный для перименопаузы феномен «on-off», проявляющийся в виде эпизодов печали или раздражительности, продолжающихся в течение нескольких минут или часов и прекращающихся спонтанно [57]. Результаты исследований разных лет подтверждают гипотезу о том, что перименопаузальные депрессии протекают иначе, чем депрессии репродуктивного периода. При этом уровень раздражительности и беспокойства оказывается выше [8], а выраженность ангедонии, напротив, ослабевает [39]. Тем не менее, в ходе поперечного исследования Z.Gibbs и соавт. [25] обнаружили, что уровень тревожности у женщин с депрессией в перименопаузальном периоде был ниже, чем до менопаузы, а в клинической картине у обследуемых преобладала враждебность, нарушения сна и утомляемость. При этом утомляемость проявлялась независимо от качества сна. Помимо собственно аффективной симптоматики в перименопаузальном периоде нередко жалобы на снижение когнитивных функций, таких как память и внимание [53].

Считается, что в постменопаузальном периоде по сравнению с периодом менопаузального перехода частота формирования депрессивных симптомов снижается. Помимо распространенности депрессии пери- и постменопаузы могут различаться симптоматикой, течением, а также особенностями ряда анамнестических факторов [30]. Например, у женщин в постменопаузальном периоде отмечается хроническое течение депрессии и большая продолжительность заболевания, а суицидальные мысли возникают чаще. Для депрессий перименопаузы более характерны ранние утренние пробуждения и присутствие фактора семейной отягощенности. В этом периоде депрессии могут проявляться как субклинически, так и в виде инволюционной меланхолии, при этом в структуре таких депрессий формируются стойкие ипохондрические образования, конверсионные проявления, вспышки дисфории в сочетании с тревогой о здоровье [5].

Частым явлением, сопровождающим симптомы депрессии и ВМС, а именно, приливы и ночную потливость, является инсомния. По отношению к аффективным расстройствам и ВМС инсомния может быть как первичной, так и симптоматической. Возникновение бессонницы бывает связано как с ночными приливами, так и с психосоциальными факторами и другими расстройствами сна – обструктивным апноэ или синдромом беспокойных ног [15]. Большинство жалоб (66–77%), связанных с нарушениями сна, относятся ко вторичной бессоннице.

Нарушения сна во время менопаузы включают в себя трудности с засыпанием, поддержанием сна, повышением частоты ночных пробуждений, низким качеством сна и отсутствием чувства восстановления. Качество сна ухудшается у женщин в постменопаузе с учетом увеличения его латентности (времени, необходимого на засыпание) и времени ночного бодрствования. Другие нарушения сна, в частности, обструктивное апноэ, усиливаются в пери- и постменопаузальном периоде, причем распространенность легкой и средней степени составляет 45,2%, а тяжелой – 10,1%. Распространенность и выраженность синдрома беспокойных ног возрастает после наступления менопаузы [46].

Несмотря на наличие сведений о первичных нарушениях сна у женщин в перименопаузальном периоде, общепринятым объяснением взаимосвязи между симптомами менопаузы, аффективными нару-

шениями и инсомнией остается теория «домино», согласно которой сон нарушается ввиду возникновения приливов или других симптомов, связанных с менопаузой. В результате развивается инсомния, которая впоследствии приводит к формированию депрессивных расстройств [19]. Тем не менее, вопрос о взаимовлиянии вазомоторных, аффективных и диссомнических явлений у женщин в пери- и постменопаузе остается неразрешенным.

Заключение

Несмотря на существенную роль нейроэндокринных изменений в формировании депрессий менопаузального перехода, взаимодействие между вазомоторными симптомами и аффективными нарушениями, а также сопровождающими их расстройствами сна требует дальнейшего изучения. Необходимо определить степень и характер взаимосвязи между различными вазомоторными симптомами, параметрами нарушений сна и выраженностью депрессивных расстройств на разных этапах менопаузального перехода и постменопаузы. Исследование соотношений этих факторов будет способствовать не только выявлению патофизиологических и клинических особенностей пери- и постменопаузальных депрессий, но и дальнейшей разработке терапевтических методов с учетом как характера депрессивных и нейроэндокринных нарушений, так и репродуктивного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. СПб.: Питер, 2003. 298 с.
2. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода // Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал им. П.Б.Ганнушкина). 2016. Т. 18, № 6. С. 30–36.
3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 112 с.
4. Менопауза. Доклад научной группы ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1984. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41526/4/WHO_TRS_670_rus.pdf.
5. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 640 с.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
7. Avis N.E., Brambilla D., McKinlay S.M., Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts women's health study // *Ann. Epidemiol.* 1994. Vol. 4, N 3. P. 214–220.
8. Bromberger J.T., Assman S.F., Avis N.E. et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 158. P. 347–356.
9. Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression During and After the Perimenopause // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 45, N 4, P. 663–678.
10. Bromberger J.T., Harlow S., Avis N. et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Am. J. Public Health.* 2004. Vol. 94. P. 1378–1385.
11. Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y.F. et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. P. 1879–1888.
12. Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L. et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the study of women's health across the nation (SWAN) // *J. Affect. Disord.* 2007. Vol. 103. P. 267–272.
13. Bromberger J.T., Schott L.L., Kravitz H.M. et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. Vol. 67. P. 598–607.
14. Bromberger J.T., Schott L., Kravitz H.M., Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? // *Psychol. Med.* 2015. Vol. 45. P. 1653–1664.
15. Caretto M., Giannini A., Simoncini T. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women // *Maturitas.* 2019. Vol. 128. P. 1–3.
16. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F. et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63, N 4. P. 385–390.
17. Deecher D., Andree T.H., Sloan D., Schechter L.E. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes // *Psychoneuroendocrinology.* 2008. Vol. 33, N 1. P. 3–17.
18. De Kruijff M., Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the perimenopause: A meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 206. P. 174–180.
19. Eichling P.S., Sahni J. Menopause Related Sleep Disorders // *J. Clin. Sleep Med.* 2005. Vol. 1, N 3. P. 291–300.
20. Freeman E.W., Sammel M.D., Boorman D.W., Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause // *JAMA Psychiatry.* 2014. Vol. 71, N 1. P. 36–43.
21. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Symptoms in the menopausal transition: Hormone and behavioral correlates // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111, N 1. P. 127–136.
22. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63. P. 375–382.

23. Freeman E.W., Sammel M.D., Liu L. et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 62–70.
24. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. Factors Associated with Depression During the Perimenopausal Transition // *Women's Health Issues*. 2013. Vol. 23, N 5. P. e301–e307.
25. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. The unique symptom profile of perimenopausal depression // *Clinical Psychologist*. 2015. Vol. 19, N 2. P. 76–84.
26. Gordon J.L., Girdler S.S., Meltzer-Brody S.E. et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model // *Am. J. Psychiatry*. 2015. Vol. 172. P. 227–236.
27. Hale G.E., Robertson D.M., Burger H.G. The perimenopausal woman: endocrinology and management // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 142. P. 121–131.
28. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 4. P. 1159–1168.
29. Hickey M., Schoenaker D.A., Joffe H., Mishra G.D. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study // *Menopause*. 2016. Vol. 23, N 12. P. 1287–1293.
30. Kornstein S.G., Young E.A., Harvey A.T. et al. The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women // *Menopause*. 2010. Vol. 17. P. 828–839.
31. Li R.X., Ma M., Xiao X.R. et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 32. P. e4466.
32. Llana P., Garcia-Portilla M.P., Llana-Suárez D. et al. Depressive disorders and the menopause transition // *Maturitas*. 2012. Vol. 71. P. 120–130.
33. Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A. et al. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72, N 11. P. 1563–1569.
34. Maguire J. Neuroactive Steroids and GABAergic Involvement in the Neuroendocrine Dysfunction Associated With Major Depressive Disorder and Postpartum Depression // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. Vol. 13. Article 83.
35. Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H., Bromberger J.T., Freeman E.W., Athappilly G., Bobo W.V., Rubin L.H., Koleva H.K., Cohen L.S., Soares C.N. and on behalf of the Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers // *J. Womens Health*. 2019. Vol. 28, N 2. P. 117–134.
36. Marsh W.K., Ketter T.A., Rasgon N.L. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: age and gender comparison // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43, N 8. P. 798–802.
37. Marsh W.K., Ketter T.A., Crawford S.L. et al. Progression of female reproductive stages associated with bipolar illness exacerbation // *Bipolar Dis.* 2012. Vol. 14, N 5. P. 515–526.
38. Morrison M.F., Freeman E.W., Lin H., Sammel M.D. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal transition: results from the PENN Ovarian Aging Study // *Arch. Womens Ment. Health*. 2011. Vol. 14. P. 375–382.
39. Ozturk O., Eraslan D., Mete H.E., Ozsener S. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression // *Maturitas*. 2006. Vol. 55, N 2. P. 180–186.
40. Rekkas P.V., Wilson A.A., Lee V.W. et al. Greater monoamine oxidase a binding in perimenopausal age as measured with carbon 11-labeled harmine positron emission tomography // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, N 8. P. 873–879.
41. Schiller C.E., Johnson S.L., Abate A.C. et al. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior // *Compr. Physiol.* 2016. Vol. 6, N 3. P. 1135–1160.
42. Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E. et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. 2015. Vol. 72. P. 714–726.
43. Schmidt P.J., Murphy J., Haq N. et al. Stressful life events, personal losses, and perimenopause-related depression // *Arch. Womens Ment. Health*. 2004. Vol. 7, N 1. P. 19–26.
44. Schweizer-Schubert S., Gordon J.L., Eisenlohr-Moul T.A. et al. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABAA Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021. Vol. 7. P. e479646.
45. Shea A.K., Frey B.N., Gervais N. et al. Depression in midlife women attending a menopause clinic is associated with a history of childhood maltreatment // *Climacteric*. 2021. Vol. 5. P. 1–5.
46. Silvestri R., Aricò I., Bonanni E. et al. Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders // *Maturitas*. 2019. Vol. 129. P. 30–39.
47. Slopian R., Pluchino N., Warenik-Szymankiewicz A. et al. Correlation between allopregnanolone levels and depressive symptoms during late menopausal transition and early postmenopause // *Gynecol. Endocrinol.* 2018. Vol. 34, N 2. P. 144–147.
48. Smith D.J., Kyle S., Forty L. et al. Differences in depressive symptom profile between males and females // *J. Affect. Dis.* 2008. Vol. 108. P. 279–284.
49. Soules M.R., Sherman S., Parrott E. et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001 // *Menopause*. 2001. Vol. 8, N 6. P. 402–407.
50. Strauss J.R. The reciprocal relationship between menopausal symptoms and depressive symptoms: A 9-year longitudinal study of American women in midlife // *Maturitas*. 2011. Vol. 70. P. 302–306.
51. Süss H., Willi J., Grub J., Ehlert U. Estradiol and progesterone as resilience markers? – Findings from the Swiss Perimenopause Study // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. Vol. 127. P. 105–177.
52. Willi J., Ehlert U. Assessment of perimenopausal depression: A review // *J. Affect. Dis.* 2019. Vol. 249. P. 216–222.
53. Willi J., Ehlert U. Symptoms assessed in studies on perimenopausal depression: A narrative review // *Sex. Rep. Health*. 2020. Vol. 26. P. 100559.
54. Willi J., Süss H., Grub J., Ehlert U. Biopsychosocial predictors of depressive symptoms in the perimenopause-findings from the Swiss Perimenopause Study // *Menopause*. 2021. Vol. 28, N 3. P. 247–254.
55. Woods N.F., Smith-DiJulio K., Percival D.B. et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study // *Menopause*. 2008. Vol. 15. P. 223–232.
56. World Health Organization. ICD–11 for mortality and morbidity statistics (ICD–11 MMS). 2021 version. URL: <https://icd.who.int/browse11/m/en>
57. Worsley R., Davis S.R., Gavrilidis E. et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause // *Maturitas*. 2012. Vol. 73, N 2. P. 127–133.
58. Yen J.-Y., Yang M.-S., Wang M.-H. et al. The associations between menopausal syndrome and depression during pre-, peri-, and postmenopausal period among Taiwanese female aborigines // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 63. P. 678–684.
59. Zhang C., Zhao M., Li Z., Song Y. Follicle-Stimulating Hormone Positively Associates with Metabolic Factors in Perimenopausal Women // *Int. J. Endocrinol.* 2020. Vol. 2020:7024321.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ДЕПРЕССИЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЫ. ЧАСТЬ 1

А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец

Менопаузальный переход является периодом повышенной уязвимости женщин к возникновению и рецидиву аффективных расстройств. В обзоре рассматриваются депрессии, протекающие у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы. Основываясь на данных научной литературы последних трех десятилетий, авторы приводят сведения о распространенности расстройств настроения среди женщин в перименопаузальном периоде, возможных факторах риска, патогенетических механизмах и клинических особенностях депрессий, связанных с менопаузой.

Обсуждаются различные методы терапии депрессий пери- и постменопаузы, а также их влияние на вазомоторные симптомы и нарушения сна. Особое внимание уделяется изменениям в мелатонинергической системе как важному фактору формирования депрессий менопаузального перехода и возможностям их психофармакотерапевтической коррекции.

Ключевые слова: менопауза, аффективные расстройства, нейроэндокринные дисфункции, антидепрессанты, гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

CURRENT UNDERSTANDING OF CLINICAL, PSYCHOPATHOLOGICAL AND NEUROENDOCRINE FEATURES OF DEPRESSION DURING MENOPAUSAL TRANSITION AND EARLY POSTMENOPAUSE. PART 1

A.A. Akhmedova, L.N. Gorobets

The menopausal transition is a period of increased vulnerability of women to the onset and recurrence of affective disorders. The review examines the depression that occurs in women during the menopausal transition and postmenopause. Based on the scientific literature data of the last three decades, the authors provide information on the prevalence of mood disorders among women in the perimenopausal period, possible risk factors, pathogenetic mechanisms and clinical features of depression associated with menopause. Various methods of therapy for peri- and

postmenopausal depression are discussed, as well as their effect on vasomotor symptoms and sleep disturbances. Special attention is paid to changes in the melatonergic system as an important factor in the formation of depressions of the menopausal transition and the possibilities of their psychopharmacotherapeutic correction.

Key words: menopause, affective disorders, neuroendocrine dysfunctions, antidepressants, hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Ахмедова Айна Арифовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: akhmedova.ayna@yandex.ru
Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: gorobetsln@mail.ru