

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН
НА ФОНЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА**Александра Георгиевна Мамонтова ¹, Елена Николаевна Усольцева ²,
Андрей Горгоньевич Соловьев ³¹ ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск, Россия² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия³ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск,
Россия¹ Alexandramamontova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8420-5585>² Elena-usoltseva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>³ ASoloviev1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>**Аннотация**

Введение. Климактерический синдром (КС) значительно снижает качество жизни (КЖ) женщин в периоде перименопаузы и постменопаузы. Наряду с дефицитом половых стероидов при КС наблюдается изменение синтеза гормона эпифиза мелатонина (МТ), что приводит к формированию синдрома перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ) (Патент 2019118500/14(035525) от 16.05.2020). **Цель работы** — оценка клинической эффективности и динамики уровня КЖ женщин на фоне персонифицированной терапии КС в сочетании с СПДМ. **Материалы и методы.** В исследование включены 163 женщины. Группы 1, 2, 3 и 4 составили пациентки с КС и СПДМ, контрольную группу 5 — женщины с нормальным течением климактерического периода и отсутствием клинических проявлений дефицита МТ. После сбора анамнеза, определения степени тяжести КС с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) (Н. Kurpermanetal. 1959 г., в модификации Е.В. Уваровой 1983 г.) оценивали КЖ по данным общего опросника SF-36 и специального опросника женского здоровья (WHQ). Наличие дефицита МТ определяли с помощью теста-опросника на дефицит МТ и показателей шкал WHQ. Согласно разработанному нами «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» пациентки группы 1 получали монотерапию МТ, группы 2 — синтетический гинестеин, группы 3 — менопаузальную гормональную терапию в сочетании с МТ и группы 4 — синтетический гинестеин с МТ на протяжении 5-6 месяцев. Статистическую обработку данных осуществляли с применением программы SPSSv13.0. В начальной точке исследования определяли критерий χ^2 и при динамическом наблюдении использовали тест Вилкоксона. **Результаты.** У пациенток групп 1, 2, 3 и 4 наблюдалось купирование как клинических проявлений КС и СПДМ, так и повышение физического и психологического компонентов КЖ по данным общего опросника SF-36 и подавляющему большинству шкал специального опросника WHQ. **Обсуждение.** Нами была выдвинута гипотеза, что отсутствие полной эффективности терапии КС у женщин в перименопаузе связано с отсутствием дифференцированного подхода, в основе которого лежит активное выявление СПДМ. В процессе проведения исследования было доказано, что индивидуальный подбор терапии КС с учетом наличия дефицита синтеза МТ, позволяет добиться 100% положительного результата лечения у женщин всех четырех групп. **Заключение.** На фоне персонифицированной терапии КС в сочетании с СПДМ у женщин установлено купирование не только КС, но и повышение уровня КЖ.

Ключевые слова: климактерический синдром, качество жизни, женщины, мелатонин, фитоэстрогены, менопаузальная гормональная терапия, качество жизни, синдром перименопаузального дефицита мелатонина.

Для цитирования: Мамонтова, А. Г. Динамика показателей качества жизни женщин на фоне персонифицированной терапии климактерического синдрома в сочетании с синдромом перименопаузального дефицита мелатонина / А. Г. Мамонтова, Е. Н. Усольцева, А. Г. Соловьев // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 13-22. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-13-22>.

@ Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г.

THE DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN WOMEN AGAINST THE BACKGROUND OF PERSONALIZED THERAPY OF MENOPAUSAL SYNDROME COMBINED WITH PERIMENOPAUSAL MELATONIN DEFICIENCY SYNDROME

Aleksandra G. Mamontova¹, Elena N. Usoltseva², Andrej G. Soloviev³

¹ Regional Clinical Hospital No 3, Chelyabinsk, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

¹ Alexandramamontova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8420-5585>

² Elena-usoltseva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>

³ ASoloviev1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>

Abstract

Introduction. Climacteric syndrome (CS) significantly reduces the quality of life (QOL) of peri- and postmenopausal women. Along with sex steroid deficiency in KS, there is a change in the synthesis of the epiphysis hormone melatonin (MT), which leads to the formation of perimenopausal melatonin deficiency syndrome (SPDM) (Patent 2019118500/14(035525) of 16.05.2020). **The aim of the work** was to evaluate clinical efficacy and QOL dynamics in women against the background of personalized treatment of CS in combination with SPDM. **Methods and Materials.** The study included 163 women. Groups 1, 2, 3 and 4 consisted of patients with CF and SPDM, control group 5 consisted of women with a normal course of the menopausal period and the absence of clinical manifestations of MT deficiency. After collecting medical history, determining the degree of CS severity with the help of the modified menopausal index (MMI) (H. Kupperman et al. 1959, modified by E.V. Uvarova 1983), CS was assessed by the SF-36 general questionnaire and special women's health questionnaire (WHQ). The presence of MT deficiency was determined by the MT deficiency test-questionnaire and the WHQ scales. According to the «Stratification Algorithm for Women in the Menopausal Transition and Postmenopause with CS in Combination with SPDM for Selecting Differentiated Therapy» that we developed, Group 1 patients received MT monotherapy, Group 2 — synthetic gynestein, Group 3 — menopausal hormone therapy in combination with MT, and Group 4 — synthetic gynestein with MT for 5-6 months. The data were statistically processed using SPSSv13.0 software. The χ^2 criterion was determined at baseline and the Wilcoxon test was used for dynamic follow-up. **Results.** Patients in groups 1, 2, 3, and 4 experienced relief of both the clinical manifestations of CS and SPDM and an increase in the physical and psychological components of QOL according to the SF-36 general questionnaire and the vast majority of the scales of the special WHQ questionnaire. **Discussion.** We hypothesized that the lack of complete efficacy of CS therapy in peri- and postmenopausal women is associated with the absence of a differentiated approach based on the active detection of SPDM. In the course of the study, it was proved that individual selection of CS therapy taking into account the presence of MT synthesis deficiency allows to achieve a 100% positive result of treatment in women of all four groups. **Conclusions.** Against the background of personalized treatment of CS in combination with SPDM in women, not only CS has been stopped, but also the level of QOL has been increased.

Keywords: menopausal syndrome, quality of life, women, melatonin, phytoestrogens, menopausal hormone therapy, quality of life, perimenopausal melatonin deficiency syndrome.

For citation:

Mamontova, A. G. The dynamics of quality of life indicators in women against the background of personalized therapy of menopausal syndrome combined with perimenopausal melatonin deficiency syndrome / A. G. Mamontova, E. N. Usoltseva, A. G. Soloviev // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 13-22. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-13-22>.

ВВЕДЕНИЕ

Старение является основным фактором риска снижения качества жизни (КЖ) [1]. Установлено, что КЖ пожилых людей с коморбидной соматической патологией ниже, чем у здоровых [2, 3]. В свою очередь климактерический синдром (КС) значительно снижает КЖ женщин в периоде перименопаузы. Наличие отрицательной корреляционной связи между степенью выраженности КС и уровнем КЖ установлено многими авторами [4, 5, 6, 7]. Nirmale Rathnayake et al. обнаружили, что наибольшее влияние на КЖ имеют такие проявления КС как раздражительность, физическое и психическое истощение, в то время, как приливы и урогенитальная дисфункция находятся на втором плане [4]. Вторым фактором, значительно влияющим на КЖ, является нарушение сна. Наряду с дефицитом половых стероидов при старении

наблюдается изменение синтеза гормона эпифиза мелатонина (МТ), причем снижение секреции этого гормона определяет время наступления менопаузы [8, 9]. Механизм возникновения нарушения сна во время менопаузы изучен недостаточно. Во многих исследованиях была показана взаимосвязь между вазомоторными симптомами и нарушениями сна [10, 11]. Ранее считали, что нарушение сна является симптомом КС. Однако на практике эта взаимосвязь оказалась не такой простой. Во-первых, было доказано, что ночные пробуждения у женщин в постменопаузе не всегда связаны с приливами [12]. Во-вторых, вазомоторные симптомы не всегда сочетаются с ночными пробуждениями [12]. Необходимо подчеркнуть, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

не всегда эффективна при наличии инсомнии у женщин с КС [13, 14, 15]. Кроме того, установлено, что при целенаправленной терапии расстройств сна у женщин в постменопаузе наблюдалось улучшение течения КС [16]. На основании проведенного нами ранее исследования было выявлено новое донозологическое состояние у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, — синдром перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ) [17], который является симптомокомплексом, связанным с нарушением синтеза гормона эпифиза МТ и клинически характеризующийся доминированием жалоб на нарушение сна, болевых ощущений в теле, депрессии, тревоги/страхов и соматических симптомов (усталость, головокружение, тошнота, боль в спине, руках/ногах, покалывание в кистях рук/ступнях) [18].

Действительно, по последним данным, вазомоторные симптомы и нарушение сна — это наиболее частые жалобы, которые предъявляют женщины в перименопаузе [13]. Кроме того, КС и СПДМ являются коморбидными состояниями, которые существенно нарушают состояние здоровья женщин и их КЖ. Разработанный нами «Алгоритм стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» основывается на индивидуальном назначении не только МГТ, но и препаратов МТ, фитоэстрогенов (ФЭ), в том числе комбинированных схем лечения [19]. Однако влияние предложенного алгоритма на динамику КЖ таких пациенток остается открытым вопросом.

Целью данного исследования было оценить динамику параметров КЖ на фоне персонифицированной терапии КС в сочетании с СПДМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 163 женщины. Критерии включения: пациентки в периоде жизни -1 (ранний менопаузальный переход), -2 (поздний менопаузальный переход); +1a, +1b, +1c, +2 (период постменопаузы) [20], имеющие КС любой степени в сочетании с СПДМ, а также женщины в периоде жизни -1, -2, +1a, +1b, +1c, +2 с физиологически протекающей менопаузой. Все пациентки заполнили информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: возраст старше 65 лет, наличие соматических заболеваний в стадии обострения, прием на момент начала исследования МГТ или какого-либо препарата другой группы, направленного на лечение КС, наличие противопоказаний к назначению МГТ, ФЭ и препаратов МТ, пациентки, которые на момент обращения принимали 5 и более различных лекарственных препаратов, отказ женщины от участия в исследовании.

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное когортное наблюдательное лонгитюдное исследование. Методология базировалась на принципах доказательной медицины, работа выполнена в соответствии с требованиями международных и российских законодательных актов, регулирующих юридические и этические аспекты медико-биологических исследований у человека.

В группы 1, 2, 3 и 4 включены пациентки, которые предъявляли жалобы на наличие КС в сочетании с СПДМ. В контрольную группу 5 вошли женщины с физиологически протекающей пост-

менопаузой и отсутствием клинических проявлений снижения синтеза МТ.

Пациентки, обратившиеся на прием по проблемам климактерия, были разделены на группы, согласно разработанному нами «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» [19], по которому на первом этапе необходимо определить наличие у пациентки с КС признаков СПДМ на основании результатов теста-опросника на дефицит МТ и жалоб на нарушение сна, депрессию, тревоги/страхи и неприятные соматические ощущения по данным WHQ. На втором этапе определяется степень тяжести КС, используя 10-балльную визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) приливов и гипергидроза, где результаты до 5 баллов являются невыраженными проявлениями КС, а более 5 баллов — выраженными [21]. На третьем этапе проводится назначение персонифицированной терапии с учетом противопоказаний к назначению препаратов МТ, ФЭ и МГТ. При значениях ВАШ приливов и гипергидроза до 5 баллов применяется терапия КС в сочетании с СПДМ препаратами МТ, ФЭ или назначается их сочетание. У пациенток с значениями ВАШ приливов и гипергидроза 5 и более баллов обосновано назначение МГТ в сочетании с МТ. При наличии противопоказаний к МГТ или отказе женщины от МГТ, назначается комбинированная терапия ФЭ и МТ. Если у пациенток имеются противопоказания к ФЭ, то применяется монотерапия МТ, а при наличии противопоказаний к МТ целесообразно сделать выбор в пользу ФЭ.

Проведено когортное проспективное лонгитюдное исследование групп методом сплошной выборки. Условия исследования были максимально сопоставимы с ежедневной работой врача-гинеколога на амбулаторном приеме.

Учитывая наличие СПДМ, который характерен как для женщин с КС в периоде менопаузального перехода, так и в постменопаузе, в исследование вошли пациентки в периодах жизни -1, -2, +1a, +1b, +1c, +2.

Согласно «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» [19] в группу 1 (n=43) были включены женщины с КС и СПДМ, которые имели противопоказания к назначению ФЭ и МГТ (по ВАШ 5(4;8) баллов). Этим пациенткам назначена монотерапия МТ по 3 мг за 30 мин. до сна на протяжении 5-6 месяцев. В группу 2 (n=41) включены пациентки с КС и СПДМ при наличии противопоказаний к назначению МТ (по ВАШ 4,5 (3,0; 6,8) баллов). Данным пациенткам назначен ФЭ — синтетический гинестеин по 30 мг 2 раза в день в течение 5-6 месяцев. Группа 3 (n=24) состояла из женщин с КС в сочетании с СПДМ, которые получали комбинированную терапию — препараты МГТ и МТ не менее 5-6 месяцев (по ВАШ 6(3,3;7,0)). В группу 4 (n=25) включены женщины с КС и СПДМ, которые получали комбинированную терапию — синтетический гинестеин и МТ в течение 5-6 месяцев (по ВАШ 4 (3; 6) баллов). Контрольная группа 5, включающая женщин с физиологически протекающей постменопаузой (n=30), находилась под динамическим наблюдением врача. По данным ВАШ, приливов и гипергидроза в начальной точке исследования не было выявлено статистически значимых различий между группами (p=0,31), однако результаты шкалы ВАШ имели определяю-

щее значение для стратификации пациенток при назначении дифференцированной терапии КС в сочетании с СПДМ, что является одним из важных этапов разработанного нами «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» [19].

У всех пациенток проводили сбор анамнеза. Для оценки динамики симптомов КС на фоне персонализированной терапии определяли значение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) (Н. Kupperman et al. 1959 г, в модификации Е.В. Уваровой 1983 г.). При этом показатели 12-34 балла соответствовали легкой степени КС, 35-58 баллов — средней, более 58 баллов — тяжелой КС [22]. Для выявления дефицита МТ использовали метод анкетирования, применяли тест-опросник на дефицит МТ (ТОДМ) [23], при этом показатели от 0 до 4 баллов соответствовали норме, результат от 5 до 9 баллов свидетельствовал о том, что уровень МТ начинал снижаться, а от 10 до 14 баллов регистрировался явный дефицит МТ.

Для оценки параметров КЖ применяли общий опросник SF-36 (36-Item Short Form Health Survey questionnaire) [24, 25]. Русская версия SF-36 валидирована Межнациональным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга [25]. SF-36 состоит из 36 вопросов, 35 из них объединены в 8 шкал [24, 25, 26]. Шкала физического функционирования (ФФ) оценивает физическую активность, показывает объем физической нагрузки, который не ограничивает состояние здоровья [16], ролевое физическое функционирование (РФФ) отражает степень, в которой здоровье человека ограничивает выполнение повседневной деятельности. Шкала боли (Б) отражает уровень соматических болевых ощущений, общее состояние здоровья (ОЗ) оценивает состояние здоровья в настоящий момент. Шкала жизнеспособности (Ж) показывает, насколько пациент чувствует себя полным сил и энергии. Шкала социального функционирования (СФ) оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности. Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) отражает степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Психологическое здоровье (ПЗ) оценивает общий показатель положительных эмоций [25].

Общее количество баллов опросника вычисляется путем суммирования баллов по всем шкалам SF-36 [26]. Минимальное количество баллов 0, максимальное — 100, при этом чем больше количество баллов, тем выше КЖ респондента [25, 26].

Для оценки особенностей КЖ женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе пациентки заполняли специальный опросник WHQ (Women's Health Questionnaire) (автор — dr. Myra Hunter, Department of Psychology Adamson Centre, ST Thomas Hospital, Lambeth Palace Road, London, UK) [27, 28]. Опросник состоит из 37 вопросов, которые объединяются в 9 шкал [27, 28, 29]: «депрессия» (Д), «физические/соматические симптомы» (ССМ), «память» (П), «вазомоторные симптомы» (ВСМ), «тревожность/страх» (ТС), «сексуальные нарушения» (СН), «проблемы со сном» (С), «менструальные симптомы», «привлекательность» (П). Каждая шкала имеет размерность от 0 до 1 балла, чем ближе значение к 0, тем лучше КЖ респондента. Оценка ответов на вопросы проводится по четырехбалльной системе [29]. Шкала «менструальные симптомы» нами не анализировалась вви-

ду того, что часть пациенток имела длительную аменорею [29].

Динамика параметров КЖ пациенток при применении «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» была оценена в четырех группах в нескольких точках исследования (Т0 — до лечения, Т1 — через 1, Т2-3 — через 2-3 месяца и Т5-6 — через 5-6 месяцев наблюдения).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSSv.13.0. Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение и стандартное отклонение — М (SD), а для отличных от нормального применяли медиану и интерквартильный размах от 25 до 75 перцентиля — Me (LQ; UQ).

По критерию Вилкоксона в динамике оценивались изменения ММИ и показателей каждой шкалы опросников КЖ. Поперечное сравнение групп проводилось с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе был проведен сравнительный анализ между всеми группами до старта терапии. Средний возраст пациенток М(SD) не имел статистически значимых отличий и в группе 1 составил 53,2(6,9) года, в группе 2—52,8 (6,2) года, в группе 3—51,7 (4,5) лет, в группе 4—53,9 (4,6) лет и в группе 5—52,2 (5,3) года ($\chi^2=0,04$ $p1-5=0,85$).

У пациенток групп 1-4 значения ММИ соответствовали легкой степени КС: в группе 1 — 26(20;32) баллов, в группе 2 — 22(15,5;28,0), в группе 3 — 26,5(22,0;32,7) баллов, а в группе 4 — 21(6;9) балл. У пациенток группы 5 — ММИ был в норме и составил 7,5(6;9) баллов ($p=0,01$).

Статистически значимые различия были получены при сравнении первоначальных значений ТОДМ. В группе 1 медиана — 8 (6; 10) баллов, в группе 3-8 (7; 11), в группе 4-7 (5; 8) и в группе 2-6 (4; 8) баллов, что свидетельствовало о снижении секреции МТ у пациенток. В группе 5 данный показатель был ниже и составил 4,5 (3; 5,8) балла ($p=0,001$).

Таким образом, статистически значимые различия групп 1-4 в сравнении с контрольной группой 5 в начальной точке исследования наблюдались по показателям ММИ, по результатам теста-опросника на дефицит МТ.

По данным общего опросника SF-36 в Т0 высокие показатели шкалы РЭФ установлены в группе 4 100 (67;100) баллов и группе 5 — 100 (33;100) баллов. В группе 1 — 67 (8,3;92) баллов и группе 2 — 67 (33;100) баллов, что было меньше, чем в группе 4 и 5, но соответствовали высокому уровню КЖ. В группе 3 показатель РЭФ был низким — 33 (8;67) балла ($p=0,02$).

Статистически значимых различий между группами по остальным шкалам не выявлено.

При анализе уровня КЖ по данным опросника WHQ в Т0 по шкале Д были выявлены статистически значимые различия между группами, при этом наиболее низкое КЖ по данной шкале наблюдалось в группе 1 и группе 3 ($p=0,04$), при этом медиана составила 0,43 (0,29;0,57) балла в обеих группах. Остальные группы были сопоставимы по данному показателю, где его медиана составила 0,29 балла. По шкале ТС группы также отличались, при этом в группе 1 и 3 показатель был низким — 0,50 (0,25-0,75), а в группах 2, 4, 5 регистрировался достаточно высокий уровень — до 0,25 ($p=0,02$).

Проблемы со сном имелись в группах 1, 2, 3, 4, во всех группах медиана соответствовала 0,67, а в контрольной группе шкала С была в норме, медиана составила 0,33 балла ($p=0,05$). По данным остальных шкал опросника WHQ статистически значимых различий не обнаружено (табл. 2).

Таким образом, статистически значимые различия групп 1-4 по сравнению с контрольной группой наблюдались по шкале сна(С), что является одним из диагностических критериев СПДМ у пациенток с КС.

На втором этапе исследования была оценена эффективность лечения с позиций динамики клинических симптомов и параметров КЖ.

Модифицированный менопаузальный индекс

На фоне лечения было зарегистрировано снижение значений ММИ во всех группах. В группе 1 наблюдалось снижение ММИ с 26 (20;32) до 18 (11;29) баллов через 1 месяц лечения ($p_{0-1} \leq 0,001$), через 2–3 месяца терапии выраженность КС продолжала снижаться до 13 (10;22) баллов ($p_{0-2,3} = 0,001$), а через 5–6 месяцев лечения было отмечено незначительное увеличение ММИ в динамике по сравнению с точками Т1 и Т2–3, данный показатель составил 17 (11;2;34) баллов ($p_{0-4,6} = 0,07$), что было ниже показателя в начальной точке исследования. В группе 2 также наблюдалось снижение баллов ММИ уже через 1 месяц терапии с 22 (15;28) баллов в точке Т0 до 17,5 (11;5;19,5) в точке Т1 ($p_{0-1} = 0,12$). Данный показатель продолжил снижаться через 2-3 месяца терапии и составил 11 (6;3;15,8) баллов ($p_{0-2,3} \leq 0,001$), а через 5–6 месяцев лечения достиг нормы 5,5 (3;8;12,5) баллов ($p_{0-4,6} = 0,002$). В группе 3 через 1 месяц лечения ММИ снизился с 26,5 (22;32,7) баллов до 18 (10;22), что являлось статистически значимым ($p_{0-1} = 0,03$). Положительная динамика сохранялась через 2-3 месяца лечения, где ММИ составил 11,5 (4;3;16,5) баллов ($p_{0-2,3} = 0,002$), а через 5-6 месяцев лечения данный показатель достиг нормальных значений и составил 7 (4;5;17,5) баллов ($p_{0-4,6} = 0,04$). В группе 4 редукция баллов ММИ произошла также через 1 месяц терапии с 21 (15;27,5) до 15 (10;5;18) баллов ($p_{0-1} = 0,001$). Степень тяжести КС продолжала снижаться, достигнув через 2–3 месяца терапии 13 (6;22) баллов ($p_{0-2,3} = 0,003$) и сохранилась практически на том же уровне через 4–6 месяцев лечения — 13 (6;21) баллов ($p_{0-4,6} = 0,04$).

Опросник SF-36

При анализе уровня КЖ согласно опроснику SF-36 у пациенток группы 1 статистически значимые изменения наступили уже через 1 месяц терапии (табл. 4), при этом положительные изменения наблюдались по всем шкалам. Через 2–3 месяца лечения положительные изменения так же сохранялись по всем шкалам опросника SF-36. Через 5–6 месяцев КЖ стало выше, чем в исходной точке, но статистически значимых различий не было обнаружено, что связано с небольшим количеством наблюдений в финальной точке.

При анализе показателей КЖ у пациенток группы 2 уже через 1 месяц от начала лечения было зарегистрировано улучшение КЖ по следующим шкалам: ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, СФ, РЭФ. Через 2-3 месяца терапии статистически значимое улучшение КЖ пациенток было зарегистрировано по всем шкалам SF-36. Наиболее высокий уровень КЖ был зарегистрирован к 5–6 месяцам терапии по всем шкалам.

При анализе динамики КЖ у пациенток груп-

пы 3 были получены следующие данные. Статистически значимое улучшение КЖ было отмечено только к 2-3 месяцам терапии по всем шкалам опросника. К 5-6 месяцам лечения КЖ было лучше, чем в исходной точке, но статистически значимых различий не было выявлено. Отсутствие статистически значимых изменений в Т1 и Т5-6, возможно, связано с малым количеством наблюдений.

При анализе динамики показателей КЖ группы 4 не было выявлено статистически значимых изменений через 1 месяц терапии, но через 2–3 месяцам лечения было зарегистрировано статистически значимое улучшение КЖ по таким шкалам как ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ. Через 5-6 месяцев лечения КЖ пациенток имело тенденцию к улучшению.

Опросник WHQ

В группе 1 через 1 месяц терапии наблюдалось улучшение КЖ по шкале ТС, а к 2–3 месяцам — статистически значимое улучшение КЖ по ряду шкал: Д, СС, ТС и С (табл. 5). В группе 2 через 1 месяц не зарегистрировано улучшение КЖ. Через 2–3 месяца лечения положительный статистически значимый эффект от лечения был установлен по таким шкалам как: Д, СС, ТС. Положительное, но статистически незначимое влияние было зарегистрировано по шкалам ВС и П. К 5-6 мес. терапии значительно улучшилось КЖ по шкале ВС. По шкале П наблюдалось улучшение КЖ, но статистически незначимое.

В группе 3 выявлены тенденции повышения уровня КЖ на фоне терапии через 1 месяц лечения, а через 2-3 месяца было зарегистрировано улучшение показателей по шкале ВС, СС и ТС. К 5-6 месяцам лечения значительно улучшились параметры КЖ по шкале ТС.

В группе 4 улучшение КЖ было зарегистрировано через 2-3 месяца лечения, при этом наиболее значимо уровень КЖ увеличился по таким шкалам как СС, ПВ и ВС.

При сравнении групп между собой по данным опросника SF-36 в точках Т1, Т2–3 и Т5–6 на фоне лечения не было выявлено статистически значимых различий (по критерию χ^2).

При сравнении групп между собой по данным опросника WHQ в точках Т1, Т2–3 и Т5–6 на фоне лечения были получены следующие данные. В Т1 статистически значимо группы отличались по шкале Д ($p=0,05$), в точке Т2-3 статистически значимых различий по данной шкале не было выявлено, однако, через 5-6 месяцев терапии группы опять стали значимо различаться между собой ($p=0,05$). Также через 1 месяц терапии группы статистически значимо различались по шкале П ($p=0,05$). Других статистически значимых отличий не наблюдалось.

Таким образом, на основании проведенного исследования при использовании дифференцированной терапии согласно «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» у пациенток наблюдалось купирование как клинических проявлений КС и СПДМ, так и повышение уровня КЖ. По данным общего опросника SF-36 улучшение показателей КЖ наблюдалось во всех группах и в большей степени нормализовались ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ и ПЗ.

При анализе изменений уровня КЖ согласно данным опросника WHQ монотерапия МТ в боль-

шей степени улучшила показатели шкал Д, СС, ТС и С, в то время как монотерапия ФЭ положительно влияла на Д, СС, ТС, ВС, но не улучшала сон (С) женщин. Комбинированная терапия МТ и препаратами МГТ в большей степени оказала влияние на шкалы ВС и ТС, а комбинированная терапия ФЭ и МТ преимущественно улучшила показатели СС, ПВ и ВС.

Необходимо подчеркнуть, что при поперечном сравнении групп в динамике и в конечной точке исследования, несмотря на то, что группы изначально отличались по ряду показателей, статистически значимых различий по большинству

шкал опросников КЖ не обнаружено, что говорит о высокой эффективности применения персонализированного подхода в лечении КС в сочетании с СПДМ.

Необходимо заключить, что «Алгоритм стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» имеет высокую эффективность, доказанную с помощью инновационной дихотомической модели — клинических параметров и динамики показателей КЖ пациенток с сочетанной патологией — КС и СПДМ.

Таблица 1

Динамика показателей качества жизни по данным общего опросника SF-36

Точки исследования	Шкалы общего опросника SF-36							
	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
Группа 1								
T0	75 (60; 93)	75 (15; 100)	52 (41;84)	55 (40; 71)	50 (43; 63)	62,5 (50;81)	67 (8,3;92)	56 (44; 60)
T1	73 (26; 83)	100 (19; 100)	66 (37; 83)	65 (36; 74)	60 (46; 65)	69 (63; 84)	67 (33; 100)	58 (56; 63)
P T ₀₋₁	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
T2-3	93 (75; 100)	75 (25; 100)	62 (41; 100)	64 (50; 74)	68 (54; 80)	88 (59; 91)	100 (58; 100)	64 (52; 75)
P T _{0-2,3}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
T5-6	88 (36; 90)	63 (6; 100)	71 (27; 100)	77 (58; 91)	60 (31;81)	75 (38;94)	33 (0; 92)	58 (32; 66)
P T _{0-5,6}	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Группа 2								
T0	75 (60; 95)	50 (0; 100)	51,5 (41; 79)	54 (45; 75)	60 (45; 74)	75 (53; 88)	67 (33; 100)	68 (52; 80)
T1	65 (55; 93)	75 (38; 88)	62 (47; 81)	67 (51; 81)	60 (50; 78)	75 (63; 94)	100 (50; 100)	72 (72; 82)
P T ₀₋₁	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
T2-3	80 (65; 93)	100 (50; 100)	74 (57; 84)	67 (45; 82)	80 (60; 83)	87 (75; 100)	100 (50; 100)	80 (64; 88)
P T _{0-2,3}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
T5-6	80 (68; 90)	100 (44; 100)	77 (51; 100)	66 (55; 78)	73 (54; 85)	88 (63; 100)	100 (58; 100)	76 (67; 88)
P T _{0-5,6}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Группа 3								
T0	75 (65; 94)	75 (6; 100)	52 (41; 81)	61 (41; 81)	53 (31; 69)	75 (53; 75)	33 (8; 67)	56 (33; 63)
T1	75 (65; 90)	75 (25; 100)	100 (100; 100)	67 (62; 77)	60 (25; 70)	88 (63; 100)	67 (67; 100)	56 (36; 64)
P T ₀₋₁	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
T2-3	90 (78; 98)	100 (100; 100)	62 (55; 73)	66 (44; 75)	68 (49; 70)	88(75; 100)	83 (8; 100)	68 (62; 76)
P T _{0-2,3}	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
T5-6	82 (75; 90)	88 (56; 100)	51 (44; 68)	54 (25; 61)	58 (55; 60)	75 (63; 97)	83 (42; 77)	64 (60; 77)
P T _{0-5,6}	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Группа 4								
T0	80(75; 90)	75 (0; 100)	84 (54; 100)	56 (41; 65)	65 (60; 70)	88 (75; 100)	100 (67; 100)	72 (56; 80)
T1	100 (75; 100)	100 (75; 100)	62 (51; 100)	72 (72; 87)	75 (65; 80)	100 (88; 100)	100 (67; 100)	84 (80; 92)
P T ₀₋₁	0,11	0,10	0,11	0,11	0,11	0,02	0,10	0,11
T2-3	90 (75; 100)	75 (50; 100)	100 (74; 100)	62 (57; 72)	65 (55; 80)	88 (75; 100)	100 (67; 100)	80 (64; 84)
P T _{0-2,3}	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,10	0,02	0,02
T5-6	85 (75; 100)	100 (0; 100)	52 (51; 100)	57 (55; 67)	65 (60; 80)	75 (63; 100)	33 (0; 100)	56 (56; 84)
P T _{0-5,6}	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11

Примечание: ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — шкала боли, ОЗ — общее состояние здоровья, Ж — шкала жизнеспособности, СФ — шкала социального функционирования, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психологическое здоровье.

Динамика показателей качества жизни по данным общего опросника WHQ

	Д	ССМ	ПВ	ВСМ	ТС	СН	С	П
Группа 1								
T0	0,43 (0,29;0,57)	0,57 (0,43;0,86)	0,67 (0,33;1)	1 (0,5;1)	0,5 (0,25;0,75)	0,67 (0,33;1)	0,67 (0,33;1)	0 (0;1)
T1	0,43 (0,29;0,43)	0,5 (0,3;0,7)	0,7 (0,3;1)	1 (0,6;1)	0,5 (0,3;0,5)	0,7 (0,3;1)	0,5 (0,1;0,7)	0 (0;0,4)
PT0-1	0,67	0,06	0,85	0,32	0,05	0,74	0,52	0,18
T2-3	0,1(0,1;0,3)	0,4 (0,1;0,8)	0,3 (0;0,8)	0,8 (0,4;1)	0 (0;0,5)	0,7 (0,3;0,8)	0,3 (0;0,7)	1 (0;1)
PT _{0-2,3}	0,01	0,00	0,34	0,33	0,05	0,49	0,01	0,10
T5-6	0,4 (0,1;0,7)	0,6 (0,1;0,9)	0,2 (0;0,9)	0,5 (0;1)	0,5 (0,3;0,8)	0,7 (0,7;0,9)	0,8 (0,2;1)	0,3 (0;0,9)
PT _{0-5,6}	0,102	0,180	0,109	1,000	0,257	0,655	0,655	0,180
Группа 2								
To	0,29 (0,14;0,42)	0,71 (0,29;0,86)	0,67 (0;1)	1 (0,5;1)	0,25 (0;0,5)	0,67 (0,33;0,67)	0,67 (0;0,67)	0,5 (0;1)
T1	0,1 (0,1;0,4)	0,6 (0,1;0,7)	0,3(0,1;1)	0,5 (0,3;1)	0(0;0,4)	0,7 (0,2;0,7)	0,3 (0,2;0,6)	1 (0,5;1)
PT ₀₋₁	0,58	0,79	0,18	0,18	0,56	0,46	0,32	0,41
T2-3	0,1 (0,1;0,3)	0,3 (0,3;0,5)	0,7 (0;0,8)	0,5 (0;1)	0 (0;0,4)	0,7 (0,3;0,7)	0,3 (0;0,7)	1 (0,5;1)
PT _{0-2,3}	0,01	0,00	0,44	0,07	0,05	0,13	0,30	0,06
T5-6	0,2 (0,2;0,3)	0,4 (0,2;0,7)	0,3(0;1)	0,3(0;1)	0(0;0,3)	0,5 (0;0,7)	0,3 (0,3;0,7)	1 (0,9;1)
PT _{0-5,6}	0,29	0,15	0,83	0,04	0,10	0,48	0,88	0,07
Группа 3								
To	0,43 (0,29;0,57)	0,71 (0,57;0,86)	0,67 (0,33;1)	1 (1;1)	0,5 (0,25;0,75)	0,67 (0,33;0,67)	0,5 (0,33;1)	0 (0;0,5)
T1	0,3 (0,3;0,4)	0,4 (0,3;0,6)	0,7 (0,3;1)	0,5 (0,5;1)	0,3 (0;0,5)	0,7 (0,7;1)	0 (0;0,3)	0 (0;1)
PT ₀₋₁	0,18	0,18	0,18	0,16	0,10	0,32	0,11	0,32
T2-3	0,3 (0,1;0,6)	0,3 (0,3;0,7)	0,3 (0;0,7)	0 (0;1)	0(0;0)	0,7(0,3;0,7)	0 (0;0,7)	1 (1;1)
PT _{0-2,3}	0,17	0,06	0,32	0,05	0,06	0,32	0,32	0,10
T5-6	0,1 (0,1;0,2)	0,4(0,1;0,6)	0,3 (0,2;0,6)	0,5 (0;0,8)	0 (0;0,3)	0,3 (0,3;0,5)	0,3 (0;1)	1 (1;1)
PT _{0-5,6}	0,10	0,10	0,65	0,16	0,03	0,32	1,00	0,10
Группа 4								
To	0,29 (0,14;0,43)	0,43 (0,29;0,86)	0,67 (0,33;1)	1 (0,5;1)	0,25 (0;0,63)	0,67 (0,33;0,67)	0,67 (0,33;1)	0,5 (0;1)
T1	0,1 (0,1;0,1)	0,3(0;0,4)	0 (0;0,7)	1(0;1)	0(0;0,5)	0,3 (0,3;0,7)	0 (0;0,7)	1(0,5;1)
PT ₀₋₁	0,16	0,29	0,16	1,00	0,28	0,65	0,18	0,28
T2-3	0,2 (0,1;0,5)	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0;0,4)	0 (0;0,5)	0 (0;0,3)	0,5 (0,3;0,7)	0(0;0,7)	1(0;1)
PT _{0-2,3}	0,22	0,04	0,04	0,04	0,56	0,45	0,17	0,13
T5-6	0,4 (0,4;0,6)	0,6 (0,6;0,9)	0,6 (0,3;1)	0,5 (0,5;1)	0,5 (0,3;1)	0,7 (0,7;0,7)	0 (0;0,7)	1 (0;1)
PT _{0-5,6}	0,41	0,59	1,00	0,65	0,14	0,32	0,18	0,32

Примечание: Д — депрессия, ССМ — соматические симптомы, ПВ — память/внимание, ВСМ — вазомоторные симптомы, ТС — тревога/страхи, С — сон, СН — сексуальные нарушения, П — привлекательность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее частых проявлений КС являются психоэмоциональные симптомы, к которым относится нарушение сна, тревожность, депрессия, перепады настроения [12]. Ранее считали, что нарушение сна является симптомом КС. В исследованиях была показана взаимосвязь между вазомоторными симптомами и нарушениями сна [12, 13]. Однако на практике эта взаимосвязь оказалась не такой простой. Во-первых, было доказано, что ночные пробуждения у женщин в постменопаузе не всегда связаны с приливами [30].

Во-вторых, вазомоторные симптомы не всегда сочетаются с ночными пробуждениями [12]. Na-o-ChangHung и соавторы включили в свое исследование 1088 пери- и постменопаузальных женщин, которые не страдали от вазомоторных симптомов и у которых отсутствовали коморбидные состояния, влияющие на сон (депрессия, нарушения функций щитовидной железы, сахарный диабет и т. д.). Авторы обнаружили, что у женщин в постменопаузе общее число баллов по шкале PSQI (индекс качества сна) гораздо выше, чем у женщин в перименопаузе [30]. Стоит добавить, что и МГТ не всегда эффективна для коррекции расстройств

сна [12, 14]. Кроме того, в последнее время опубликованы работы, в которых при терапии расстройств сна у женщин в постменопаузе наблюдалось улучшение некоторых симптомов КС [16]. Таким образом, механизм влияния менопаузы на сон до сих пор полностью не изучен.

О сложном генезе жалоб пациенток в пери- и постменопаузе говорит и тот факт, что альтернативная терапия также не всегда эффективна [31, 32, 33, 34]. По данным одних авторов, ФЭ уменьшают приливы в сравнении с плацебо [31]. С другой стороны, установлено, что нет убедительных данных о том, что ФЭ снижают частоту и тяжесть приливов [32, 33]. Низкую эффективность данных препаратов связывали с разными факторами, например, что в натуральном сырье ФЭ находятся в виде гликозидов [32, 33], ферментативными особенностями пациенток (только у 30-50% западных женщин есть ферменты, необходимые для трансформации ФЭ), однако это вопрос изучен недостаточно [35].

Такие же разноречивые данные были получены и при применении МТ. По одним данным МТ не эффективен для лечения КС [36, 37], в других исследованиях МТ не повлиял на вазомоторные симптомы, но улучшил физическое состояние женщин [36, 38, 39], в третьей группе исследований выраженность КС снизилось как в сравнении с исходным уровнем, так и в сравнении с плацебо [37, 40]. Отдельного внимания заслуживает исследование Amstrup A.K. et al, в котором не было выявлено улучшение КЖ и сна у пациенток в постменопаузе на фоне терапии МТ, однако, положительный эффект от приема МТ был зарегистрирован в подгруппе женщин с исходным нарушением сна [41].

На основании наших более ранних исследований было выявлено новое донозологическое состояние — синдром перименопаузального дефицита мелатонина, которое является симптомокомплексом, обусловленным снижением уровня секреции МТ и клинически характеризующейся доминированием жалоб на нарушение сна, болями ощущениями в теле, а также наличием депрессии, тревоги/страхов и соматических симптомов. КС и СПДМ являются состояниями, которые нарушают здоровье женщин. Нами была выдвинута гипотеза, что неэффективность общепринятых препаратов в некоторых исследованиях для терапии таких больных связана с отсутствием дифференцированного подхода, в основе которого лежит активное выявление СПДМ и соответственно персонафицированное назначение лекарственных препаратов, в том числе их различных сочетаний. Так, к настоящему моменту на территории РФ действуют один протокол (2021 г.), в котором описано применение препаратов для лечения КС. Протокол в большей степени посвящен аспектам использования МГТ и основным принципам альтернативной терапии. Подробно описаны показания, противопоказания к назначению МГТ, а также режимы назначения и дозировки данной группы препаратов. Однако недостаточно представлен персонафицированный подход к назначению терапии у женщин с КС, в том числе при нарушениях сна.

Нами разработан «Алгоритм стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии», включающий опре-

деление показаний к монотерапии препаратами МТ, ФЭ, а также к их сочетанному назначению с «золотым стандартом» — МГТ. Обосновано применение этого алгоритма для повышения эффективности терапии КС в сочетании с СПДМ, улучшения показателей КЖ и стимулирования здорового активного долголетия женщин старшей возрастной группы. Эффективность предложенного алгоритма была оценена в данном исследовании. Алгоритм оказался эффективным во всех четырех группах. Так, значения ММИ значительно снизились уже через 1 месяц терапии, положительный эффект нарастал к 2–3 месяцам и достиг максимальной эффективности к 5–6 месяцам лечения.

При применении разработанного алгоритма по данным опросников SF-36 и WHQ было отмечено улучшение показателей КЖ во всех группах. По данным общего опросника SF-36 повышение уровня КЖ наблюдалось во всех группах и в большей степени за счет ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ и ПЗ. По данным опросника WHQ к 2–3 месяцам терапии группы имели сопоставимый уровень КЖ. К 5–6 месяцам лечения группы статистически значимо отличались только по шкале депрессии (Д).

Таким образом, у женщин наблюдалось купирование как клинических проявлений КС и СПДМ, так и значительное повышение их уровня КЖ, что подчеркивает научно-практическую значимость применения «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» у больных в пери- и постменопаузе при КС и СПДМ.

На основании проведенного исследования доказана высокая эффективность применения «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» в повседневной практике врача гинеколога. Полученные данные могут быть использованы в работе врачей эндокринологов, общей практики, терапевтов, неврологов, тем самым обеспечивая междисциплинарный персонафицированный подход ведения пациенток с КС в сочетании с СПДМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на фоне персонафицированной терапии КС в сочетании с СПДМ, согласно разработанному «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» наблюдается уменьшение не только проявлений КС и СПДМ, но и улучшение КЖ во всех группах. По данным общего опросника SF-36 улучшение показателей КЖ наблюдалось во всех группах и в большей степени повысилось ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ и ПЗ. При анализе изменений уровня КЖ согласно данным опросника WHQ монотерапия МТ в большей степени улучшала показатели шкал Д, СС, ТС и С, в то время как монотерапия ФЭ положительно влияла на Д, СС, ТС, ВС, но не улучшала сон (С) женщин. Комбинированная терапия МТ и препаратами МГТ в большей степени оказала влияние на шкалы ВС и ТС, а комбинированная терапия МТ и ФЭ улучшила показатели СС, ПВ и ВС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Doosti-Irani A., Nedjat S., Nedjat S., Cheraghi P., Cheraghi Z. Quality of life in Iranian elderly population using the SF-36 questionnaire: systematic review and meta-analysis // *Eastern Mediterranean Health Journal*. — 2018. — Vol. 24. — № 11. — P. 1088–1097. doi: 10.26719/2018.24.11.1088.
2. Pinkas J., Gujski M., Humeniuk E., Raczkiewicz D., Bejga P., Owoc A., Bojar I. State of Health and Quality of Life of Women at Advanced Age // *Med Sci Monit*. — 2016. — Sep 1. — Vol. 22 — P. 3095–3105. DOI: 10.12659/MSM.900572.
3. Helvik A.S., Engedal K., Krokstad S., Selbaek G. A comparison of life satisfaction in elderly medical inpatients and the elderly in a population-based study: Nord-Trøndelag Health Study 3 // *Scand J Public Health*. — 2011. — Vol. 39. — P. 337–44. doi:10.1177/1403494811405093.
4. Rathnayake N., Lenora J., Alwis G., Lekamwasam S., Prevalence and Severity of Menopausal Symptoms and the Quality of Life in Middle-aged Women: A Study from Sri Lanka // *Nursing Research and Practice*. — 2019. — Jul. 1. — Vol. 2019. — P. 1–9. doi.org/10.1155/2019/2081507.
5. Elsayed E., Elsayed M., Abd Allah E.S. Menopausal symptoms and the quality of life among pre/post-menopausal women from rural area in Zagazig city // *Life Science Journal*. — 2012. — Vol. 9(2) — P. 283–291. DOI:10.2147/IJWH.S84709
6. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клиничко-гормональная характеристика состояния здоровья и качества жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 78–86.
7. Manal F. Moustafa, Reda R. Ali, Sahar F. El saied, Sayed. A Mohamed Taha. Impact of menopausal symptoms on quality of life among women's in Qena City // *IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)*. — 2015. — Vol. 4. — Issue 2. — Ver. II (Mar-Apr. 2015). — P. 49–59. https://www.iosrjournals.org.
8. Baker F.C., Lampio L., Saaresranta T., Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition // *Sleep Med Clin*. — 2018. — Sep. — Vol. 13(3). — P. 443–456. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
9. Treister-Goltzman, Y., Peleg, R. Melatonin and the health of menopausal women: A systematic review // *Journal of pineal research* — 2021. — May 9. — Vol. 71(2). e12743. https://doi.org/10.1111/jpi.12743.
10. Baker F.C., Lampio L., Saaresranta T., Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition // *Sleep Med Clin*. — 2018. — Sep. — Vol. 13(3). — P. 443–456. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
11. Lee J., Han Y., Cho H.H., Kim M.R.. Sleep Disorders and Menopause // *J Menopausal Med*. — 2019. — Aug. — Vol. 25(2) — P. 83–87. doi:10.6118/jmm.19192.
12. Jehan S., Masters-Isarilov A., Salifu I., Zizi F., Jean-Louis G., Pandi-Perumal S.R., Gupta R., Brzezinski A., McFarlane S.I. Sleep Disorders in Postmenopausal Women // *J Sleep Disord Ther*. — 2015. — Aug 25. — Vol. 4(5). doi: 10.4172/2167-0277.1000212.
13. Pinkerton J.V., Abraham L., Bushmakina A.G., Cappelleri J.C., Komm B.S. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters // *Menopause*. — 2016. — Oct. — Vol. 23(10). 1060–6. doi:10.1097/GME.0000000000000678.
14. 237 Attarian H., Hachul H., Guttuso T., Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature // *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. — 2015. — Jun. — Vol. 22(6). — P. 674–84. DOI:10.1097/gme.0000000000000348.
15. Andenæs R., Småstuen M.C., Misvær N., Ribu L., Vistad I., Helseth S. Associations between menopausal hormone therapy and sleep disturbance in women during the menopausal transition and post-menopause: data from the Norwegian prescription database and the HUNT study // *BMC Womens Health*. — 2020. — Mar. 30. — Vol. 20(1). — 64. doi:10.1186/s12905-020-00916-8.
16. Eraslan D., Ertekin E., Ertekin B.A., Oztürk O. Treatment of insomnia with hypnotics resulting in improved sexual functioning in post-menopausal women // *Psychiatr Danub*. — 2014. — Vol. 26 — No. 4. — P. 353–357. PMID: 25377370.
17. Пат. 2723764 Российская Федерация. Способ прогнозирования эффективности лечения климактерического синдрома мелатонином у женщин в период перименопаузы и постменопаузы Е.Н. Усольцева, А.Г. Соловьев, А.Г. Мамонтова. — № 2019118500/14(035525); заявл. 14.06.2019; опубл. 17.06.2020.
18. Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г., Мамонтова А.Г. Синдром перименопаузального дефицита мелатонина в системе персонифицированного менеджмента качества жизни женщин с патологическим климактерием // *Успехи геронтологии*. — 2019. — Т. 32. — № 4. — С. 516–523.
19. Мамонтова, А.Г., Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г. Алгоритм стратификации женщин для дифференцированной терапии климактерического синдрома в сочетании с синдромом перименопаузального дефицита мелатонина // *Успехи геронтологии*. — 2020. — Т. 33. — № 6. — С. 1137–1141.
20. STRAW+10, International Menopause Society (IMS) // *Climacteric*. — 2012. — Vol. 15. — № 1. — P. 1–10.
21. Пат. 2633926 Российская Федерация. Способ определения и прогнозирования состояния здоровья женщин в перименопаузе и постменопаузе / Е.В. Брюхина, Е.Н. Усольцева, Е.Ю. Канаева — № 2016117477; заявл. 04.05.2016; опубл. 19.10.2017, Бюл.29.
22. Сметник В.П. Медицина климактерия. — Ярославль: Литера. 2006. — 848 с.
23. Dalle C. The Guide. Global Aging Management. [S.l.: s.n]. — 2010. — № 1. — 496 p.
24. Lins-Kustere L., Carvalho F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review // *SAGE Open Med*. — 2016. — 2016. — Oct. — Vol. 4. doi: 10.1177/2050312116671725.
25. Амирджанов В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») // *Научно-практическая ревматология*. — 2008. — № 1. — С. 36–48.
26. Busija L., Pausenberger E., Haines T.P., Haymes S., Buchbinder R., Osborne R.H.. Arthritis Care Res Adult measures of general health and health related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36Item (SF36) and Short Form 12Item (SF12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of WellBeing Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL) // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. — 2011. — Nov. — Vol. 63. — Suppl 11. — P. 383–412. doi: 10.1002/acr.20541.
27. Kanady K., Wiktor-Stoma A., Lewicka M., Sulima M., Wiktor H. Predictors of the quality of life of women in perimenopausal period // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. — 2016. — 23(4). — P. 641–648. DOI: 10.5604/12321966.1226860.
28. Katainen R. Climacteric-related symptoms in midlife and beyond — studies using the women's health questionnaire // *Turun Yliopiston julkaisuja — Annales Universitatis Turkuensis Sarja*. — 2018 — Ser. D Osa. — T. 1394. DOI:10.13140/RG.2.2.27501.64489.
29. Брюхина Е.В., Иванова О.В., Усольцева Е.Н. Психометрические свойства русскоязычной версии опросника женского здоровья women's health questionnaire (WHQ) // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. — 2012. — № 42 (301). — С. 134–142.
30. Hung H.-C., Lu F.-H., Ou H.-Y., Wu J.-S., Yang Y.-C., Chang C.-J. Menopause is associated with self-reported poor sleep quality in women without vasomotor symptoms // *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. — 2014. — Vol.

21. – No. 8. – P. 834-839. doi:10.1097/GME.0000000000000183.
31. Dalal P.K., Agarwal M. Postmenopausal syndrome // Indian J Psychiatry. – 2015. – Jul. – Vol. 57. – Suppl 2. – P.222-232. doi:10.4103/0019-5545.161483.
32. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов // Доктор.Ру. – 2015. – № 14(115). – С. 32-37.
33. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Dec 10. – Vol. 12(4). doi: 10.1002/14651858.CD001395.
34. Li L., Lv Y., Xu L., Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. – 2015. – Apr. – Vol. 79(4). – P. 593-604. doi: 10.1111/bcp.12533.
35. Drewe J., Bucher K.A., Zahner C.A. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients // Springer Plus. – 2015. – Feb 10. – Vol. 4. – No 65. doi: 10.1186/s40064-015-0808-y.
36. Gursoy A.Y., Kiseli M., Caglar G.S. Melatonin in aging women // Climacteric. – 2015. – Vol. 18(6). – P.790-6. DOI: 10.3109/13697137.2015.1052393.
37. Parandavar N., Abdali K., Keshtgar S., Emamghoreishi M., Amooee S. The Effect of Melatonin on Climacteric Symptoms in Menopausal Women; A Double-Blind, Randomized Controlled, Clinical Trial. // Iran J Public Health. – 2014. – Oct. – Vol. 43(10). – P. 1405-16. PMID: 26060703. PMCID: PMC4441894.
38. Kotlarczyk M.P., Lassila H.C., O'Neil C.K., D'Amico F., Enderby L.T., Witt-Enderby P.A., Balk J.L. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women // J Pineal Res. – 2012. – May. – Vol. 52(4). – P. 414-26. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00956.x.
39. Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K., Savoie J., Scheib R., Parker L.M., Schernhammer E.S., A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes // Breast Cancer Res Treat. – 2014. – Jun. – Vol. 145(2). – P. 381-388. doi: 10.1007/s10549-014-2944-4.
40. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина // Гинекология. – 2015. – Т17№ 5. – С. 44-48.
41. Amstrup A.K., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. The effect of melatonin treatment on postural stability, muscle strength, and quality of life and sleep in postmenopausal women: a randomized controlled trial // Nutr J. – 2015. – Sep.30. – Vol. 14(1). – 102. doi: 10.1186/s12937-015-0093-1.

Сведения об авторах:

А.Г. Мамонтова — врач акушер-гинеколог
 Е.Н. Усольцева — доктор медицинских наук
 А.Г. Соловьев — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

A.G. Mamontova — obstetrician-gynecologist
 E.N. Usoltseva — Doctor of Medicine
 A.G. Soloviev — Doctor of Medicine, Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 12.10.2021; одобрена после рецензирования 01.02.2022;
 принята к публикации 02.02.2022.
 The article was submitted 12.10.2021; approved after reviewing 01.02.2022;
 accepted for publication 02.02.2022.