

Казанская государственная медицинская академия – филиал
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАРДИЕВА РЕЗЕДА РУБЕРТОВНА

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН
В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОГО КРУПНОГО
ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор М.И. Мазитова

Казань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ	14
1.1 Климактерический период.....	14
1.2 Выраженность климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.....	18
1.3 Предикторы и прогнозирование климактерического синдрома	26
1.4 Метод градиентного бустинга в вопросах прогнозирования развития климактерического синдрома	30
1.5 Фармакотерапия климактерического синдрома	32
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.1 Материалы исследования	43
2.3 Методы исследования.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 I этап исследования.....	49
3.1.1 Общая характеристика исследуемых женщин	49
3.1.2 Средний возраст наступления менопаузы.....	54
3.1.3 Особенности периода менопаузального перехода у современных жительниц Казани	54
3.1.4 Особенности периода постменопаузы у современных жительниц Казани	58
3.1.5 Резюме I этапа	62

3.2 II этап исследования – зависимость проявлений климактерического синдрома от социокультурного статуса и психосоматического здоровья женщин (n=1396)	63
3.2.1 Анализ влияния этнического происхождения на выраженность КС	63
3.2.2 Анализ влияния уровня образования на выраженность КС	65
3.2.3 Анализ влияния семейного положения на выраженность КС.....	66
3.2.4 Анализ влияния рода деятельности, занимаемой должности и рабочего графика на выраженность КС.....	67
3.2.5 Анализ влияния образа жизни женщины на выраженность КС	71
3.2.6 Анализ влияния наличия соматических заболеваний на выраженность КС	73
3.2.7 Зависимость возраста наступления менопаузы от социокультурного статуса и психосоматического здоровья женщин	75
3.2.8 Градиентный бустинг как метод дополнительной оценки важности предикторов развития патологического климактерия	76
3.2.9 Резюме II этапа	80
3.3 III этап исследования	81
3.3.1 Определение возможности раннего назначения менопаузальной гормональной терапии и оценка ее эффективности	81
3.3.2 Резюме III этапа.....	90
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	92
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	137

ПРИЛОЖЕНИЯ	140
Приложение 1 Вопросник по менопаузе	140
Приложение 2 Шкала Грина	157
Приложение 3 Шкала STRAW+10. Стадии репродуктивного старения	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. С конца XIX века обозначилась тенденция к увеличению продолжительности жизни, которая имеет устойчивый характер, особенно в развитых странах. Так, по данным ООН, за период с 1950 по 2005 год продолжительность жизни выросла более чем на 8 лет – с 65,6 до 73,7, а к 2025 году примерно каждый шестой человек на Земле будет старше 60 лет, а целых 28% населения Европы будут составлять люди старшего возраста [40]. Такая смена мировой повозрастной структуры, несомненно, связана не только с общественно-социальным развитием, но и с постоянным совершенствованием сферы здравоохранения, нацеленной сегодня на превентивный подход и профилактику заболеваний на самых ранних этапах. Говоря об увеличении продолжительности жизни через призму взглядов врача-гинеколога, нельзя не затронуть проблему коррекции менопаузальных расстройств. Согласно статистике, в ближайшем десятилетии на территории США женщина в среднем проведет одну треть своей жизни в постменопаузе. В России средний возраст менопаузы – 51,3 года, однако этот показатель колеблется в зависимости от региона проживания и составляет 47,4 года в южных регионах, 48,4 – в центральных регионах страны и 50,6 лет – в западных областях, один из наибольших показателей [4, 11]. Патологическое течение климактерия является одной из актуальных проблем в современной гинекологии, так как число женщин, которым требуется медикаментозная коррекция и нутритивная поддержка состояния гипоэстрогении, неуклонно растет как в мире, так и в нашей стране. Некупированный климактерический синдром оказывает влияние, в первую очередь, на медико-биологическую составляющую женского здоровья, а также на психоэмоциональный и социокультурный его компоненты. Репродуктивное старение, связанное со снижением уровня половых гормонов, сопровождается комплексной перестройкой всего организма [1, 2]. Ухудшение соматического здоровья, формирование психоневрологического напряжения, нарушение профессиональной деятельности и социальной активности, изменение

межличностных отношений – все это приводит к снижению качества жизни и не может не вызывать повышенного внимания к проблеме менопаузальных расстройств со стороны исследователей, необходимости поиска оптимальных решений коррекции проявлений менопаузы и определяет чрезвычайную актуальность научных исследований в области климактологии [1, 5].

Современные научные данные демонстрируют активное изучение проблемы климактерического периода в разных странах. Считается, что с первыми клиническими проявлениями процесса старения женщины сталкиваются примерно в 35 лет [29]. Средний же возраст наступления менопаузы в мире – 48,8 года, среди представительниц европеоидной расы – 51 год [52].

Начало менопаузы знаменует собой прекращение работы репродуктивной системы, которое сопровождается изменением концентраций как гипоталамо-гипофизарных гормонов, так и периферических половых стероидов. Период гормональной перестройки начинается за 3–6 лет до менопаузы и продолжается еще 8–10 лет после нее [4, 5]. Это время критических перемен для самочувствия женщины, так как эстрогены обладают многими протективными свойствами в отношении разнообразных органов и систем, среди которых не только урогенитальный тракт, но и опорно-двигательный аппарат, кожные покровы и соединительная ткань, а также нервная, сердечно-сосудистая системы. Процесс гипоэстрогении, связанный с угасанием яичников, не всегда имеет физиологическое течение, при этом доля его патологического протекания отличается в разных странах (40–70%), до сих пор до конца не известны причины его формирования, а в исследованиях авторами отмечается большое количество предикторов [125, 189, 212]. Наблюдаемый при этом гормональный дисбаланс может привести к ряду аномальных вазомоторных симптомов, атрофии мочеполовой системы, соматическим и психоэмоциональным расстройствам с различной степенью выраженности, протекающих на фоне дезадаптации организма и отягощенного соматического и гинекологического анамнеза [7]. Палитра клинических проявлений дефицита эстрогенов весьма разнообразна. Так,

в подавляющем большинстве случаев, а именно в 50–60%, менопауза протекает в патологической форме [6]. Однако наиболее характерным симптомом являются так называемые «приливы», ими страдают от 50 до 85% женщин периода менопаузы [4, 47, 49]. Несмотря на общепринятое мнение о кратковременности вазомоторных симптомов, они могут сохраняться от трех месяцев до 15 лет, а по данным отдельных авторов, даже до конца жизни, что, несомненно, негативно влияет на комфортность существования женщины [8]. А сохранение качества жизни и превентивная направленность медицины в настоящее время являются приоритетными направлениями здравоохранения [9, 10, 11, 12, 13]. Отдаленные последствия патологического течения менопаузы не только влияют на качество жизни и ее продолжительность, но и оказывают финансовую нагрузку на здравоохранение и на общество в целом.

Проанализировав данные современных российских и мировых исследований, мы убедились в том, что проблема патологического климактерия является актуальной и на сегодня остро стоит во всем мире. Также важно упомянуть, что в современном научном сообществе практически нет отечественных работ по изучению данного вопроса в большой популяции женщин.

Однако на сегодня накоплено достаточно знаний и опыта, чтобы эффективно разрешать проблемы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов и вызываемым им соматическим старением. Поддержание достаточного уровня половых гормонов у женщин в климактерии и адекватная терапия в значительной степени снижают риск отдаленных последствий и связанных с ними инвалидизации и смертности. Главное условие, обеспечивающее эффективность лечения менопаузальных расстройств, – своевременность начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Именно ранняя гормонзаместительная терапия позволяет получить максимальный протективный эффект в отношении общего метаболизма, костной ткани, сосудистой стенки, ЦНС. Актуальные постулаты назначения МГТ построены, в частности, на принципах своевременности, использования минимальных доз гормонов, предпочтения биоидентичных эстрогенов и метаболически нейтральных

прогестагенов, анализа соотношения риск-польза. Понимание особенностей течения климактерического периода позволяет персонафицированно решать общесоматические проблемы пациенток.

С нашей точки зрения, выявление прогностического портрета современных российских женщин, страдающих патологическим течением менопаузы, могло бы позволить и обосновать проведение МГТ в варианте раннего ее назначения для профилактики и приостановки развития описанного грозного и обширного симптомокомплекса. Именно эта цель побудила нас провести данное исследование.

Степень научной разработанности темы. В литературе представлено и изучено немалое число факторов, провоцирующих развитие климактерического синдрома [139, 149, 163]. Среди них – состояние здоровья, наследственная отягощенность, окружающая среда и образ жизни, социальное положение, уровень образования, раса и национальность, а также физическая активность и гормональный статус. Результаты исследований влияния анамнестических факторов по разным странам и регионам приводятся весьма противоречивые [208, 220]. Также в большинстве работ, включая крупнейшие исследования, проводится, как правило, анализ только одного или нескольких аспектов.

На сегодня накоплено достаточно знаний и опыта, чтобы эффективно разрешать проблемы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов и вызываемым им соматическим старением. Поддержание необходимого уровня половых гормонов у женщин в климактерии и адекватная терапия в значительной степени снижают риск отдаленных последствий и связанных с ними инвалидизации и смертности [5, 13, 32]. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями доказано преимущество менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при раннем ее назначении не только для эффективной терапии КС, но и профилактики поздних осложнений патологического течения менопаузы [52, 83, 100, 102]. Главное условие, обеспечивающее эффективность лечения менопаузальных расстройств, – своевременность начала МГТ. Именно ранняя гормонзаместительная терапия позволяет получить максимальный протективный

эффект в отношении общего метаболизма, костной ткани, сосудистой стенки, ЦНС. Актуальные постулаты назначения МГТ построены, в частности, на принципах своевременности, использования минимальных доз гормонов, предпочтения биоидентичных эстрогенов и метаболически нейтральных прогестагенов, анализа соотношения риск-польза.

В связи с вышеназванными причинами нашим научным интересом явилось проведение масштабного исследования по оценке предикторов развития климактерического синдрома как перспективы оптимизации подхода к его лечению, а также возможности превентивного воздействия.

Цель исследования: установить особенности климактерического синдрома у женщин крупного промышленного города для рациональной коррекции климактерических расстройств.

Задачи:

1. Изучить состояние социокультурного статуса и психосоматического здоровья женщин периода менопаузального перехода и постменопаузального периода, проживающих в крупном промышленном городе (Казани), на основании комплексного анкетирования.

2. Выявить особенности менопаузального перехода у женщин, проживающих в крупном промышленном городе.

3. Оценить факторы риска развития и прогрессирования климактерического синдрома у женщин, живущих в условиях крупного промышленного города, в периоде менопаузального перехода и постменопаузы.

4. Оценить эффективность своевременного назначения менопаузальной гормональной терапии в периоде позднего менопаузального перехода для поддержания психосоматического здоровья женщин.

Научная новизна. Впервые были полно рассмотрены внешние и внутренние факторы, способные оказать влияние на время наступления менопаузы и отражающиеся на качестве жизни женщин в постменопаузе. Менопауза рассмотрена с позиции оценки мультифакториального влияния таких

анамнестических данных, как социальное положение, семейная история, этническое происхождение, уровень дохода и род деятельности, количество детей, аборт, режим сна и питания, а также субъективное отношение к менопаузе. Установлена высокая частота климактерического синдрома в периоде менопаузального перехода – 92,3%, в постменопаузе – 94,3%, при этом менопауза как своевременная определена у 70,1% женщин, ранняя – у 15,9%, поздняя – у 2%, хирургическая – у 12%.

Впервые произведена двойная обработка данных для получения, с одной стороны, детальной и точной картины, а с другой, для возможности скрининговой «фильтрации» важности конкретных параметров в прогнозе патологического течения менопаузы: нами применены не только методики статистической обработки, но и перспективная технология машинного обучения – градиентный бустинг. Для женщин в периоде менопаузального перехода важными факторами риска развития климактерического синдрома оказались: высокий интеллектуальный уровень (высшее образование, научная степень, руководящая должность), рабочий график более 8 часов, сон менее 6 часов. Для постменопаузальных женщин: высшее образование, одиночество, употребление алкоголя, наличие в анамнезе доброкачественных пролиферативных заболеваний матки, болезни желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы и щитовидной железы.

Новым в науке является факт выявления дефицита эстрогенов у 69% женщин – начиная с фазы позднего менопаузального перехода (-1), требующего использования комбинированной эстроген-гестагенной менопаузальной гормональной терапии. Впервые научно обоснована и доказана эффективность раннего назначения менопаузальной гормональной терапии в позднем периоде менопаузального перехода как способ купирования уже имеющихся и профилактики развития будущих нежелательных менопаузальных симптомов.

Также впервые представлен комплексный социоклинический портрет типичной современной менопаузальной пациентки, который может быть

применен в практическом здравоохранении для оценки риска развития климактерического синдрома у женщины и тяжести его течения.

Теоретическая и практическая значимость. Проведенное клинико-эпидемиологическое исследование позволило комплексно изучить состояние здоровья женщин периода менопаузального перехода и постменопаузы с выявлением выраженности и частоты климактерического синдрома в условиях современного крупного промышленного города. Представлен социоклинический портрет женщины с вероятностью формирования патологического проявления менопаузы с целью своевременного начала менопаузальной гормональной терапии в поздний период менопаузального перехода для исключения развития КС.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин в условиях крупного промышленного города наблюдается высокая частота экстрагенитальной патологии: вегетососудистые расстройства (56,7%), метаболические изменения (44,43%), мигрень (34,4%), пролиферативные процессы матки (30%), заболевания желудочно-кишечного тракта (26,5%) и щитовидной железы (15,9%).

2. Для менопаузального перехода женщин, живущих в крупном промышленном городе, характерно: манифестация гиперпластических процессов у 20% исследуемых; проявления психоэмоциональных расстройств – у 82,6%; вазомоторные симптомы – у 37,5%, признаки гипоестрогении в виде генитоуринарного менопаузального синдрома – у 39,4%, когнитивные нарушения – у 57,8% женщин.

3. Для женщин в менопаузальном переходе, живущих в крупном промышленном городе, важными факторами риска развития КС являются: более высокий интеллектуальный уровень (высшее образование, научная степень, руководящая должность), рабочий график более 8 часов, сон менее 6 часов. У постменопаузальных женщин наблюдается: высокая частота обострений соматических заболеваний и прогрессирующее снижение качества жизни. Характерными проявлениями климактерического синдрома являются:

психоэмоциональные расстройства у 80,2%, вазомоторные симптомы – 52,3%, а также когнитивные нарушения – 56,2% и генитоуринарный менопаузальный синдром – 47,9%. У женщин в постменопаузе важными факторами риска развития климактерического синдрома являются: высшее образование, одиночество, употребление алкоголя, наличие в анамнезе доброкачественных пролиферативных заболеваний матки, болезни желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы и щитовидной железы.

4. Назначение комбинированной гормональной терапии возможно у женщин в позднем периоде менопаузального перехода при наличии очевидных признаков гипоэстрогении: генитоуринарного менопаузального синдрома, соматических нарушений, выраженных психоэмоциональных расстройств и вазомоторных симптомов.

Апробация работы. Проведена апробация на заседании научной проблемной комиссии кафедры хирургических болезней Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». Основные положения диссертации были доложены на XII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» (г. Сочи, 7–10 сентября 2019 г.), на XV Международной научно-практической конференции молодых ученых – СОВА-2021 (г. Курск, 26 марта 2021 г.), на заседании школы РОАГ (г. Казань, 10–11 ноября 2022 г.).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и КГМУ 27.05.2023, протокол №5.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования были внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практическую

работу врачей женских консультаций ГАУЗ «ГКБ № 7 им. М.Н. Садыкова» г. Казани, ООО ЛДЦ «Разумед».

Личный вклад автора. Автором был проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме, сформированы и обоснованы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, представлены основные результаты исследования на научных конференциях. Диссертантом лично производился набор материала, анализ полученных данных, написание диссертации. Проведен набор респонденток периода менопаузального перехода и постменопаузы, анализ психосоматического здоровья, жалоб пациенток, лечение пациенток с патологическим течением менопаузы. Результаты исследования статистически обработаны автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования и формуле специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки), пунктам 1, 4, 5, 6 паспорта акушерства и гинекологии.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из которых 5 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 работы в базе Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики дизайна, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Текст сопровождается 21 таблицей и 21 рисунком, имеется 3 приложения. Список использованной литературы включает 227 источников, в их числе 103 – отечественных, 124 – зарубежных источника.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

1.1 Климактерический период

Течение климактерия является одной из актуальных проблем гинекологии. Во время климактерического периода женщины испытывают множество симптомов и состояний, связанных с изменением уровня половых гормонов и репродуктивным старением. Все эти симптомы могут привести к нарушению здоровья, социальным трудностями, что значительно снижает качество жизни женщин.

Проблемы климактерического периода активно изучаются в разных странах, что демонстрируют современные научные исследования. Исследователи с различных позиций изучают аспекты патогенеза, диагностики и лечения состояний и заболеваний, характерных для этого возрастного периода, с целью разработки организационных мероприятий для оптимизации специализированной медицинской помощи женскому населению зрелого возраста.

Климактерический период – период жизни, в течение которого происходит прекращение генеративной функции. Патологический климактерический период сопровождается эндокринными, вегетативными и психическими нарушениями (климактерическим синдромом).

Согласно результатам международных исследований, средний возраст наступления менопаузы около 50 лет, с диапазоном от 40 до 60 лет, он варьирует между популяциями [10, 48, 187, 189]. В Европе – в среднем 51 год в России средний возраст менопаузы – 51,3 года, однако этот показатель колеблется в зависимости от региона проживания и составляет 47,4 года в южных регионах, 48,4 – в центральных регионах страны и наибольший в западных областях – 50,6 лет [4, 11, 41, 208]. При этом необходимо заметить, что возраст наступления

менопаузы является важным показателем здоровья женщин. В 1990-х годах в России возраст наступления менопаузы был ниже, чем в других странах Центральной и Восточной Европы [153]. Исследования западных популяций также показывают, что возраст наступления периода менопаузы увеличился в последние десятилетия, и этот сдвиг может быть связан с изменениями социально-экономических условий и образа жизни, особенно среди молодых женщин [202]. Однако эта проблема остается дискуссионной и факторы, влияющие на наступление менопаузы, пока до конца неясны [51, 147].

Предполагают, что на возраст наступления менопаузы влияют: этническая принадлежность, генетические факторы [139, 170]. Известно, что климатическая зона и условия проживания женщины также влияют на наступление менопаузы [7, 148]. Средний возраст наступления естественной менопаузы в Китае, по данным исследования, в котором приняли участие 357 женщин, составляет 49,3 года. Показано, что экзогенные факторы, род занятий, образование и другие социально-демографические факторы не оказывали влияния на возраст наступления менопаузы [110].

Проведенное исследование 761 турецкой женщины, проживающей в сельской местности, установило, что средний возраст наступления естественной менопаузы составил $(44,38 \pm 5,30)$ года. Было показано, что раннее наступление менопаузы было связано с низким уровнем прямого пребывания на солнце, физической работой [191].

И.С. Добрынина и соавт. (2019) приводили результаты исследования 68 женщин в периоде менопаузального перехода, обратившихся в амбулаторные учреждения. Полученные данные показали, что возраст наступления менопаузы был 46–54 года, при этом среди исследуемых женщин преобладали лица с высшим и средним специальным образованием, в отношении профессиональной занятости процент работающих лиц был выше [63].

Образ жизни и социально-экономические факторы также были изучены в связи с наступлением менопаузы. Существуют данные, что на ранний возраст наступления менопаузы влияет курение сигарет, вероятно, отражая

цитотоксический эффект на яичники и антиэстрогенный эффект [148, 220]. Результаты исследований подтверждают, что у курящих женщин менопауза наступает на 1–2 года раньше, чем у некурящих [219].

Ряд авторов указывают, что недостаточный вес был связан с преждевременной и ранней менопаузой [133, 138]. В некоторых исследованиях отмечается, что высокий индекс массы тела (ИМТ) не всегда был связан с поздней менопаузой [106, 208]. Мнения исследователей на связь между ожирением и возрастом наступления менопаузы противоречивы [148, 180].

Недостаточно изучена роль других факторов, таких как образование, семейное положение, физическая активность или пищевые привычки, например, употребление кофе или потребление фруктов и овощей [127, 132, 155, 161, 180].

Социально-экономические факторы и факторы образа жизни могут играть важную роль в изменении наступления менопаузы впоследствии, влиять на состояние здоровья женщины [130, 135]. В некоторых работах отмечается, что более ранний возраст наступления менопаузы наблюдался у овдовевших женщин, проживающих в Норвегии и США [132, 147].

В ряде работ указывается, что низкий социально-экономический статус женщин был связан с более ранней менопаузой, возможно, отражая подверженность психосоциальному и физическому стрессу или нездоровому поведению [150]. В исследовании U. Stepaniak и соавт. (2013) рассмотрена взаимосвязь между возрастом, наступлением естественной менопаузы и социально-экономической характеристикой и особенностями образа жизни у женщин из Чехии, России и Польши. Данные этого большого исследования, проведенного в трех городских популяциях Центральной и Восточной Европы, показали, что возраст при естественной менопаузе значительно различается между исследуемыми популяциями. По данным исследования, возраст наступления менопаузы был ниже у женщин Новосибирска, чем в двух других популяциях. Авторы отметили, что более низкий возраст наступления менопаузы у российских женщин соответствует их более низкой продолжительности жизни по сравнению с польскими и чешскими женщинами [108]. Этот паттерн

подтверждает представление о том, что возраст в менопаузе может служить индикатором общего состояния здоровья [148]. Тем не менее, результаты исследования показали, что курение и другие факторы риска не объясняют различия в возрасте наступления менопаузы между исследуемыми тремя группами населения Центральной и Восточной Европы. По мнению авторов, неизвестно, являются ли факторы риска индивидуального уровня для наступления естественной менопаузы также основными детерминантами в популяции.

Факторами, влияющими на возраст наступления менопаузы, являются репродуктивный и гинекологический анамнез. Паритет или длина менструального цикла влияют на возраст наступления менопаузы [1]. Остается неясным, связан ли возраст при менархе с возрастом наступления менопаузы [107, 161, 162]. Некоторые исследователи сообщают, что женщины с ранним менархе также имеют раннюю менопаузу [131]. Другие исследования отмечают, что у женщин с ранним наступлением менархе наблюдается поздняя менопауза или ассоциация не установлена [227]. В этом контексте интересные результаты приведены в работе Е.К. Vjelland и соавт. (2018). В ретроспективном когортном исследовании приняли участие 336 788 женщин Норвегии, средний возраст менопаузы составил 51 год, было установлено, что возраст менопаузы практически не зависел от возраста менархе. Крупнейшее исследование за 2006–2010 годы, в котором участвовало 100 707 женщин из Великобритании, показало, что возраст менопаузы возрастает линейно с увеличением возраста при менархе [219].

Исследования дали смешанные результаты о связи между возрастом женщины, началом наступления менопаузы и использованием комбинированных оральных контрацептивов [74, 181].

Результаты многих исследований подтверждают, что на сроки наступления менопаузы влияют многие факторы: генетические, социально-экономические, географические, психологические, поведенческие, хронические заболевания различных органов и систем. Климактерический период является естественным физиологическим процессом, однако большинство женщин страдают от КС и испытывают проблемы, связанные со здоровьем [20].

1.2 Выраженность климактерического синдрома у женщин в постменопаузе

У многих женщины во время климактерического периода проявляется комплекс признаков и симптомов гипоестрогении. Хотя большинство симптомов не опасны для жизни, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни и могут влиять на общее состояние здоровья женщин в менопаузе [94, 110, 169].

Климактерический синдром (КС) описан как совокупность патологических симптомов (физических и нефизических), развивающихся на фоне эстрогенной недостаточности вследствие угасания функции яичников [36, 224]. Характер выраженности КС неоднороден среди женщин, в зависимости от степени тяжести течения КС различают его легкую, средней степени тяжести и тяжелую формы.

Для ранних менопаузальных симптомов характерны вазомоторные нарушения, которые представляют собой наиболее неприятные симптомы менопаузы и самую частую причину, по которой женщины обращаются за медицинской помощью во время менопаузального периода [36, 73, 85, 157]. Исследования показали, что у 90% женщин в периоде менопаузального перехода наблюдаются вазомоторные симптомы КС, из них у 10–30% – тяжелые симптомы, у 2/3 женщин в течение многих лет сохраняются различной степени выраженности вазомоторные симптомы, влияющие на здоровье и приводящие к снижению качества жизни [201, 208, 225].

В исследованиях отечественных и зарубежных авторов приведены данные о структуре жалоб женщин при КС. Среди всех вазомоторных симптомов женщины часто описывают приливы и потливость, которые связаны с внезапным ощущением жара в лице, шее и груди, покраснением, ознобом и сохраняются в течение нескольких минут или менее [84, 129, 167]. В среднем женщины сообщают о 4–5 приливах в день, хотя у некоторых женщин их бывает больше [67, 189]. Дневные приливы регистрируются чаще, чем ночные. У каждой четвертой женщины ежедневно отмечаются вазомоторные симптомы, которые, кроме приливов, включают в себя чувство беспокойства, нарушение сна и

ощущение сердцебиения [116]. У 37% женщин типичные менопаузальные симптомы начинаются уже при переходе в менопаузу, у 40% – совпадают с менопаузой [35]. Чаще всего они длятся в течение 1–2 лет, но могут продолжаться 7–10 лет. В некоторых исследованиях было установлено, что у женщин с более ранним началом менопаузы средняя продолжительность составляет 10 лет [167, 222].

Популяционное проспективное исследование наблюдения женщин старшего репродуктивного возраста в течение 16 лет показало, что средняя продолжительность приливов, от умеренных до тяжелых, составила 10,2 года (по сообщениям женщин) [141]. Среди женщин, у которых симптомы проявились в начале периода менопаузального перехода, средняя продолжительность симптомов составила 11,6 года.

Многие исследования изучали характеристики женщин, которые чаще всего отмечают приливы. Были сделаны выводы, что факторами, влияющими на выраженность КС, являются поведение в отношении здоровья, генетика, возраст, окружающая среда, географическое положение, образ жизни, социальное происхождение, уровень образования, приверженность в питании, культура и религия, занятость, физическая активность, ИМТ, гормональный статус [107, 193, 214].

В исследованиях было отмечено, что женщины, занятые трудовой деятельностью, с высшим образованием и с более высоким доходом, как правило, имеют более слабые симптомы КС [120].

Ряд авторов указывают, что курение и злоупотребление алкоголем положительно коррелируют с КС [120]. Чрезмерное употребление алкоголя может привести к избыточному весу и ожирению, что также является фактором риска приливов [203].

В отличие от противоречивой роли факторов образа жизни, установлено, что психосоциальные факторы, такие как тревога и депрессия, более последовательно связаны с вазомоторными симптомами [209]. Образ жизни,

социальное неравенство оказывают влияние на здоровье женщин, поэтому этим факторам следует уделять больше внимания.

В последние годы было показано, что КС определяется широким спектром факторов, в том числе расы, этнической принадлежности. Женщины различных этнических и расовых групп могут иметь разные симптомы КС в определенный период репродуктивного старения [189, 212]. Опрос в Финляндии показал, что 95% женщин в возрасте 52–56 лет и 64% женщин в возрасте 42–46 лет испытывают КС, и разные расы могут иметь различные степени выраженности симптомов [125].

Лонгитюдные исследования связи между вазомоторными симптомами и социальной и этнической принадлежностью показали, что данные симптомы более распространены среди представительниц афроамериканских народов, женщин с более высоким ИМТ, у менее образованных, с низким доходом, с аффективными расстройствами, у табакозависимых женщин [163]. Большое проспективное когортное исследование женского здоровья показало, что вазомоторные симптомы чаще всего наблюдаются у женщин во время ранней постменопаузы (общая распространенность приблизительно 70%) [163].

В исследованиях также рассматривались расовые и этнические различия течения КС. Результаты продемонстрировали, что распространенность вазомоторных симптомов значительно варьирует среди женщин разных этнических культур, например, у азиатских женщин реже встречается КС – лишь у 5–18% по сравнению с жительницами Америки, России – 70–80% [205]. N.E. Avis и соавт. (2018) отметили, что по сравнению с белокожими женщинами, афро- и латиноамериканки более часто сообщают о вазомоторных симптомах [116]. Несколько исследований показали, что у чернокожих женщин или афроамериканок распространенность вазомоторных симптомов была выше и приливы случались чаще, чем у белокожих [114, 116, 141].

Сообщалось, что симптомы КС были наименее серьезными среди китайских и японских женщин, симптомы вазоконстрикции (приливы и потливость) были самыми высокими среди чернокожих женщин, а нарушения сна были самыми

высокими среди белокожих женщин [148, 216]. Разные страны и разные расы могут иметь существенно различающиеся частоту, продолжительность и серьезность симптомов. Например, исследование SWAN (исследование «Здоровье женщин в разных странах») показало, что наиболее распространенный симптом КС – вазоконстрикция встречается у 45,6% чернокожих женщин, у 31,2% белокожих, у 20,5% китайцев и 17,6% японцев [208].

Эпидемиологическое исследование на Гавайях также показало, что европейские и американские женщины более склонны к покраснению и потоотделению по сравнению с азиатскими женщинами [208]. Частота приливов и потливости варьировала от 23,3% до 46,6% [194].

Целью исследования I. Wojag и соавт. (2016) был анализ возникновения и интенсивности КС у женщин в постменопаузе. Исследование проводилось в период 2014–2015 годов среди женщин, проживающих в Польше, Беларуси, на Украине, в Чехии и Словакии. Интенсивность всех симптомов менопаузы, измеренная при помощи индекса Купермана и шкалы Грина, была сходной у женщин в Польше, Чехии и Словакии. В этих странах тяжелая, умеренная и легкая менопаузальная симптоматика имела сходную частоту [152].

Предполагают, что на выраженность КС влияет ИМТ (на ранней стадии менопаузального периода). Выявлена взаимосвязь между степенью ожирения и тяжестью проявлений КС ($r = 0,75$), что косвенно может объяснить тот факт, что женщины с тяжелыми проявлениями КС позже вступают в менопаузу ($r = 0,30$) [91].

Было установлено, что статус занятости, личностные характеристики, неврологический статус, депрессия являются факторами риска развития и выраженности КС [4, 93, 178]. Прослеживалась закономерность между тяжелыми проявлениями КС и уровнем образования, у женщин рабочих профессий КС был более выражен [137, 197].

Гинекологический анамнез также имеет существенное влияние на скорость наступления и протекание менопаузы. У женщин с миомой матки, эндометриозом, гиперпластическими процессами эндометрия увеличивается

частота КС. Ранее проведенное лечение (гистерэктомия, овариэктомия, лечение рака молочной железы) существенно влияют на выраженность КС. В частности, количество операций на придатках, перенесенных женщиной, их объем занимают не последнее место и зачастую значительно истощают овариальный резерв, приближая, в сущности, состояние гипоэстрогении, которое в случае хирургической менопаузы настигает женщину более резко, минуя естественную плавную кривую снижения титра эстрогенов. В связи с этим важно помнить о необходимости щадящей хирургии на придатках не только у молодых пациенток, но и у женщин позднего репродуктивного периода. Не только объем хирургического вмешательства, но и выбор оперативного доступа может оказать решающее значение в дальнейшем на состояние гинекологического здоровья женщины. Лапароскопический доступ в гинекологии имеет ряд статистически значимых преимуществ по сравнению с лапаротомным: в 5,5 раза снижается частота спаикообразования, подчеркивается меньшая длительность госпитализации (1–3 дня), более быстрое выздоровление и восстановление трудоспособности [44, 45].

Для ранних менопаузальных симптомов характерны эмоционально-психические проявления (усталость, возбудимость, раздражительность, снижение либидо) разной степени выраженности [49]. Эти нарушения появляются чаще в возрасте 46–50 лет, имеют различную интенсивность и могут продолжать беспокоить женщин до 60 лет или дольше [102]. Также встречаются такие проявления, как изменение кожи и ее придатков (снижение эластичности кожи, сухость и ломкость ногтей, сухость слизистых оболочек, пигментация, гипертрихоз). Симптомы могут возникать постепенно или внезапно и обычно прогрессируют со временем дефицита эстрагена [62, 143, 206].

Большинство женщин проходят через менопаузальный переход без затруднений, но некоторые испытывают расстройства настроения. Связь между КС и депрессией широко изучалась, но были получены противоречивые результаты [33, 178]. Распространенность депрессивных симптомов среди женщин среднего возраста варьируется в зависимости от страны: 24% – в Пекине,

Китае, 25% – в Турции, от 31 до 38,7% – на Тайване, 40% – в Испании, 50% – в Филадельфии, США и 52% – в Мексике [126, 136, 141, 223]. В исследовании R.X. Li и соавт. (2016) по результатам обследования 1062 женщин в возрасте от 40 до 60 лет с КС была обнаружена положительная связь между климактерическим синдромом и депрессией. Национальное проспективное когортное исследование на Тайване показало, что КС повышает риск развития депрессивного расстройства у женщин в позднем возрасте [213]. Анализ результатов, полученных при исследовании пациенток по шкалам депрессии и тревоги, показывает, что чем тяжелее проявления КС, тем более выражены аффективные расстройства [43, 64].

С.Т. Chen и соавт. (2012) обследовали пациенток в периоде менопаузального перехода с КС в 14 медицинских клиниках Китая, результаты показали, что 78,43% женщин имеют вазомоторные симптомы КС, в основном от лёгкой до умеренной степени [196]. Наиболее распространенными симптомами КС были усталость (71,48%), раздражительность (68,68%), бессонница (67,65%), боль в суставах и мышцах (64,11%) и гиперемия (57,90%). На разных стадиях менопаузы выраженность симптомов различалась, особенно для поздней менопаузы (59,1%) и постменопаузальной стадии (51,1%) [148].

Результаты исследований пациенток в период менопаузы показывают, что истощение функции яичников и потеря эстрогена могут привести к синдрому расстройства мочеполовой системы [27, 176]. Генитоуринарные симптомы относят к средневременным симптомам КС, которые проявляются у более половины женщин в постменопаузе, вызывая неприятные симптомы, включающие сухость влагалища, зуд, диспареунию, учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, а также сексуальные нарушения [6, 72, 140, 143, 144, 187, 207].

Результаты многоцентрового исследования с участием 430 испанских женщин показали, что распространенность генитоуринарного синдрома составила 70% среди женщин, обратившихся к гинекологу, причем у 60,2% диагностирован без предъявления жалоб. Синдром был в значительной степени связан со

стрессом, недержанием мочи, гиперактивным мочевым пузырем и опущением влагалища [145].

По данным L. Geng и соавт. (2018), распространенность генитоуринарного синдрома среди китайских женщин в возрасте 40–65 лет, обратившихся к гинекологу, составила 30,8%. У женщин в постменопаузе распространенность синдрома была выше, чем у женщин в периоде менопаузального перехода ($p < 0,05$). Авторы выявили, что генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) часто встречается у женщин среднего возраста, были выявлены связи между данным синдромом и постменопаузой, абортами, ИМТ и диабетом [218]. Y. Chua и соавт. (2017) отметили, что только 35% азиатских женщин предъявляли жалобы на ГУМС. Меньшее количество выявления мочевого синдрома у азиатских женщин связано с недостаточной осведомленностью женщин о симптомах, низкой обращаемостью к медицинским специалистам, недостаточной диагностикой, а также из-за сексуального смущения и деликатного характера проблемы [144]. Таким образом, считается, что реальная распространенность выше.

В позднем постменопаузальном периоде развивается метаболический синдром, представляющий собой совокупность взаимозависимых факторов, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, остеопороз [35, 60, 209]. Появляется неврологическая симптоматика (снижение памяти, зрения, слуха) [1, 12, 23]. Поперечные исследования показали, что по сравнению с женщинами в пременопаузе у женщин в постменопаузе значительно больше наблюдается висцеральное ожирение [174].

Метаболический синдром является известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и встречается у 40% женщин в постменопаузе [9, 40, 54, 86, 88]. С течением времени на разных стадиях менопаузы отмечается постепенное увеличение тяжести метаболического синдрома [26, 32, 220].

Проведенный анализ факторов риска развития КС у женщин в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе показал, что пациентки с

эндокринологическими заболеваниями и ишемической болезнью сердца значительно чаще страдают тяжелыми проявлениями КС ($p < 0,001$) [85].

Было показано, что в течении и прогрессировании метаболического синдрома отмечаются расовые и этнические различия. По данным исследования M.J. Gurka и соавт. (2016), у чернокожих женщин, в частности, наблюдалось более быстрое прогрессирование тяжести метаболического синдрома в течение периода менопаузального перехода, чем в постменопаузе [192]. В постменопаузальном периоде (по сравнению с предыдущими периодами) у белокожих женщин отмечалось неблагоприятное снижение уровня липопротеинов высокой плотности.

В литературе имеется не мало сообщений о появлении таких метаболических нарушений, как остеопороз, который распространен среди женщин в постменопаузе [28, 76]. По данным отечественных исследователей, остеопороз отмечается у 10% женского населения, а 15% имеют остеопению [77].

M. Abbasi и соавт. (2017) при изучении связи метаболического синдрома с развитием остеопороза у женщин в постменопаузе выявили, что у 28% женщин с метаболическим синдромом встречался остеопороз [195]. По данным исследования A. Maghraoui и соавт. (2014), у женщин в постменопаузе со средним возрастом ($61,0 \pm 7,8$) года распространенность остеопороза была аналогичной с метаболическим синдромом и без него [173].

Изучение связи ожирения с остеопорозом и метаболическим синдромом у корейских женщин в постменопаузе выявило, что распространенность остеопороза и метаболического синдрома составила 40,8 и 48,5% соответственно. Возраст, социально-экономический статус, статус курения и использование гормональной терапии различались среди групп женщин с ожирением. Соотношение одновременного наличия остеопороза и метаболического синдрома в группах с ожирением на основе ИМТ и окружности талии, ожирением на основе ИМТ, ожирением на основе окружности талии и без ожирения составило 7,39 [95% доверительный интервал (ДИ) = 4,83–11,31], 0,74 (95% ДИ = 0,27–1,98), 7,07 (95% ДИ = 4,72–10,58) и 1 соответственно [158].

Таким образом, выраженность КС у женщин в постменопаузе зависит от общего состояния здоровья женщины и индивидуальных особенностей ее организма, проявляясь ранними, средневременными и поздними обменными нарушениями, а также КС может быть вызван многофакторным этиопатогенезом, включая физические, социально-демографические, культурные и психологические факторы.

1.3 Предикторы и прогнозирование климактерического синдрома

Патологический климактерий является одной из важнейших медико-социальных проблем современности. За последние годы число женщин с патологически протекающим климактерическим периодом неуклонно возрастает и, по данным различных авторов, варьирует от 30 до 75% [37, 164]. Известно, что многочисленные факторы могут влиять на возраст начала менопаузы и выраженность КС. Применение клинической прогностической модели может с определенной степенью точности позволить предсказать значимость различных факторов.

Обзор современных публикаций свидетельствует о том, что одним из наиболее рациональных методов выделения групп риска развития заболеваний или их осложнений является математическое прогнозирование, которое в настоящее время широко востребовано в клинической практике врачей всех специальностей [90]. Создание прогностической модели позволит вовремя определить вероятность возникновения КС и дифференцированно подойти к профилактике и лечению для обеспечения уменьшения числа постменопаузальных осложнений [38].

С помощью моделей прогнозирования были проанализированы генетические, экологические и репродуктивные факторы. Анализ патогенетических условий формирования климактерических нарушений у женщин показал взаимосвязь наследственных, перинатальных, психологических и семейно-социальных факторов [3, 119].

В научных публикациях сообщается, что основными предикторами, подлежащими учету и оценке, могут выступать: нарушения менструальной функции, уровень половых гормонов, возраст, отсутствие брака, ИМТ, курение, сопутствующая соматическая патология, гинекологические заболевания, число антральных фолликулов, возраст наступления менопаузы у матери, а также различные сочетания этих параметров [21, 97, 123, 168, 177].

В исследованиях, касающихся изучения прогностических факторов, использовались различные переменные: возраст при менструации, прием оральных контрацептивов и паритет, курение, ИМТ и другие [115, 185]. Результаты указывают на общее влияние этих переменных факторов на течение КС. Мнения исследователей по поводу роли предикторов КС далеко не однозначны. Так, если одни исследователи обнаружили высокую значимость вышеперечисленных маркеров для прогнозирования приближения и течения менопаузы, то другие считают, что уровень образования, особенности профессиональной деятельности, профессиональные вредности, вредные привычки, количество беременностей, наличие инфекций, передающихся половым путем, применение гормональной контрацепции не влияют или незначительно влияют на характер течения климактерического периода [79]. По мнению некоторых авторов, для прогнозирования наступления менопаузы и течения КС необходимо учитывать несколько клинических, эндокринных и ультразвуковых маркеров и динамических тестов [42].

Д.В. Ельчанинов (2012) приводит данные, что предикторами тяжелого течения КС в первые пять лет естественной постменопаузы являются приливы жара и потливость за 1–2 года до менопаузы, отсутствие предшествовавшего менопаузе периода нарушения менструальной функции [24]. E.W. Freeman и соавт. (2004) предполагают, что предменструальный синдром (ПМС) может выступать как предиктор КС. Результаты исследования продемонстрировали, что женщины с ПМС подвергались большему риску приливов, подавленного настроения, плохого сна и снижения либидо [186].

Н.Ф. Захаренко и соавт. (2018) сообщили, что изучая клинико-социальные характеристики женщин, определили 9 главных факторов, которые оказали наибольшее влияние на риск развития тяжелых форм КС: стрессовые ситуации в анамнезе, наличие вредных факторов производства, употребление алкоголя, курение, тип акцентуации личности, экологичность условий проживания, наличие тревожности, экстрагенитальные заболевания и хирургическое лечение эндометриоза в анамнезе. При анализе частоты КС с тяжелой степенью течения у данной группы пациенток была подтверждена чувствительность математической модели – 90,38%. Это подтверждает высокую прогностическую точность математического прогнозирования [38].

Т.Ф. Татарчук и соавт. (2017) для оценки степени важности факторов, влияющих на течение менопаузы у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы, использовали метод построения и анализа многомерных математических моделей. Авторы отметили, что использование метода прогнозирования, профилактики и лечения позволяет снизить интенсивность нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств при менопаузе [215].

Л.Н. Кобозева (2003) сообщила, что на основе выявленных факторов риска развития КС разработана комплексная нейросетевая программа с чувствительностью 96,0% и специфичностью 90,0%, которая дает возможность использовать данный метод для постановки индивидуального прогноза развития климактерических расстройств и выделить группу женщин пременопаузального периода с высоким риском развития данной патологии для своевременного проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий [39].

Предложенный И.Ю. Невмержитской (2009) способ прогнозирования наличия остеопенического синдрома у женщин в менопаузе с использованием дискриминантного и многомерного статистического анализа позволяет определять индивидуальный риск его развития с вероятностью 89% [90].

Многочисленные исследования особенностей КС проводятся в разных странах с целью поиска факторов, в том числе биохимических и гормональных

маркеров, которые облегчили бы определение времени наступления менопаузы у женщин. Согласно результатам современных исследований, антимюллеровый гормон (АМГ) может быть прогностическим маркером времени наступления менопаузы [55, 111, 160]. Согласно некоторым исследованиям, время менопаузы может быть предсказано с помощью математической модели на основе одного измерения АМГ и возраста пациента [181]. Исследование М. Dólleman и соавт. (2015) показало, что расчет риска наступления менопаузы в течение ближайших 10 лет с использованием АМГ был у молодых женщин на 14% точнее, чем при использовании модели без учета АМГ [105].

Другие авторы [181, 183] отмечают, что для улучшения прогнозирования времени наступления менопаузы помимо АМГ использовались и другие параметры, а именно – индекс массы тела и курение [183].

Ряд авторов указывают на эффективность использования комплекса эндокринных маркеров ингибин В, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и АМГ для прогнозирования возможных климактерических расстройств [87].

Изучение особенностей патогенеза остеопороза у женщин с естественной менопаузой показало, что такие параметры, как уровень витамина D3 в сыворотке крови, остеокальцин, кальцитонин, паратиреоидный гормон и их взаимосвязь в зависимости от возраста, остеопении и остеопороза, являются информативными в прогнозировании развития КС при естественной менопаузе [159].

Ретроспективный анализ показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты (ПОЛ-АОСЗ) у женщин в периоде менопаузального перехода позволил сделать вывод о повышенном риске развития КС и более тяжёлом его течении у больных, имеющих признаки оксидативного стресса в периоде менопаузального перехода. Выявленная зависимость позволяет расценивать показатели ПОЛ-АОСЗ как важный прогностический критерий развития симптомов данного заболевания [62].

И.И. Черниченко (2016) отметил, что определение фенотипа ацетилирования, а также локусов Cw2 и DR1DR5 при HLA (human leucocyte antigens – антигены тканевой совместимости) типировании способствует

выявлению предрасположенности женщин к развитию климактерических расстройств, а также позволяет прогнозировать их интенсивность. Разработанная математическая модель индивидуального прогнозирования развития КС с диагностической эффективностью 92,72% позволяет осуществлять доклиническое прогнозирование развития этого синдрома у женщин разных возрастных групп по результатам данных анамнестического исследования [97].

Обзор современных публикаций подтверждает внимание исследователей к изучению факторов развития КС. Определение предикторов периода фертильности у женщин приобретает все большее значение из-за старения общества. Другой проблемой, которая находится на пути решения, является своевременное определение групп риска, а также проведение превентивных мер, позволяющих существенно снизить частоту развития различных заболеваний, которые значительно чаще возникают после менопаузы.

При оценке влияния различных неблагоприятных факторов на течение КС требуется применение многомерных методов математической статистики [65, 124]. Индивидуальное прогнозирование риска развития КС будет способствовать разработке системы профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты КС.

1.4 Метод градиентного бустинга в вопросах прогнозирования развития климактерического синдрома

Один из методов машинного обучения – градиентный бустинг в последние годы привлекает все большее внимание ученых и клиницистов из разных областей медицины своей простотой и высокой точностью результата [18, 59]. Так, в кардиологии, эндокринологии и неврологии, например, на сегодня уже накоплена внушительная база исследований о применении методов машинного обучения в клинической практике. В 2017 г. М.В. Сахибгареевой и А.Ю. Заозерским было изучено прогнозирование возникновения и течения заболеваний с использованием искусственного интеллекта [199]. Авторы анализировали данные о 7918 случаях заболеваний по 4 нозологиям: E11

Инсулинонезависимый сахарный диабет; E74 Другие нарушения обмена углеводов; E78 Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии; D50 Железодефицитная анемия. За основу были взяты результаты анализов крови, мочи, цитологических исследований. Для прогнозирования развития заболеваний авторы применяли такие методы машинного обучения, как деревья решений, искусственные нейронные сети и градиентный бустинг. Метод градиентного бустинга показал самый точный результат: AUC от 89 до 98%. В 2019 г. Н. Lai и соавт. опубликовали данные об опыте применения алгоритмов МО в предиктивной диагностике сахарного диабета [184]. В исследовании использовались сведения о 13 309 пациентах. Выборка данных была получена в базе Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network (CPCSSN) и содержала информацию о поле, возрасте, индексе массы тела, уровне триглицеридов, сахара в крови натощак, систолическом артериальном давлении, ЛПВП и ЛПНП. Для построения модели прогнозирования использовали методы логистической регрессии и градиентного бустинга, последний из которых показал наилучший результат: AUC=0,85. В 2018 году С. Ye и соавт. провели масштабную работу по выбору и обоснованию применения метода машинного обучения для прогнозирования гипертензии с участием 1 500 000 пациентов [226]. Был применен метод градиентного бустинга с результативностью AUC=0,87. В 2019 году американскими учеными из университета Северной Каролины А. Dinh и соавт. проведено сравнение методов машинного обучения для прогнозирования диабета и сердечно-сосудистых заболеваний с участием 5 000 пациентов [104]. В основе исследования – метод градиентного бустинга с точностью результата AUC=0,96. Также в 2019 году в британском издании Journal of Clinical Medicine представлена работа J. Gordon, B. Lerner [149]. Ученые применили методы случайного леса и градиентного бустинга для прогнозирования бокового амиотрофического склероза у 3772 пациентов (Prec.=0,85).

Возвращаясь к теме прогнозирования и ведения менопаузы, следует отметить, что в данной области на сегодняшний день нет достаточно широкой базы исследований методов машинного обучения. В 2020 году Jae-Geum Shim и

соавт. проведено исследование по предикции развития остеопороза у постменопаузальных пациенток с применением метода градиентного бустинга [112]. В исследовании приняли участие 1792 женщины. Похожая работа была проведена в 2022 году Youngihn Kwon и соавт. в корейской популяции с участием 1431 женщины [172]. Также было проведено несколько исследований по прогнозированию развития рака молочной железы и рака яичников с использованием алгоритмов градиентного бустинга [80, 113, 182]. В этих работах учеными анализировались исследования корейской, итальянской и российской популяций женщин.

1.5 Фармакотерапия климактерического синдрома

Климактерический синдром включает в себя множество неприятных симптомов, которые часто имеют продолжительный характер. Для коррекции климактерических нарушений используется целый ряд средств, среди которых выделяют как гормональные, так и негормональные лекарственные препараты, а также местную вагинальную терапию [15, 53].

Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями доказано преимущество менопаузальной гормональной терапии при раннем ее назначении не только для эффективной терапии КС, но и профилактики поздних осложнений патологического течения менопаузы [5, 13, 52, 83, 101]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по менопаузе, при назначении МГТ рекомендуется придерживаться так называемой временной гипотезы: следует начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет при длительности менопаузы менее 10 лет.

К числу основных типов препаратов для МГТ относятся препараты, содержащие эстрогены. Преимуществами оральных эстрогенов является то, что они удобны в применении, оказывают положительный эффект при различных климактерических расстройствах [61, 92].

Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме с использованием двухфазных препаратов показана женщинам с интактной маткой

в периоде менопаузального перехода или в ранней постменопаузе [103, 211]. Оральные и трансдермальные гормональные препараты с эстрогеном имеют сравнимую эффективность при лечении симптомов менопаузы [53, 109]. Эффективность лечения зависит от дозы, длительности применения, способа введения, времени начала терапии.

Использование гестагенных препаратов в большинстве случаев приводит к благоприятным результатам лечения вазомоторных симптомов, без вредных последствий, что доказано в клинических исследованиях [95]. Согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе (IMS, NAMS, POAG), наиболее приемлемыми гестагенами в МГТ являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон [53, 134, 217]. В отечественных исследованиях также зарегистрировано, что сочетание 1 мг эстрадиола с дидрогестероном представляет собой современный низкодозированный режим МГТ [36, 71].

На основе метаанализа исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности низких доз дроспиренона (ДРСП) и 17 β -эстрадиола для лечения вазомоторных симптомов КС у женщин в постменопаузе, сделан вывод, что комбинация ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг купирует вазомоторные проявления КС, также способствует снижению частоты и выраженности симптомов генитоуринарного синдрома, что, следовательно, повышает качество жизни пациенток [19]. И.А. Салов и соавт. (2018) показали в своем исследовании, что при длительной МГТ у пациенток в ранней постменопаузе данный препарат продемонстрировал свою эффективность и безопасность [78]. В других исследованиях отмечается, что системное введение 17- β эстрадиола 1 мг, дроспиренона 2 мг эффективно восстанавливает когнитивную функцию [31]. Ряд авторов указывает, что данная комбинация является эффективной для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут быть у определенных групп пациенток в постменопаузе [29, 117]. По мнению ряда исследователей, низкодозированная комбинированная МГТ, содержащая ДРСП, может рассматриваться у определенной группы женщин в

ранней постменопаузе при дифференцированном подходе к назначению. Обобщенные результаты рандомизированных контролируемых исследований, представленных в Кокрановских систематических обзорах, показали, что комбинация эстроген-гестагенных препаратов более эффективна, чем применение одних эстрогенных препаратов при лечении вазомоторных симптомов [122, 171]. В последнее время возросло использование комбинированной гормонотерапии среди женщин США. Наиболее часто используемыми оральными эстрогенами для системного лечения симптомов менопаузы являются эстрадиол и эстрогены конъюгированные, стандартные дозы составляют 1,0 мг и 0,625 мг соответственно [109].

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что на фоне низкодозированного режима локальной гормональной терапии комбинированным препаратом, содержащим эстриол, лактобациллы и прогестерон, наблюдалась постепенная редукция симптомов атрофии влагалища [37].

В.Н. Прилепская (2018) приводит данные, что при лечении генитоуринарного менопаузального синдрома применяли препарат эстриол, который способствовал восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в предменопаузном и постменопаузном периодах. Авторы отметили специфические особенности действия препарата на таргентные органы и отсутствие пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы [69]. В других исследованиях также отмечается, что применение низкодозированного режима локальной терапии эстриолом способствовало восстановлению эпителия влагалища [25, 99].

FDA (Food and Drug Administration) одобрил комбинацию конъюгированных эквинных эстрогенов и базедоксифена. Лечение эффективно снижает менопаузальные симптомы, в независимости от сроков начала терапии (менее или более 5 лет постменопаузы) [154]. В рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS) указано, что при применении низко- и ультранизкодозированных режимов эстроген-прогестагенных препаратов отмечается меньшее число случаев неблагоприятных событий [188].

Накопленный опыт фармакотерапии КС показывает, что представляется целесообразным применение комбинированных препаратов, способствующих не только улучшению качества жизни женщин, но и снижению риска кардиометаболических заболеваний [83]. В исследованиях было установлено, что комбинирование низкодозированного гормонального препарата, содержащего 1 мг 17- β -эстрадиола и 2 мг норэтистерона ацетата, низкодозированного гормонального препарата (НД-МГТ), содержащего 1 мг 17- β -эстрадиола и 2 мг норэтистерона ацетата (в непрерывном режиме в течение 6 мес.), и бальнеотерапии достоверно улучшает течение КС [96].

Эстрогеновая терапия может назначаться женщинам с хирургически удаленными яичниками, синдромом преждевременного истощения яичников, при переходе в менопаузу, а также женщинам с удаленной маткой вне зависимости от фазы климактерия [208, 211]. Трансдермальные составы эстрадиола также эффективны. Кожные гели представляют собой наиболее часто используемые трансдермальные составы эстрадиола [109]. Кроме того, трансдермальные гели эстрадиола, эмульсии и спреи применяются в различных дозах [156]. Достоверное снижение суммарного индекса менопаузы через 1 месяц после лечения на 68,3% (в группе сравнения – на 61%). В работе Р.И. Габидуллиной отмечается, что схема циклической гормональной терапии у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе, включавшая трансдермальное использование эстрогенов в индивидуально подобранной дозе и микронизированного прогестерона трансвагинально, оказалась эффективной, удобной в применении и безопасной, что подтверждается отсутствием побочных действий и хорошей переносимостью препарата всеми обследуемыми пациентками [16].

Результаты крупных клинических испытаний заставили врачей и пациентов задуматься о безопасности гормональной терапии при менопаузе. Анализ литературы позволяет отметить, что исследователи сосредотачивают свое внимание на освещении рисков, в основном связанных с раком молочной железы. Риски МГТ могут быть минимизированы при использовании наименьшей оптимальной дозировки и режима, в течение как можно более короткого периода

времени, однако это также может привести к уменьшению купирования вазомоторных симптомов. Рекомендуется назначать комбинированную терапию только для лечения менопаузальных симптомов, таких как вазомоторные симптомы (приливы жара) и вагинальная атрофия.

Обзор научной литературы позволяет отметить, что вопрос о выборе вида МГТ в данной возрастной группе остается сложным и противоречивым. Некоторые врачи рекомендуют женщинам в период менопаузы, начинающим системную гормонотерапию, начинать со стандартной дозы, в то время как другие рекомендуют начинать терапию с использования более низкой дозы и повышать титрование. В любом случае целесообразно использовать самую низкую эффективную дозу в течение кратчайшего периода времени, что позволяет отдельному пациенту достичь своих целей [34, 109].

Отмечен более низкий уровень побочных эффектов при применении гормональной терапии на ранних стадиях менопаузы (по сравнению с началом ее через 10 лет и более после наступления менопаузы), отмечен более низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний [166]. Результаты недавних рандомизированных клинических исследований показали, что абсолютные риски побочных эффектов, связанных с гормональной терапией, были намного ниже у молодых женщин (в возрасте 50–59 лет), чем у пожилых женщин.

Как показывают результаты исследований, риски различаются в зависимости от типа, дозы, продолжительности использования МГТ, пути введения, времени начала и того, используется ли прогестоген [75, 217]. Большинство специалистов считают, что для женщин, которые начинают ГТ после более 10 или 20 лет после наступления менопаузы или в возрасте 60 лет или старше соотношение пользы и риска представляется менее благоприятным из-за более высоких абсолютных рисков ишемической болезни сердца, инсульта, венозной тромбоэмболии и деменции.

По мнению специалистов, лечение должно быть индивидуализировано: определен наиболее подходящий тип ГТ, дозы, состав, пути введения и продолжительности применения [151]. Учет всех параметров состояния здоровья

позволит снизить риск развития нежелательных последствий и побочных реакций [81].

Несмотря на эффективность МГТ, имеются отрицательные побочные эффекты, которые ограничивают их применение и заставляют более тщательно выбирать метод лечения КС. Кроме того, некоторые пациенты могут предпочитать негормональные препараты или могут иметь противопоказания к применению эстрогена.

При негормональном лечении вазомоторных симптомов все чаще используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (чаще используемые для лечения депрессии), а также противосудорожные препараты (чаще используемые для лечения нейропатической боли). По результатам РКИ при лечении вазомоторных симптомов наиболее эффективными препаратами являются пароксетин, эсциталопрам, циталопрам, венлафаксин, десвенлафаксин, габапентин и прегабалин [58, 93, 150, 204, 217].

Применение селективных модуляторов рецепторов эстрогенов могут вызывать ряд побочных эффектов, таких как головокружение и другие побочные эффекты, самые серьезные среди них рак эндометрия и рак матки, тромбэмболические расстройства [56, 82, 204]. Имеется ряд ограничений к применению негормональных лекарственных препаратов, так как они могут увеличивать риск развития инсульта, особенно у пациентов старше 60 лет [14].

По данным систематического обзора негормональных методов лечения вазомоторных симптомов у пациентов с КС применение препарата десвенлафаксин значительно уменьшало вазомоторные симптомы [128]. Имеются также данные об эффективности применения миртазапина для коррекции вазомоторных симптомов [198]. Наиболее изученными антидепрессантами при лечении вазомоторных симптомов являются пароксетин и венлафаксин. Пароксетин мезилат представляет собой негормональный препарат, одобренный FDA в низких дозах для лечения вазомоторных симптомов [165].

В современных исследованиях отмечена эффективность препаратов STEAR (в том числе тиболона) в лечении климактерических расстройств. Для препаратов этой группы характерно избирательное воздействие на различные органы и ткани женского организма. Специалисты отмечают, что применение тиболона в терапии КС является наиболее физиологичным, а потому и наиболее безопасным средством терапии климактерических нарушений, его эффективность сопоставима с МГТ [18, 47].

В исследованиях отмечается, что позитивное влияние на вазомоторные симптомы у женщин с КС оказывают бензодиазепиновые транквилизаторы, которые могут применяться у пациентов с абсолютными или относительными противопоказаниями к МГТ [30, 68, 200]. Г.Б. Дикке (2019) отметил, что транквилизаторы (Грандаксин) и/или изофлавоны (Феминал) эффективны для лечения расстройств, ассоциированных с менопаузой. Оба препарата снижают частоту и выраженность приливов, тревожно-депрессивного синдрома, нарушений сна. Феминал, обладающий эстрогеноподобным эффектом, кроме того, оказывает положительное действие на состояние слизистых оболочек влагалища и мочевыводящих путей, улучшает когнитивные функции, снижает выраженность обменно-эндокринных нарушений у женщин в постменопаузе [22].

Л.Р. Агабабян и соавт. (2017) описали свой опыт негормональной коррекции климактерических расстройств. При наличии противопоказаний к МГТ был применен нейролептик Просульпин (действующее вещество сульпирид). Наибольшая эффективность препарата отмечена при лечении вегетативных расстройств и нервно-психических нарушений, связанных с КС. Результаты исследования показали, что препарат может быть использован в качестве альтернативной терапии у женщин с КС на фоне эндометриоза [2].

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что гормон эпифиза мелатонин эффективен в лечении КС легкой степени и улучшает нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы [89].

Нейропептидные вазомоторные блокаторы положительно зарекомендовали себя в лечении клинических проявлений КС [75]. В.Н. Прилепская (2017) в своей работе привела результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования лекарственного препарата Пинеамин® – комплекса полипептидов эпифиза. Преимуществами данного препарата являются быстрое купирование нейровегетативных симптомов КС, а также отсутствие токсичности [70].

Сравнительная оценка эффективности гидрохлорида γ -амино- β -фенилмасляной кислоты – Ноофена с ноотропным препаратом – Пирацетамом у пациенток с клиническими проявлениями КС показала эффективность ноофена, обусловленную в большей степени его транквилизирующим и антиастеническим действием [57].

По мнению специалистов, применение негормональной терапии целесообразно в качестве первой линии для облегчения вульвовагинальных симптомов, вызванных генитоуринарным симптомом менопаузы. Краткосрочные исследования препарата Ospemifena, представляющего собой агониста/антагониста эстрогена, уровень которого снижается во время менопаузы, показали улучшение сухости влагалища и связанной с ней диспареунии [118, 175].

Исследованиями установлено, что фармакотерапия КС может быть профилактикой многих возрастных изменений в организме женщины. Исследователи обращают внимание на необходимость комплексного подхода к терапии КС, включая коррекцию образа жизни, нутритивную и витаминную поддержку [8, 28]. В частности, Л.И. Мальцева (2020) в своем исследовании говорит о роли витамина Д в сохранении женского здоровья [46]. По данным исследований, на фоне комплексной терапии у 87% наблюдаемых женщин купировались краткосрочные симптомы, особенно вегетативные, и их психоэмоциональные проявления [17].

Каждый вариант лечения имеет свои ограничения, противопоказания, более или менее серьезные побочные эффекты и ограниченный период улучшения или

излечения. Таким образом, проблема лечения КС до сих пор остается нерешенной.

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что распространенность КС довольно высока. Современными исследованиями показано, что на сроки наступления менопаузы влияют многие факторы. КС характеризуется вариабельностью клинических проявлений. Гормональный дисбаланс может привести к проявления ряда аномальных вазомоторных симптомов, таких как симптомы атрофии мочеполовой системы, соматические симптомы и психические заболевания, с различной степенью выраженности КС. Эти симптомы могут влиять не только на здоровье женщин, но и на их работу, семью и межличностные отношения, т.е. в целом снижают качество жизни. Выявление и оценка факторов риска позволит разработать индивидуальную направленную терапию КС. Стратегии, направленные на профилактику и лечение КС, открывают возможность для улучшения качества жизни и увеличения продолжительности жизни.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач было проведено три этапа исследования.

Первый этап представлен анализом социокультурного статуса и психосоматического здоровья 3418 женщин от 45 до 60 лет на основе данных анкет: оценка здоровья во время менопаузы (Menopause health questionnaire), оценка качества жизни в период менопаузы (Uqol), оценка памяти, настроения и обработки информации (Memory mood and Information processing), состоящих из 74 вопросов.

Второй этап включил в себя статистический анализ данных 1396 исследуемых женщин периода менопаузального перехода и постменопаузы с целью определения особенностей менопаузального перехода, оценки факторов риска развития и прогрессирования климактерического синдрома у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы, а также характеристики КС и его выраженности, описания комплексного портрета (КП) женщины с патологическим течением менопаузы в зависимости от этнического происхождения, социально-финансового состояния, психосоматического здоровья, репродуктивного и соматического статуса.

Третий этап состоял из анализа лечебно-профилактического использования МГТ у 60 женщин периода менопаузального перехода с имеющимися симптомами гипоэстрогении, вошедших в группу риска по развитию патологического течения менопаузы. Основную группу составили 30 женщин, принимающих МГТ, 30 – вошли в контрольную группу (женщины, отказавшиеся от приема МГТ).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

I ЭТАП **$n=3418$**

Общее число исследуемых женщин
(от 45 до 60 лет)

Задачи I этапа:

Изучить состояние социокультурного статуса и психосоматического здоровья женщин периода менопаузального перехода и постменопаузального периода, проживающих в крупном промышленном городе (Казани), на основании комплексного анкетирования

II ЭТАП **$n=1396$**

Общее число женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы

Задачи II этапа:

1. Выявить особенности менопаузального перехода у женщин, проживающих в крупном промышленном городе.
2. Оценить факторы риска развития и прогрессирования климактерического синдрома у женщин, живущих в условиях крупного промышленного города, в периоде менопаузального перехода и постменопаузы

III ЭТАП **$n=60$**

Общее число женщин со средним течением климактерического синдрома

Задачи III этапа:

Оценить эффективность своевременного назначения МГТ в периоде позднего менопаузального перехода в поддержании психосоматического здоровья женщин

 $n=30$

Группа МГТ
(эстрадиол 1 мг,
дидрогестерон 10 мг)

 $n=30$

Группа контроля
(без терапии)

Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Материалы исследования

Исследование проведено в одном из крупнейших промышленных городов России (городе Казани) с населением 1 257 391 человек (данные Росстата на 1 января 2020 года) в период с сентября 2018 по март 2021 года.

На проведение исследования получено разрешение Комитета по этике Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2021 № 01/10.

Контингент исследования

1. 3418 женщин крупного российского промышленного города в возрасте от 45 до 60 лет, прошедших комплексное анкетирование на профилактических осмотрах при консультации гинекологом в крупных организациях г. Казани: ПАО «Ак Барс» Банк, АО «Казанский хлебозавод № 3», ООО «Татнефть-АЗС Центр», Управление ФНС России по РТ, УФСИН России по РТ, ОАО Казанский завод «Электроприбор», АО «Завод Электон», ООО «Казанский хлебозавод № 2», Казанский авиационный завод им. С.П. Горбунова – филиала ПАО «Туполев», АО «ТАИФ», АО «Радиоприбор», ПАО «Казанский вертолетный завод», МУП «Метроэлектротранс», ПАО «Казаньоргсинтез», Пенсионный фонд России по РТ, ООО «Казанский агрегатный завод», ООО «БАХЕТЛЕ».

2. На основании международной классификации возраста женщин по STRAW+10 (приложение 3) были выделены три группы: позднего репродуктивного периода ($n=1126$), периода менопаузального перехода ($n=706$), постменопаузального периода ($n=1004$). Анализируя полученные данные женщин периода менопаузального перехода и постменопаузы, определены особенности течения менопаузального перехода, выявлены предикторы патологического течения менопаузы. Среди имеющих их выделено 60 исследуемых. Они были поделены на основную ($n=30$), где проводилась коррекция гипоэстрогенных

симптомов с использованием МГТ (эстрадиол 1 мг+дидрогестерон 10 мг), и группу сравнения ($n=30$), отказавшихся от приема гормональной терапии.

Критерии включения для клинико-статистического анализа:

- женщины, проживающие в г. Казани, в возрасте от 45 до 60 лет.

Критерии не включения:

- женщины, не проживающие в г. Казани и не соответствующие возрастным критериям: менее 45, более 60 лет.

Критерии включения в клиническую группу:

- женщины в периоде менопаузального перехода с отсутствием менструаций от 4–6 месяцев, ФСГ \geq 30, с отсутствием фолликулов по УЗИ;
- наличие средней степени выраженности КС по шкале Грина;
- информированное согласие.

Критерии не включения:

- женщины в периоде позднего репродуктивного, периода менопаузального перехода с отсутствием менструаций от 6 до 12 месяцев и постменопаузального периодов;
- диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования;
- диагностированный или предполагаемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе;
- тромбозы в анамнезе;
- острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе;
- порфирия.

2.3 Методы исследования

1. Сбор информации на основании модифицированного опросника, включающего в себя Menopause health questionnaire (вопросник Северо-американского общества по менопаузе), Uqol (опросник качества жизни в период менопаузы), Memory mood and Information processing (опросник памяти,

настроения и обработки информации), состоящий из 74 вопросов, разработанные и внедренные в практику Североамериканским обществом по менопаузе в 2005 году (приложение 1).

2. Лабораторные методы исследования по стандартным методикам:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- мазок на флору;
- мазок на онкоцитологию;
- коагулограмма;
- биохимические показатели (глюкоза, общий белок, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, печеночные пробы, мочевины, креатинин);
- исследование гормонального профиля (ТТГ, Т4 свободный, ФСГ, ЛГ, Е2, пролактин и прогестерон);
- исследование крови на наличие ВИЧ-инфекции, HBs-Ag, реакцию Вассермана.

3. Оценка тяжести климактерического синдрома по шкале Грина (приложение 2).

4. Специальные методы:

- УЗИ органов малого таза на аппарате «TOSHIBA APLIO 300» (Япония) трансвагинальным датчиком с частотой 3,5, 7,5 МГц при опорожненном мочевом пузыре с помощью продольных и поперечных сечений аппаратами сложного сканирования. Во время исследования определялось расположение матки, ее размеры, оценивалась структура миометрия, наличие миоматозных узлов, их размер, расположение, образований придатков. За норму М-Эха принимали отражение от стенок полости матки и эндометрия, не превышающее 4–5 мм. При исследовании яичников, помимо их размеров, обращали внимание на толщину капсулы, наличие фолликулов.

- Цифровая маммография с полупроводниковыми детекторами, позволяющими фиксировать ионизирующее излучение и преобразовывать его в электрические сигналы, создающие изображение тканей молочной железы.

- Компьютерная томография – денситометрия. Определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом ДРА (производства фирмы «Discovery» (США) в области поясничных позвонков, в трех точках проксимального отдела бедра (шейке бедра, трохантере, в области Варда) с использованием T- и Z-критериев. T-критерий сравнивает полученную МПКТ с пиковой массой (максимальной МПКТ, которую может накопить молодой здоровый индивид в идеальных условиях). На основании этого критерия (согласно определению ВОЗ) устанавливался диагноз: норма – МПКТ в пределах ± 1 SD от пиковой массы остеопения – $1 \text{ SD} < \text{МПКТ} \leq 2,5 \text{ SD}$ от пиковой массы, ОП – МПКТ $< 2,5 \text{ SD}$ от пиковой массы.

- УЗИ сосудов шеи на аппарате «TOSHIBA APLIO 300» (Япония). Во время исследования оценивалась толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Этапы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Этапы исследования

Методы исследования	При включении в исследование	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Модифицированная анкета на основе Menopause health questionnaire (вопросник Североамериканского общества по менопаузе), Uqol (опросник качества жизни в период менопаузы), Memory mood and Information processing (опросник памяти, настроения и обработки информации)	+	–	–
Клиническое, в том числе акушерско-гинекологическое обследование, включающее сбор анамнеза	+	+	+
Оценка тяжести климактерического синдрома по шкале Грина	+	+	+

Продолжение таблицы 1

Методы исследования	При включении в исследование	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Стандартное комплексное клинико-лабораторное, диагностическое обследование	+	+	+
Исследование гормонального профиля	+	–	–
УЗИ органов малого таза	+	+	+
УЗИ сосудов шеи	+	–	+
Цифровая маммография	+	–	+
Рентгенологический – компьютерная томография – денситометрия	+	–	+
Статистический анализ	+	–	+
Градиентный бустинг	+	–	+

5. Методы статистического анализа:

- Программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc) и Microsoft Office Excel 2016 применяли для анализа полученных данных. Анализ и визуализацию данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R версии 4.0.4 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

- Точный критерий Фишера применяли для анализа переменных и симптомов, анализа симптомов менопаузы и соматических заболеваний, а также анализа отношения к менопаузе и удовлетворенности внешностью. При значении $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия между группами и проведено попарное сравнение групп.

- Корреляционный анализ использовали для анализа связи между количественными переменными (возраст первой менструации и возраст менопаузы, количество детей и возраст менопаузы, количество аборт и возраст менопаузы, эффект МГТ).

- U-критерий Манна – Уитни применяли для анализа влияния регулярности менструального цикла до менопаузы, курения, приема алкоголя, соматических заболеваний на возраст менопаузы.
- Тест Краскела – Уоллиса использовали для анализа связи возраста рождения последнего ребенка и возраста менопаузы.
- Градиентный бустинг – техника машинного обучения для задач классификации и регрессии, строящая модель предсказания в форме ансамбля слабых предсказывающих моделей, деревьев решений.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 I этап исследования

3.1.1 Общая характеристика исследуемых женщин

Исследование включило в себя анализ физических, медико-биологических и социальных аспектов жизни 3418 женщин крупного промышленного города страны (г. Казани) от 45 до 60 лет. В исследование вошли данные анкет 2836 женщин, так как, ввиду неполного количества ответов на вопросы, 582 были исключены. Средний возраст респонденток составил 50,1 лет \pm 1,82. Анализ этнического происхождения показал, что в исследовании преобладали представительницы татарской и русской национальности: 1516 (54%) и 1118 (39%) соответственно, в меньшем количестве представлены лица чувашской национальности – 87 (2,6%), еврейской – 50 (1,5%), украинской – 48 (1,4%), марийской – 27 (0,8%), башкирской – 24 (0,7%) (рисунок 2).

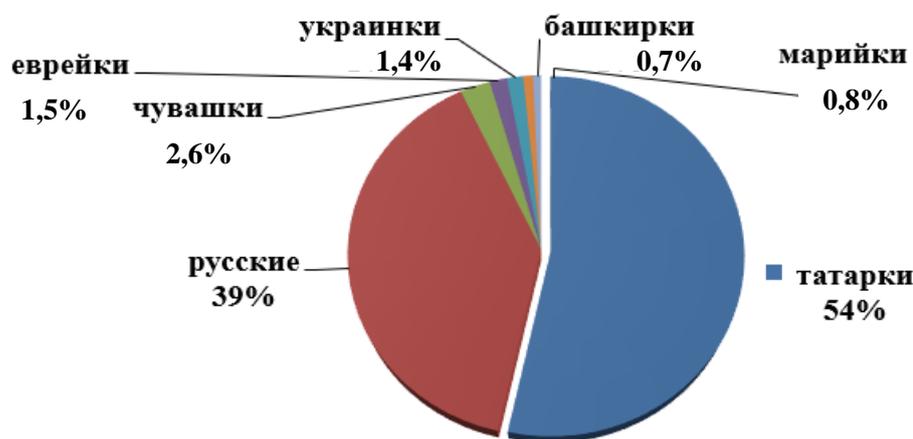


Рисунок 2 – Распределение исследуемых женщин по этническому происхождению

Анализ семейного статуса выявил, что большинство исследуемых женщин замужем – 1722 (60,7%), 740 (25,6%) – не состояли в браке, 260 (9,1%) – вдовы.

Полученные данные показали достаточно высокий уровень образования респонденток. Так, высшее образование получили 1528 (53,8%) исследуемых

женщин, при этом второе высшее образование имели 182 (11,9%), из них научная степень есть у 108 (7,06%). Среднеспециальное образование было у 1060 (37,3%) исследуемых, и только 250 (8,81%) ограничились средним общим образованием.

Проведенное исследование продемонстрировало, что женщины данной возрастной группы много времени уделяют работе, ведь подавляющее большинство из них – 2598 (91,6%) были трудоустроены, лишь 238 (8,35%) респонденток не работали, при этом 174 (6,1%) из них были на пенсии, а 64 (2,25%) являлись безработными.

Полученные данные позволили нам охарактеризовать род занятий и должность наших респонденток, эта информация отражена на рисунках 3 и 4.



Рисунок 3 – Структура ответов респонденток о роде занятий

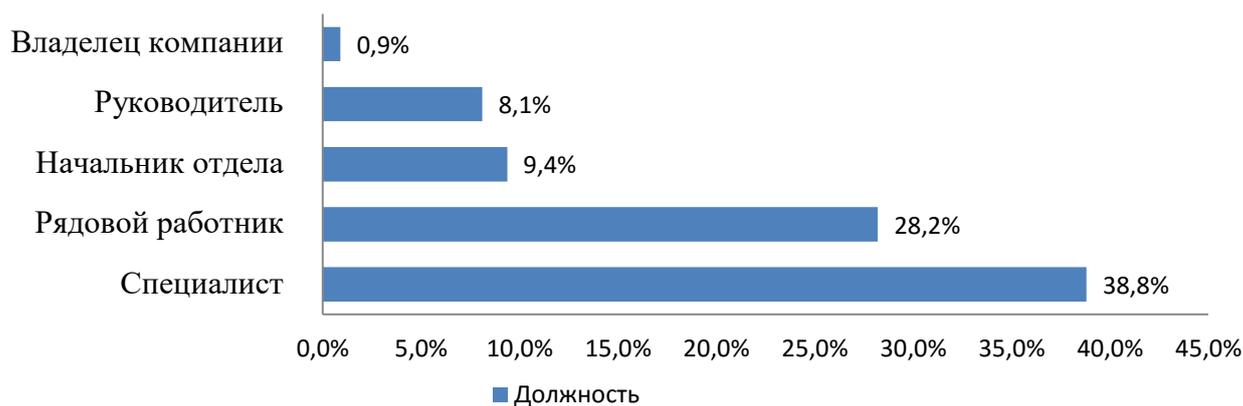


Рисунок 4 – Структура ответов респонденток о занимаемой должности

Согласно Трудовому кодексу РФ, количество рабочих часов в неделю не должно превышать 40, однако лишь 1204 (42,37%) женщин проводили на работе

менее 8 часов в день, тогда как 998 (35,1%) посвящали работе более 8 часов, а ненормированный график имели 298 (10,5%) опрошенных.

Несмотря на тот факт, что 9 из 10 женщин, участвовавших в исследовании, работали, семейный доход большинства из них составлял 60 тыс. руб. в месяц (39,4%) и 30 тыс. руб. (36,6%). Более благополучными в плане семейного заработка были лишь 13,46% проанкетированных: 228 из них (8,03%) имели достаток в пределах 60–100 тыс. руб., 130 (2,46%) – 100–200 тыс. руб., 56 (1,97%) – 200–300 тыс. руб., 26 (1%) – более 500 тыс. рублей.

Несмотря на внушительную профессиональную занятость основной части исследуемого контингента женщин, более половины из них находили время и на иные активности. Так, 53,94% регулярно занимались физической культурой. У подавляющего большинства (86,95%) имелось хобби (кулинария, вязание, пение, рисование). Также в свободное от работы время женщины находили время на встречи с детьми, подругами и родственниками.

Говоря о гинекологическом анамнезе, анализ репродуктивного здоровья опрошенных женщин позволил выявить средний возраст начала менструаций, который составил 13,38 лет, а средний возраст наступления менопаузы – 51,6 лет. Также были оценены следующие показатели: среднее количество беременностей у исследуемых женщин – 3,3, количество абортов – 1,5, среднее количество детей – 2,2.

Изучение женского здоровья исследуемых позволило нам также выявить, что 94,5% женщин реализовали свою детородную функцию, среди которых 8,7% респонденток не удовлетворены количеством имеющихся у них детей.

Учитывая, что к возрасту менопаузы женщины, как правило, имеют уже немалый багаж соматических заболеваний, мы проанализировали и выявили наиболее распространенные из них, отразив результаты в таблице 2.

Также в результате анализа полученных данных удалось определить структуру гинекологических заболеваний, выявленных в течение жизни у участниц опроса: у трети имела миома матки, у каждой пятой – эндометриоз, у 8% до наступления менопаузы были различные нарушения менструального цикла (таблица 3).

Таблица 2 – Структура ответов респонденток о наличии соматических заболеваний

Сопутствующие заболевания	Абсолютное число	%
Гипертоническая болезнь	928	32,7
Заболевания ЖКТ	758	26,5
Заболевания щитовидной железы	450	15,9
Заболевания сердечно-сосудистой системы	276	9,7
Метаболические изменения	1260	44,43
Расстройства вегетативной нервной системы	1608	56,7
Мигрень	976	34,4
Нарушение аллергического статуса	550	19,4
Онкология различной локализации	126	4,4

Таблица 3 – Перенесенные гинекологические заболевания

Заболевания	Абсолютное число	%
Лейомиома матки	900	31,7%
Эндометриоз	542	19,1%
Нарушения менструального цикла	226	8%

Что же касается хирургических вмешательств по части гинекологии, у 15% к моменту наступления постменопаузы была проведена гистерэктомия, 8% женщин перенесли экстирпацию матки с придатками, а в 2,68% случаев потребовалось удаление шейки матки.

Проанализировав методы контрацепции, когда-либо использованные респондентками, мы пришли к выводу, что наиболее часто применялись презервативы (46,4%) и ВМС (35,33%). Прерванный половой акт использовали с целью предохранения от беременности в 30,61% случаев, календарный метод – в 27,57%. К гормональной контрацепции, известной в качестве одного из самых эффективных методов, обращалась лишь каждая пятая (21,37%) из исследуемых (рисунок 5).

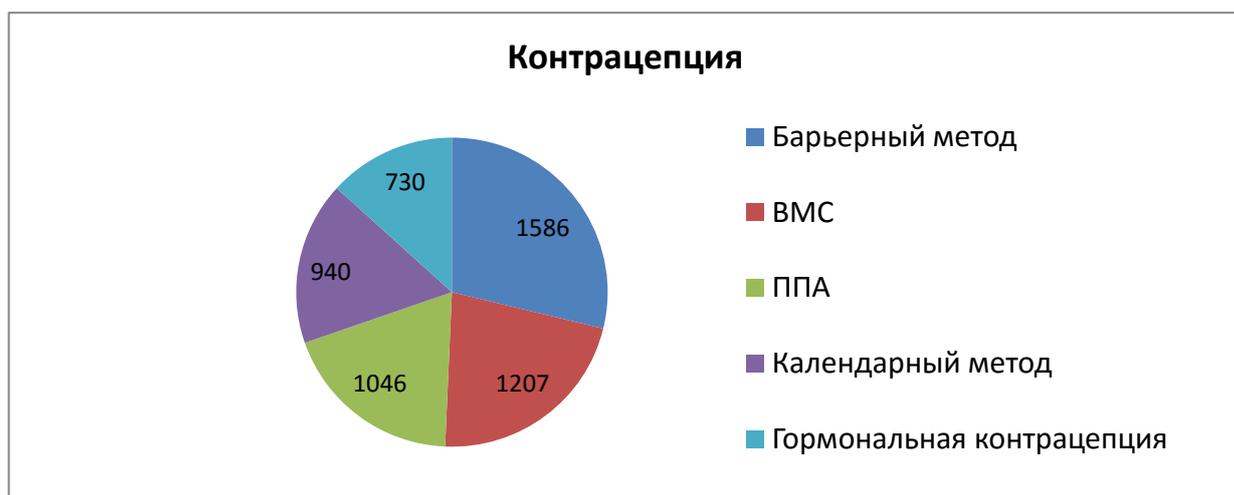


Рисунок 5 – Структура ответов, исследуемых об использованных методах контрацепции

Образ жизни и внешние факторы, как уже было многократно доказано, значительно влияют на ее качество и состояние соматического здоровья: регулярная физическая и умственная деятельность, правильное питание, отказ от вредных привычек и минимизация стресса ведут к сохранению здоровья и активному долголетию, а несоблюдение вышеперечисленных мер, напротив, имеет прямую корреляцию с уменьшением продолжительности жизни и увеличением числа нозологий в анамнезе. Тем не менее многие проанкетированные нами женщины имели те или иные вредные привычки. Так, почти у каждой десятой (9,87%) имелась никотиновая зависимость, каждая третья (37,66%) употребляла алкоголь и почти все (96%) – кофеин, тогда как особой диеты придерживались только 5,36% респондентов.

Стресс, как ни досадно, является неотъемлемой частью жизни современной женщины и полученные нами данные лишь подтвердили это: 2181 (63,8%) участниц опроса отметили наличие значимых стрессовых раздражителей в жизни, из них 902 (26,4%) – семейные, 612 (17,9%) – связанные с состоянием здоровья, 566 (16,57%) – с работой, 502 (14,7%) – финансовые, 434 (12,71%) – личностные и 181 (5,3%) – жилищные проблемы. Только 738 (21,16%) женщин указали, что «хорошо» или «очень хорошо» справляются со стрессом, большинство же – 2254 (65,94%) считали, что это сделать удастся не всегда, и почти каждая четвертая – 803 (23,49%) отметила, что стрессовые ситуации создают для нее значимые проблемы.

Интересный пункт в анкетировании – субъективное отношение исследуемых к менопаузе как к таковой. Несмотря на то что прекращение менструаций и наступление менопаузы – это один из этапов нормальной женской физиологии, восприятие этого самих женщин может быть весьма различным: 1496 (43,78%) относятся к менопаузе положительно и считают ее неотъемлемой частью жизни, тогда как 699 (20,45%) респонденток определяют менопаузу как негативный период, а 1223 (35,77%) придерживаются нейтральной позиции.

3.1.2 Средний возраст наступления менопаузы

По результатам нашего исследования, в которое были включены женщины, проживающие в крупном промышленном городе России, а именно в г. Казани, средний возраст наступления менопаузы составил 51,6 года, что сопоставимо с общероссийским показателем, который, по данным Росстата, в среднем составляет 51,3. Такое различие можно охарактеризовать детализацией федерального показателя возраста начала менопаузы: он отражает в себе сумму возрастов по регионам, которые имеют достаточный разброс в значениях. В частности, уже в 47,4 года менопауза наступает у женщин в Южном федеральном округе, в 48,4 – в Центральном, а одна из самых поздних, согласно статистике, манифестаций гипозстрогении регистрируется у жительниц западных областей – 50,6 лет.

Так как каждый регион имеет свои географические, климатические, социальные и демографические особенности, наш научный интерес был направлен на оценку среднего возраста менопаузы у женщин в Казани с целью сравнения с аналогичным общероссийским показателем и дальнейшего анализа факторов, влияющих на время наступления и течение менопаузы.

3.1.3 Особенности периода менопаузального перехода у современных жительниц Казани

В исследование вошли данные 706 женщин периода менопаузального перехода крупного промышленного города (г. Казани) от 45 до 49 лет. В результате анкетирования удалось определить особенности менопаузального

перехода у респонденток: это манифестация гиперпластических процессов у 20% исследуемых.

Постепенное снижение уровня эстрогенов в периоде менопаузального периода приводит к известным изменениям в организме и, как результат, подавляющее большинство женщин в периоде менопаузального перехода – 650 (92,03%) – имели те или иные проявления климактерического синдрома. Так, анализ жалоб женщин показал, что:

- психоэмоциональные расстройства (ПЭР) – у 82,6% (537) женщин;
- вазомоторные симптомы (ВМС) – у 37,5% (244);
- соматические проявления – у 63,6% (414);
- когнитивные нарушения (КН) – у 57,8% (227);
- генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – у 39,4% (154)

(рисунок 6).

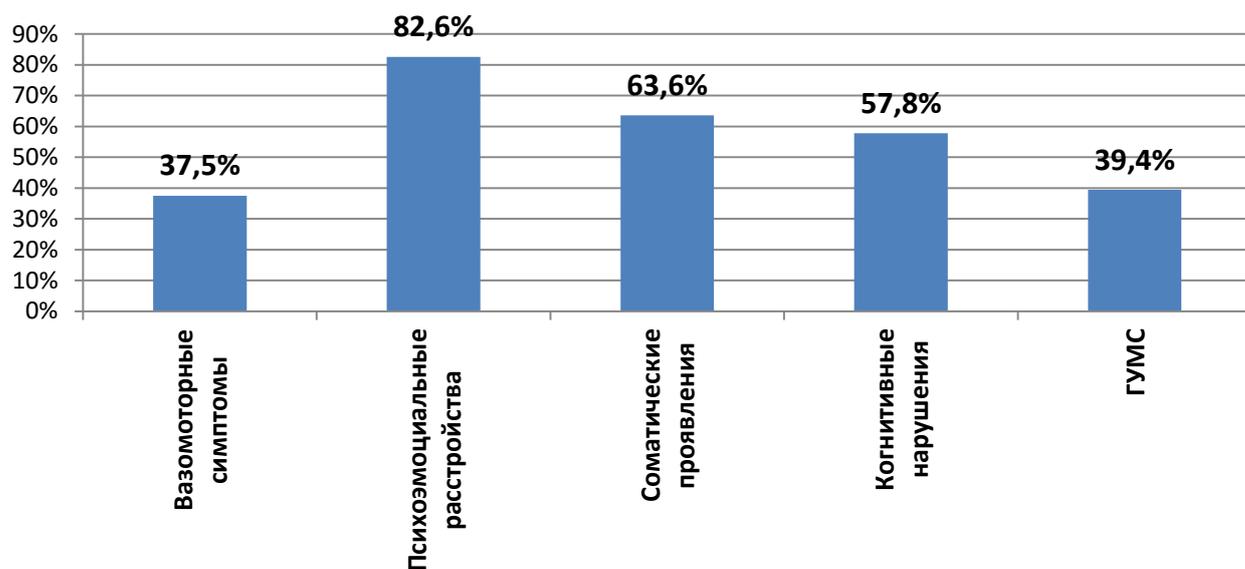


Рисунок 6 – Проявления климактерического синдрома у женщин менопаузального перехода

Детализируя симптомы, мы выявили, что наиболее частыми психоэмоциональными проявлениями являются усталость – у 236 (72,7%) и нарушение сна – у 236 (72,7%). Более чем у половины женщин отмечены раздражительность – 193 (59,7%), ощущение сердцебиения – 139 (57,14%) и

перепады настроения – 166 (51,4%). Подавленность и плаксивость отметили 154 (47,5%) и 117 (36%) женщин соответственно (рисунок 7).

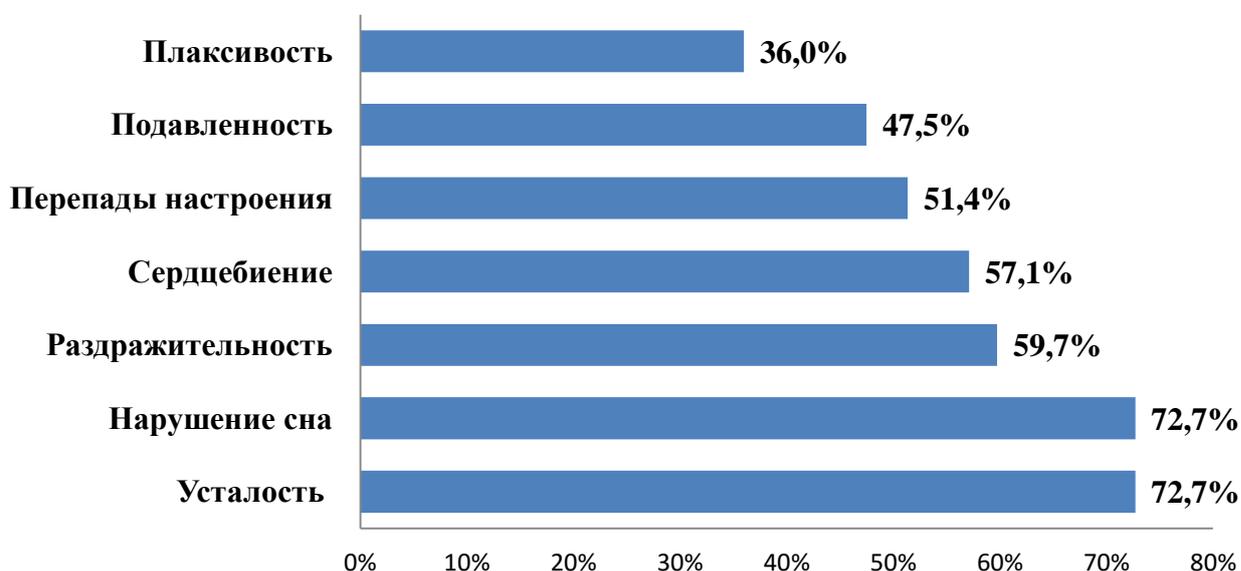


Рисунок 7 – Проявления психоэмоциональных нарушений у респонденток, находящихся в периоде менопаузального перехода

Почти настолько же часто, как и ПЭР, женщин беспокоили соматические проявления – 63,6% (414): стоит отметить, что самым распространенным симптомом оказались головные боли – у 222 (53,6%), на боли в мышцах и суставах жаловались – 25,1% (104). Далее, меньше чем четверть женщин указали на периферические нарушения – зуд и покалывание кожи обнаружилось у 88 (21,2%) респонденток (рисунок 8).



Рисунок 8 – Проявления соматических симптомов у респонденток, находящихся в периоде менопаузального перехода

Что же касается вазомоторных симптомов, женщин в периоде менопаузального перехода они беспокоили в 37,5% (244) случаев. Несмотря на то что самым очевидным и распространенным симптомом менопаузы общепринято считаются вазомоторные проявления, а именно приливы, в нашем исследовании последние были выявлены лишь у половины респонденток (49,8%), в частности, ночные приливы и потливость отметили 46,6%. Также ВМС оказали влияние на качество сна у 63,5% опрошенных – более 150 женщин жаловались на его прерывистость. Среди причин ночных пробуждений доминировали необходимость мочеиспускания, жажда, приливы, бессонница. Процентное распределение вазомоторных проявлений представлено на рисунке 9.

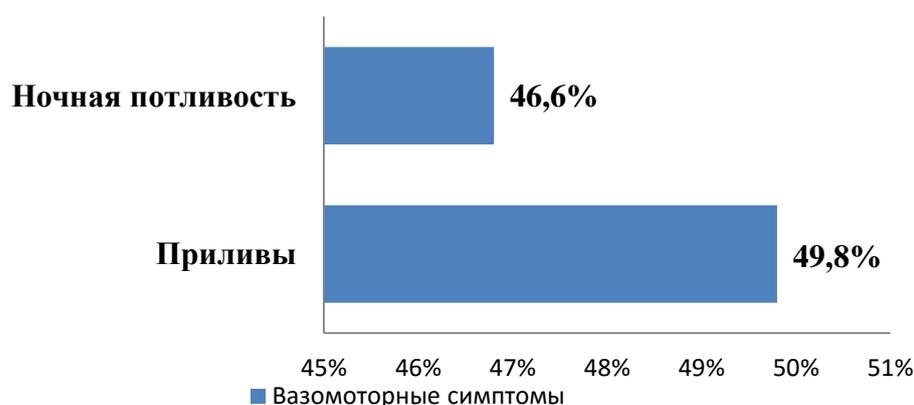


Рисунок 9 – Проявления вазомоторных симптомов у респонденток, находящихся в периоде менопаузального перехода

Важно упомянуть, что уже в периоде менопаузального перехода половина исследуемых женщин – 56,67% (127) отметили наличие начальных проявлений когнитивных нарушений: ухудшение памяти – 91,2%, проблемы с концентрацией внимания – 69,77%.

Интересно, что генитоуринарный менопаузальный синдром, традиционно относящийся к более поздним проявлениям менопаузы, встречался почти в 40% случаев у женщин менопаузального перехода, то есть наравне с такими ранними симптомами, как психоэмоциональные и вазомоторные. Истончение вагинального эпителия и появление сухости вследствие нехватки локальных эстрогенов увеличивают восприимчивость к микротравмам и трещинам, что нередко приводит к

кровотечению, петехиям и изъязвлению при любом типе давления, включая сексуальную активность или простой гинекологический осмотр. Более трети исследуемых женщин – 36,25% (59) предъявляли подобные жалобы. Респондентки, страдающие от ГУМС, отмечали сухость влагалища в 70,05% (109) случаев, вагинальный зуд – в 45,05% (70), диспареунию – в 39,29% (61), боль и жжение при мочеиспускании и патологические выделения из влагалища – в 25,82% (40) и 25,55% (39) случаев соответственно. Данное распределение симптомов ГУМС представлено на рисунке 10.



Рисунок 10 – Проявления генитоуринарного синдрома у респонденток периода менопаузального перехода

3.1.4 Особенности периода постменопаузы у современных жительниц Казани

В исследование вошли данные 1004 женщин, находящихся в постменопаузе, крупного промышленного города (г. Казани) от 48 до 60 лет. Особенности течения постменопаузы у респонденток явились: обострение соматических заболеваний, более выраженное проявление КС по сравнению с периодом менопаузального перехода, снижение качества жизни.

Состояние устойчивой гипоэстрогении постепенно приводит к известным изменениям в организме и, как результат, подавляющее большинство женщин в постменопаузе – 947 (94,3%) имели те или иные проявления климактерического

синдрома. Что же касается респонденток, находящихся уже в постменопаузе, то распространенность симптомов КС у них следующая:

– первое место по частоте встречаемости ПЭР регистрировалось у 80,2% (811) женщин;

– соматические проявления – у 74,5% (705);

– ВМС – у 52,3% (495);

– КН – у 56,2% (564);

– ГУМС – у 47,9% (481) опрошенных (рисунок 11).

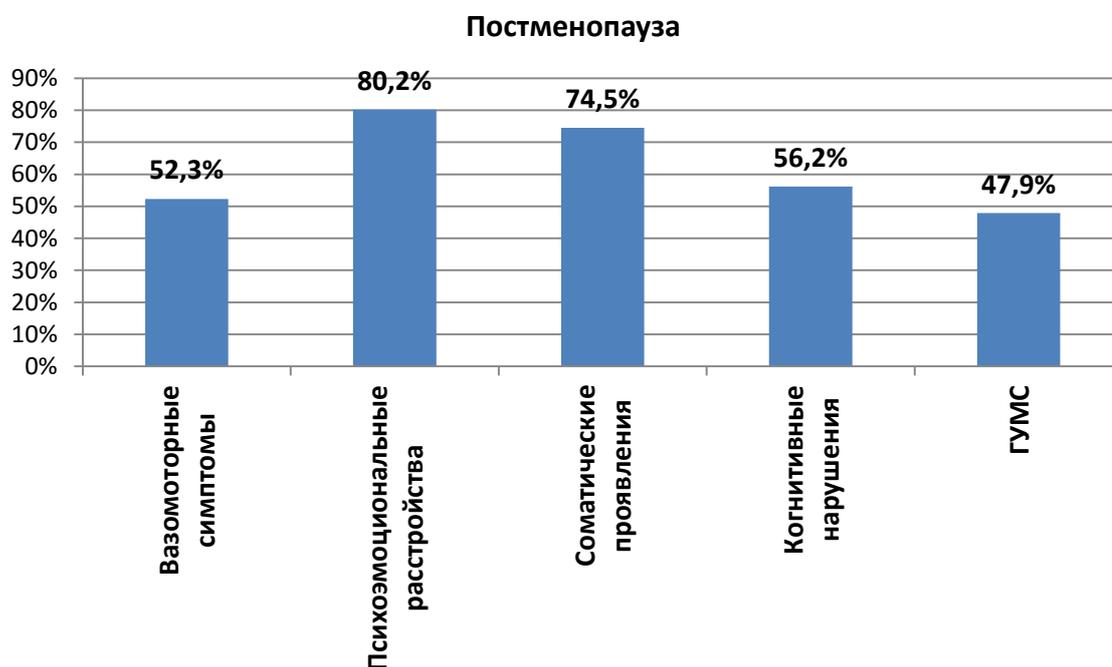


Рисунок 11 – Проявления климактерического синдрома у женщин в постменопаузе

Детализируя психоэмоциональные проявления у женщин, находящихся в постменопаузе, мы выявили, что наиболее частыми являются усталость – 655 (78,4%), ощущение сердцебиения – 613 (75,6%), нарушение сна – 563 (69,4%) и раздражительность – 530 (63,5%). Менее чем половина респонденток отметили плаксивость – 402 (48,2%), подавленность – 296 (35,4%) и перепады настроения – 264 (31,6%) (рисунок 12).

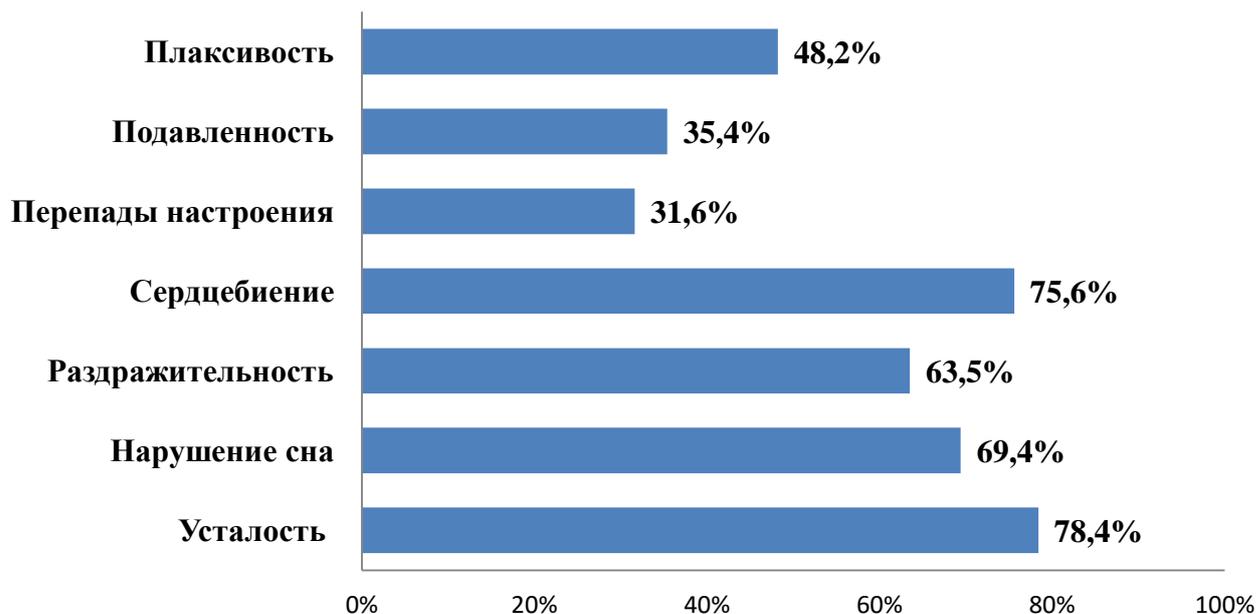


Рисунок 12 – Психоэмоциональные проявления у женщин, находящихся в постменопаузе

Почти настолько же часто, как и ПЭР, женщин беспокоили соматические проявления – 705 (74,5%): стоит отметить, что самым распространенными симптомами оказались боли в мышцах и суставах – у 478 (67,8%), на головные боли жаловались 236 (33,5%) респонденток. Меньше чем четверть женщин указали на периферические нарушения – зуд и покалывание кожи обнаружилось у 88 (21,25%) обследованных (рисунок 13).



Рисунок 13 – Соматические проявления у женщин, находящихся в постменопаузе

Что же касается вазомоторных симптомов, женщин в постменопаузе они беспокоили в 52,3% (495) случаев. Несмотря на то что самым очевидным и

распространенным симптомом менопаузы общепринято считаются вазомоторные проявления, а именно приливы, в нашем исследовании последние были выявлены лишь у половины респонденток (53,2%), в частности, ночные приливы и потливость отметили 42,4%. Процентное распределение вазомоторных проявлений представлено на рисунке 14.

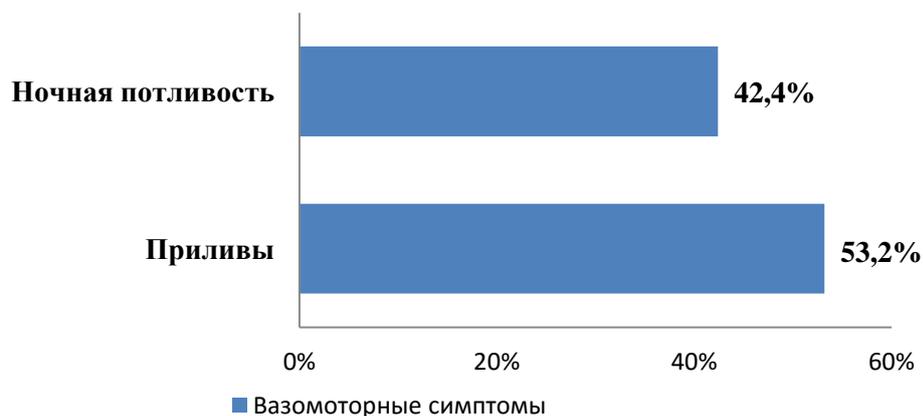


Рисунок 14 – Проявления вазомоторных нарушений у респонденток, находящихся в постменопаузе

Генитоуринарный менопаузальный синдром относится к поздневременным проявлениям гипоэстрогении и к постменопаузе достигает более 80%. Менее половины исследуемых женщин – 47,9% (59) предъявляли подобные жалобы. Респондентки, страдающие от ГУМС, отмечали сухость влагалища в 82% (109) случаев, боль и жжение при мочеиспускании – в 52,3% (40), диспареунию – в 43,6% (61), патологические выделения из влагалища и вагинальный зуд – в 31,6% (39) и в 23,4% (70) случаев соответственно (рисунок 15).



Рисунок 15 – Проявления генитоуринарного синдрома у респонденток в постменопаузе

Почти все опрошенные женщины – 3343 (97,8%) являлись сексуально активными на момент проведения анкетирования, 1381 (40,44%) из них предъявляли жалобы сексуального характера, среди которых снижение желаний и интереса к сексу имелось у 3037 (88,92%), а трудность в достижении оргазма – у 2481 (72,66%), что значительно сказывается на качестве жизни женщин, их отношении к себе и поддержании семейной гармонии.

Говоря о способах борьбы с гипоестрогенией, мы также оценили методы коррекции КС, используемые женщинами пери- и постменопаузального возрастов, и определили, что 78,4% (2680) всех опрошенных, имевших симптомы, не получали никакой терапии, 11,1% (379) принимали МГТ, 7,6% (260) – фитоэстрогены, 2,9% (99) – БАДы и витамины.

3.1.5 Резюме I этапа

При анализе общей характеристики женщин, принявших участие в работе, мы учитывали данные не только анамнеза жизни и заболеваний, но также семейное положение, социальный статус и род деятельности, уровень семейного дохода, субъективное отношение самих женщин к менопаузе и другие параметры, подробно описанные в этой главе. Так, в исследование вошли респондентки русской, татарской, чувашской, еврейской и других национальностей, имеющие различный уровень образования – от среднего специального до научной степени, работающие и домохозяйки, соматически здоровые и имеющие те или иные патологии. Мы постарались всецело и полно оценить внешние и внутренние факторы, способные оказать влияние на качество жизни женщин в постменопаузе и время ее наступления. Именно поэтому в работу вошел максимально разнообразный контингент женщин, представляющих разные социальные слои, профессии, уровень грамотности и состояние здоровья, а общее число респонденток явилось достаточно масштабным и составило 2836 исследуемых от 45 до 60 лет.

При сравнении среднего возраста менопаузы на общероссийском и локальном уровне (г. Казань) было выявлено более позднее ее наступление у жительниц Казани (51,6) в отличие от общероссийского показателя, равного 51,3 года.

При анализе частоты проявлений климактерического синдрома и их детальной характеристике у женщин периода менопаузального перехода и постменопаузы нами было выявлено, что чаще всего последние страдают от психоэмоциональных расстройств. А общепринятый «маркер» менопаузы – вазомоторные симптомы заняли второе место. Причем внутренняя их градация тоже интересна: на первый план выходят нарушения сна и наличие ощущения сердцебиения, а не приливы, которые считаются «классическим» проявлением менопаузы.

Также несмотря на то что мы исследовали достаточно молодой возраст женщин с гипоэстрогенией (45–60 лет), когнитивные проявления у них занимают уже третье место, встречаясь более чем у половины респонденток как периода менопаузального перехода, так и постменопаузы, обогнав генитоуринарные проявления. Однако нами было отмечено, что симптомы ГУМС выявляются как первый симптом почти в 40% случаев, а частота их встречаемости увеличивается с возрастом и достигает 90% к постменопаузе. Таким образом, ГУМС также нельзя исключать из прогностических «маркеров» приближения климактерия.

3.2 II этап исследования – зависимость проявлений климактерического синдрома от социокультурного статуса и психосоматического здоровья женщин (n=1396)

С целью выявления причин возникновения патологического течения гипоэстрогении нами проведен комплексный поэтапный анализ влияния этнического происхождения, социально-финансового состояния, психосоматического здоровья и репродуктивного статуса на выраженность климактерического синдрома, а также на возраст наступления менопаузы. В данном этапе исследования приняли участие 1396 респонденток в периоде менопаузального перехода и постменопаузе.

3.2.1 Анализ влияния этнического происхождения на выраженность КС

При анализе влияния этнического происхождения на выраженность симптомов климактерического синдрома была выявлена некая градация в распределении проявлений по исследуемым национальностям.

Женщины еврейской национальности имеют самое большое количество ярко выраженных проявлений климактерического синдрома, а именно – когнитивных (85,71%), вазомоторных (71,43%), сексуальных симптомов (71,43%), более других склонны к нестабильности настроения (85,71%) и болям в суставах (71,43%).

Женщины русской и татарской национальности несколько менее подвержены проявлениям патологического климактерия по сравнению с еврейками и в среднем в равной степени делят выраженность определенных симптомов. Самый значимый из них для данных пациенток – вазомоторный (71–72%).

Женщины чувашской национальности, по данным нашего исследования, меньше остальных страдали от проявлений гипоэстрогении ($p=0,04$). Чаще всего у них встречалась когнитивная симптоматика – у 66,67% женщин. И так как это – самый высокий показатель у данной группы пациенток среди всех анализируемых симптомов, можно сделать вывод, что женщины чувашской национальности имели самую низкую выраженность климактерического синдрома среди исследуемых женщин. Данные анализа влияния этнического происхождения на выраженность КС представлены на рисунке 16.

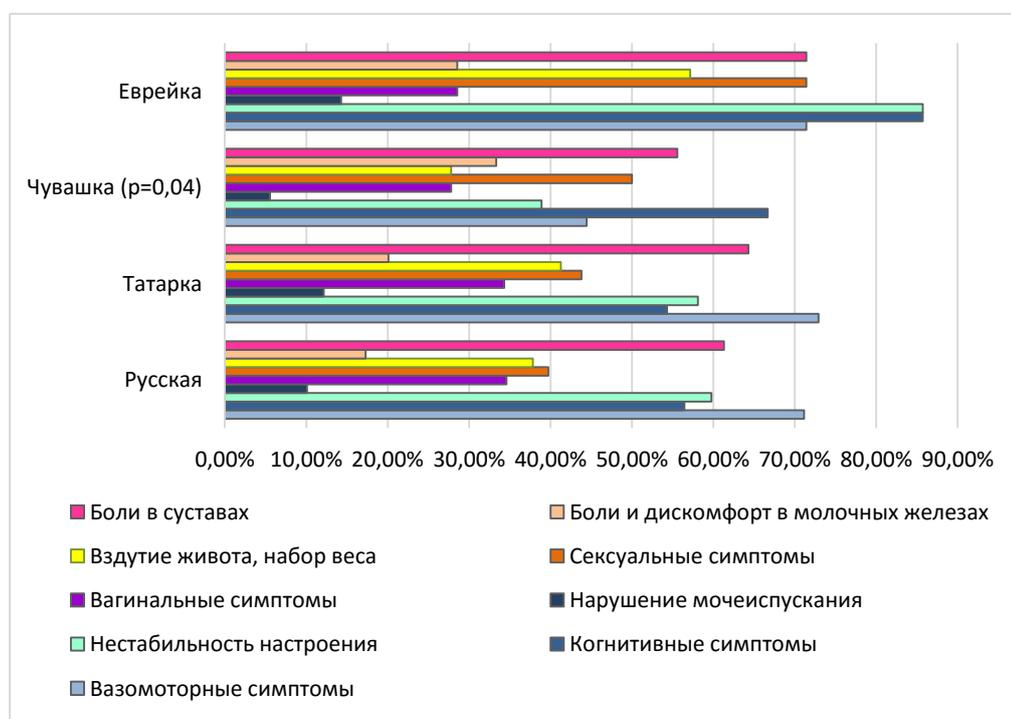


Рисунок 16 – Выраженность проявлений КС и этническое происхождение (корреляционный анализ)

3.2.2 Анализ влияния уровня образования на выраженность КС

Для того чтобы выяснить, влияет ли уровень образования женщин на выраженность симптомов гипоестрогении, исследуемые были поделены на группы: респонденты, ограничившиеся окончанием средней школы, получившие средне-специальное образование, и высшее. С учетом того, что среди женщин, имеющих высшее образование, достаточно высок удельный вес продолживших усовершенствование обучения и занимающихся научной деятельностью, в этой группе были выделены женщины, получившие второе высшее образование и имеющие научную степень. Анализ взаимосвязи уровня образования с течением климактерия выявил, что для женщин, имеющих научную степень, наиболее характерно наличие когнитивных и, особенно, сексуальных симптомов (таблица 4).

Таблица 4 – Зависимость проявлений сексуальных симптомов от уровня образования респонденток (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Образование	Сексуальные симптомы		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	
Начальная или средняя школа	46	34,4	$p=0,05$
Среднеспециальное образование	202	45,4	$p_{1-5}=0,05$
Высшее образование	300	41,23	$p_{2-5}=0,001$
Второе высшее образование	32	38,2	$p_{3-5}=0,001$
Научная степень	24	70,5	$p_{4-5}=0,001$

Примечание: различия статистически значимы при $p<0,05$.

Отдельно стоит отметить вазомоторные проявления, которые были ярко выражены не только у научных сотрудниц, но и у женщин со средним специальным образованием – 76,47% и 75,91% соответственно (рисунок 17).

Такое расположение данных – своего рода научная находка и оставляет интерес для дальнейшего изучения. Тем не менее респондентками с наибольшим числом совокупности проявлений КС все-таки явились женщины с научной степенью, и так как «лидирующим» у них по выраженности оказался симптом

когнитивных нарушений, можно предположить связь с внушительными умственными и психоэмоциональными нагрузками у таких пациенток.

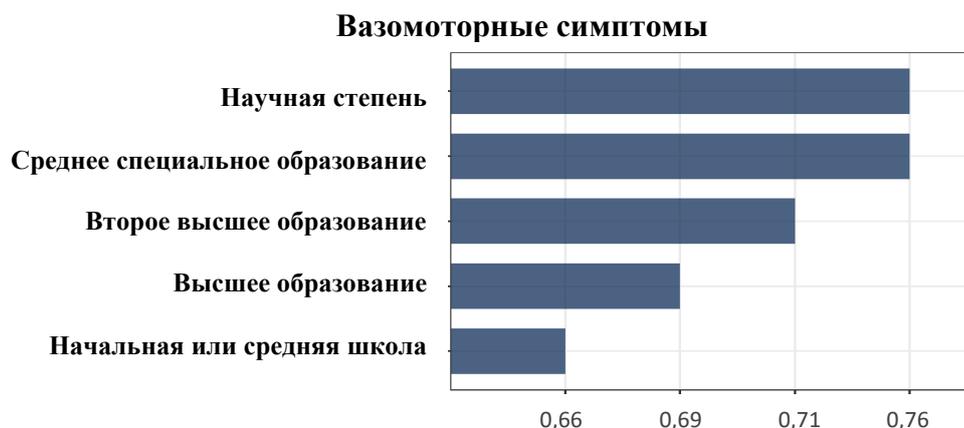


Рисунок 17 – Зависимость вазомоторных проявлений от уровня образования респонденток

3.2.3 Анализ влияния семейного положения на выраженность КС

Для оценки симптомов КС в зависимости от семейного положения исследуемые были разделены на 4 группы: замужние женщины, незамужние, находящиеся в гражданском браке и вдовы. Статистический анализ показал, что последняя категория – вдовы, находящиеся в постменопаузе, более значимо подвержены проявлениям нестабильного настроения (72,31%) в отличие от остальных пациенток, что можно связать с пережитой психотравмой и повышенным уровнем стресса у них (таблица 5).

Таблица 5 – Зависимость проявлений частоты нестабильности настроения от семейного положения респонденток в постменопаузе (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Семейное положение	Частота нестабильности настроения		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	
Замужем	492	57,11	$p=0,02$
Не замужем	218	60,11	$p_{1-4}=0,02$
Гражданский брак	18	36,36	$p_{2-3}=0,04$
Вдова	94	72,31	$p_{3-4}=0,004$

Примечание: различия статистически значимы при $p<0,05$.

Также было выявлено, что у вдов проявляются более значимо вагинальные симптомы ($p=0,05$) в постменопаузе. Они были статистически выраженными у исследуемых, потерявших мужей (таблица 6).

По остальным показателям, кроме вышеуказанных, статистически значимых различий нами выявлено не было.

Таблица 6 – Зависимость проявлений частоты вагинальных симптомов от семейного положения исследуемых в постменопаузе (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Семейное положение	Вагинальные симптомы		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	
Замужем	278	32,9	$p=0,05$
Не замужем	110	30,6	$p_{1-4}=0,05$
Гражданский брак	20	40,9	$p_{2-3}=0,001$
Вдова	62	47,6	$p_{3-4}=0,001$

Примечание: различия статистически значимы при $p<0,05$.

3.2.4 Анализ влияния рода деятельности, занимаемой должности и рабочего графика на выраженность КС

Анализируя влияние рода деятельности, должности и рабочего графика респонденток на выраженность климактерического синдрома, мы выявили некие закономерности.

Абсолютное большинство симптомов менопаузы в постменопаузе наблюдается у работниц торговой сферы по сравнению с другими анализируемыми областями. Так, когнитивные нарушения ($p=0,03$) и нестабильность настроения ($p=0,05$) у них встречаются в среднем в 73% случаев, а вазомоторные симптомы имеют выраженно высокий показатель – 81,97%, что, в свою очередь, можно связать с интенсивностью рабочих процессов, а также с большим числом постоянных переговоров и коммуникаций как с коллегами, так и с клиентами.

При оценке связи должности пациенток на работе с патологическим течением менопаузы логично было предположить прямую зависимость выраженности симптомов климактерия от занимаемого поста. У женщин-руководителей в периоде менопаузального перехода значительно чаще определялись такие симптомы, как метаболические изменения ($p=0,02$) и масталгии ($p=0,05$). Однако респондентки, занимающие рядовые должности, практически наравне с директорами и владельцами предприятий страдают от когнитивных и вазомоторных проявлений, а также более подвержены развитию сексуальных симптомов и проявлениям нестабильного настроения, что, несомненно, вызывает научный интерес.

Рабочий график до 6 часов в день оказался, согласно полученным нами данным, наиболее благоприятным для течения менопаузального перехода, ведь женщины, работающие в таком режиме, меньше остальных испытывали проявления симптомов менопаузы. А респондентки, работающие более 8 часов или имеющие ненормированный график, более подвержены вазомоторным проявлениям и нестабильности настроения.

Подробная характеристика связи рода деятельности женщин с менопаузой представлена в таблицах 7–11.

Таблица 7 – Зависимость когнитивных проявлений от рода занятий исследуемых в постменопаузе (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Род занятий	Когнитивные проявления		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	
Искусство и творчество	59	53,33	$p=0,03$
Образование и медицина	359	53,2	$p_{2-4}=0,04$
Социальная сфера	189	54,48	$p_{3-4}=0,01$
Торговая сфера	133	73,77	$p_{4-5}=0,003$
Финансово-экономическая сфера	126	49,4	

Примечание: различия статистически значимы при $p<0,05$.

Таблица 8 – Зависимость проявлений климактерического синдрома от занимаемой должности респонденток в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Должность	Климактерические проявления, %							
	Вазомоторные симптомы	Когнитивные проявления	Нестабильность настроения	Нарушение мочеиспускания	Вагинальные симптомы	Сексуальные симптомы	Метаболические изменения	Масталгия
Владелец предприятия, $n=27$	50,0	66,6 $p=0,04$	50,0	0	33,3	16,6	66,6 $p=0,05$	16,6
Директор, $n=123$	73,4	38,7	53,0	8,6	28,5	40,8	36,7	30,6 $p=0,02$
Начальник отдела, $n=132$	66,0	44,6	48,2	8,93	19,6	39,2	33,9	16,6
Специалист, $n=518$	66,5	53,2	62,0	11,7	30,7	36,6	33,7	13,0
Рядовой, $n=596$	72,2	59,4	62,0	10,6	35,5	45,9	43,0	21,1

Примечание: различия статистически значимы при $p<0,05$.

Таблица 9 – Зависимость частоты когнитивных проявлений от занимаемой должности исследуемых в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Должность	Частота когнитивных проявлений		p
	n	%	
Владелец предприятия	18	66,6	$p=0,04$
Директор	48	38,7	$p_{1-4}=0,011$
Начальник	59	44,6	$p_{3-4}=0,05$
Рядовой	354	59,4	$p_{2-5}=0,085$
Специалист	275	53,2	

Примечание: различия статистически значимы при $p<0,05$.

Таблица 10 – Зависимость проявлений масталгии от занимаемой должности респонденток в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Должность	Боли и дискомфорт в молочных железах		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	
Владелец предприятия	4	16,67	<i>p</i> =0,02
Директор	38	30,61	<i>p</i> ₂₋₅ =0,004
Начальник	21	16,07	<i>p</i> ₄₋₅ =0,02
Рядовой	126	21,15	
Специалист	67	13,01	

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$. ???

Таблица 11 – Зависимость проявлений климактерического синдрома от рабочего режима респонденток в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение)

Количество часов на работе	Климактерические проявления, %							
	Вазомоторные симптомы	Когнитивные проявления	Нестабильность настроения	Нарушение мочеиспускания	Вагинальные симптомы	Сексуальные симптомы	Метаболические изменения	Масталгия
Не работаю, <i>n</i> =39	60,0	57,7	70,0	10,0	30,0	30,0	30,0	20,0
До 6 часов, <i>n</i> =99	57,5	50,0	60,0	7,5	30,0	27,5	25,0	10,0
До 8 часов, <i>n</i> =479	70,0	55,5	53,2	10,4	33,4	42,2	42,5 <i>p</i>=0,05	18,1
Более 8 часов, <i>n</i> =557	71,0	57,7	63,0	13,8	35,9	46,6	41,6	22,5
Ненормированный рабочий день, <i>n</i> =222	74,2	48,5	57,4	10,8	30,6	36,6	30,6	18,8

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

При оценке влияния материального благополучия и семейного дохода на выраженность КС нами не было выявлено статистически значимых параметров, что позволяет сделать вывод, что материальный доход не влияет на выраженность КС ни в периоде менопаузального перехода, ни в постменопаузе.

3.2.5 Анализ влияния образа жизни женщины на выраженность КС

При оценке образа жизни у исследуемых за основу были взяты такие параметры, как занятия спортом и физическая нагрузка, регулярность общения с семьей, частота встреч с подругами, количество часов и качество сна, наличие вредных привычек (употребление алкоголя и курение). Был выявлен ряд статистически значимых параметров. У женщин в постменопаузе, регулярно занимающихся физической культурой и спортом, значительно реже встречаются боли в суставах ($p=0,02$), что в очередной раз подтверждает общепринятые постулаты о здоровом образе жизни и активном долголетии.

Определенная градация симптомов была обнаружена при оценке частоты встреч и общения респонденток с семьей в периоде менопаузального перехода: у исследуемых, которые проживают вместе с детьми и внуками или каждый день с ними видятся, несколько чаще встречаются вазомоторные проявления менопаузы по сравнению с женщинами, реже проводящими время с семьей (от 1 раза в месяц до 1 раза в год), – в среднем в 70% случаев против 62%. Что интересно, широкий ряд других симптомов, таких как когнитивные, сексуальные, нарушение мочеиспускания, боли в суставах и масталгии, чаще наблюдается у тех женщин, которые видят детей и внуков в среднем ежемесячно.

Далее, при анализе связи режима сна с КС было выявлено, что в периоде менопаузального перехода большинство признаков патологического течения менопаузы чаще встречается при наличии у пациенток ночных пробуждений. Обычно они страдают от вазомоторных симптомов, нестабильности настроения, масталгии, болей в суставах ($p=0,0001$, $p=0,007$, $p=0,009$ и $p=<0,0001$ соответственно). Также у женщин, количество сна в сутки у которых равно 8–9 и

более часам, значительно реже возникают вагинальные проявления – в 15% случаев против 34–36% у остальных ($p=0,04$).

Анализ пищевого поведения исследуемых позволил нам сделать вывод, что рацион питания их достаточно разнообразен, он содержит мясо, рыбу, овощи и фрукты. При оценке вредных пищевых и иных привычек было получено, что зависимость от курения имеют 7,7% (107), потребляют кофе 84,2% (1175), употребляют алкоголь 37,8% (528). Что интересно, мы не получили данных о зависимости выраженности КС от пищевых пристрастий респонденток: ни злоупотребление какими-либо продуктами (сахар, соль), ни регулярное употребление кофеина не повлияли на симптомы гипоэстрогении. Данных о влиянии курения на течение менопаузы также обнаружено не было. А вот наличие в пищевом рационе алкоголя на постоянной основе у респонденток, находящихся в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе, оказывает существенное влияние на проявления климактерического синдрома: при анализе нами было обнаружено, что женщины, употребляющие алкоголь, более подвержены вазомоторным симптомам ($p=0,0004$), когнитивным проявлениям ($p=0,0006$), нестабильности настроения ($p=0,0005$), вагинальным симптомам ($p<0,0001$), сексуальным расстройствам ($p<0,0001$), набору веса ($p=0,0001$) и артралгиям ($p=0,05$).

Что же касается женщин в постменопаузе, следует сказать о связи частоты общения с подругами с течением менопаузы. Так, абсолютное большинство признаков патологического климактерия в постменопаузе было снижено именно у тех женщин, которые регулярно видятся с подругами на ежедневной основе. Самые статистически значимые различия были выявлены в частоте вазомоторных (57% против 70% в остальных группах) и сексуальных (28% против 40–50%) проявлений. Также у исследуемых женщин из этой группы не встречались нарушения мочеиспускания, они реже страдают от масталгий, вздутия живота и набора веса.

3.2.6 Анализ влияния наличия соматических заболеваний на выраженность КС

При оценке зависимости выраженности климактерических проявлений от наличия соматических заболеваний выявлены следующие статистически значимые данные: женщины в постменопаузе, страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями репродуктивной системы и нервной системы, больше подвержены вазомоторным симптомам КС ($p=0,04$, $p=0,05$, $p=0,05$). Исследуемые с заболеваниями вегетативной нервной системы в репродуктивном периоде чаще жаловались на когнитивные проявления и на нестабильность настроения в менопаузе ($p=0,05$ и $p=0,01$). Респондентки с заболеваниями ЖКТ и вегетативной нервной системы указали на наличие вагинальных симптомов ($p=0,04$ и $p=0,01$). Анкетируемые с заболеваниями репродуктивной системы и вегетативной нервной системы отмечали наличие сексуальной дисфункции ($p=0,04$ и $p=0,01$). Также женщины, страдающие заболеваниями вегетативной нервной системы, более подвержены набору веса ($p=0,04$), что может быть связано со стрессовым перееданием.

Таким образом, чаще всего связь между соматической патологией и симптомами менопаузы выявлялась у женщин, имеющих заболевания репродуктивной системы, желудочно-кишечного тракта, а также вегетативной нервной системы. Хорошо известно, что состояние последней во многом определяет психоэмоциональный фон и влияет на уровень стресса. А это, в свою очередь, непрерывно связано с общим состоянием организма и соматическим здоровьем, в том числе и со степенью выраженности климактерического синдрома, что и подтверждается полученными нами статистическими данными. Ниже представлена подробная информация о взаимосвязи соматической патологии и течения КС (таблица 12).

Таблица 12 – Связь симптомов климактерического синдрома с соматическими заболеваниями у респонденток в постменопаузе (точный критерий Фишера)

Соматические заболевания	Климактерические проявления, %							
	Вазомоторные симптомы	Когнитивные проявления	Нестабильность настроения	Нарушение мочеиспускания	Вагинальные симптомы	Сексуальные симптомы	Метаболические изменения	Масталгия
Гипертоническая болезнь	12,1 <i>p</i> =0,9	23,4 <i>p</i> =0,43	15,1 <i>p</i> =0,21	21,3 <i>p</i> =0,86	32,0 <i>p</i> =0,29	25,7 <i>p</i> =0,21	13,5 <i>p</i> =0,49	13,6 <i>p</i> =0,46
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8,9 <i>p</i> =0,56	6,7 <i>p</i> =0,79	26,2 <i>p</i> =0,43	13,4 <i>p</i> =0,29	6,8 <i>p</i> =0,78	5,4 <i>p</i> =0,89	9,4 <i>p</i> =0,42	5,3 <i>p</i> =0,87
Заболевания ЖКТ	43,9 <i>p</i> =0,04	4,5 <i>p</i> =0,25	35,0 <i>p</i> =0,43	23,1 <i>p</i> =0,6	54,2 <i>p</i> =0,05	21,1 <i>p</i> =0,93	15,3 <i>p</i> =0,16	3,1 <i>p</i> =1
Заболевания репродуктивной системы	37,2 <i>p</i> =0,05	12,3 <i>p</i> =0,14	14,7 <i>p</i> =0,75	18,6 <i>p</i> =0,39	19,4 <i>p</i> =0,81	42,4 <i>p</i> =0,04	23,1 <i>p</i> =0,63	23,2 <i>p</i> =0,49
Заболевания щитовидной железы	24,5 <i>p</i> =0,77	12,5 <i>p</i> =0,42	16,4 <i>p</i> =0,72	23,5 <i>p</i> =0,15	7,8 <i>p</i> =0,51	12,5 <i>p</i> =0,24	14,5 <i>p</i> =0,27	14,3 <i>p</i> =0,26
Расстройства вегетативной нервной системы	87,2 <i>p</i> =0,05	35,8 <i>p</i> =0,05	45,2 <i>p</i> =0,01	13,4 <i>p</i> =0,66	35,4 <i>p</i> =0,05	44,9 <i>p</i> =0,01	38,3 <i>p</i> =0,04	10,9 <i>p</i> =0,59
Метаболические изменения	18,7 <i>p</i> =0,5	8,6 <i>p</i> =0,94	11,3 <i>p</i> =0,76	9,8 <i>p</i> =0,71	2,5 <i>p</i> =1	13,4 <i>p</i> =0,82	2,6 <i>p</i> =1	25,4 <i>p</i> =0,28

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Немаловажно, что в период менопаузального перехода женщин беспокоят не только климактерические проявления, но и процесс увядания, который становится заметным. Изменение внешности с возрастом – это один из ключевых факторов, влияющих на удовлетворенность собой женщины и ее самооценку. Так, для понимания данного аспекта нами был проведен анализ отношения женщин к наступлению менопаузы. Ответы в этой части анкеты были представлены так: «негативное отношение», «положительное» и «безразличное». Проанализировав удовлетворенность женщин своей внешностью и их отношение к менопаузе, мы

выявили статистически значимые различия ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Те женщины, которые имели негативное отношение к менопаузе, были также недовольны и своей внешностью (рисунок 18).

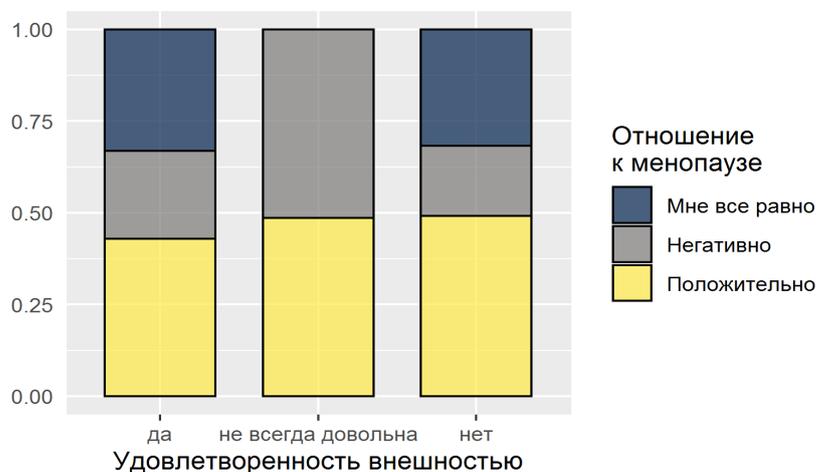


Рисунок 18 – Отношение респонденток к менопаузе (точный критерий Фишера, $p = 5e-04$)

3.2.7 Зависимость возраста наступления менопаузы от социокультурного статуса и психосоматического здоровья женщин

Несмотря на многочисленные примеры в литературе, что возраст менархе и количество абортв влияют на возраст наступления менопаузы, при анализе, проведенном в нашем исследовании, статистическую достоверность данных параметров доказать не удалось [10, 44, 171, 174]. Единственный параметр, который приближен к статистически достоверному ($p = 0,09$), – нарушение менструального цикла, который приводит к более раннему наступлению менопаузы (таблица 13).

Таблица 13 – Зависимость возраста наступления менопаузы от репродуктивного статуса и от наличия вредных привычек

Возраст менопаузы	Название теста	p
Возраст менархе	Коэффициент корреляции Спирмена	0,52
Регулярность менструального цикла	U-критерий Манна – Уитни	0,09

Продолжение таблицы 13

Возраст менопаузы	Название теста	<i>p</i>
Количество детей	Коэффициент корреляции Спирмена	0,58
Количество аборт	Коэффициент корреляции Спирмена	0,2
Количество аборт	Коэффициент корреляции Спирмена	0,2
Возраст рождения последнего ребенка	Тест Краскела – Уоллиса	0,51
Курение	U-критерий Манна – Уитни	0,63
Употребление алкоголя	U-критерий Манна – Уитни	0,74

Также нами было выявлено влияние некоторых соматических заболеваний на возраст наступления менопаузы. Так, менопауза наступает раньше у женщин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и имеющих дисфункцию щитовидной железы ($p=0,05$ и $p=0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 – Зависимость возраста наступления менопаузы от наличия соматических заболеваний (U-критерий Манна – Уитни)

Возраст менопаузы	Соматические заболевания						
	Гипертоническая болезнь	Заболевания сердечно-сосудистой системы	Заболевания ЖКТ	Заболевания репродуктивной системы	Заболевания щитовидной железы	Заболевания вегетативной нервной системы	Метаболические изменения
	$p=0,91$	$p=0,05$	$p=0,67$	$p=0,22$	$p=0,05$	$p=0,2$	$p=0,67$

Примечание: различия статистически значимы при $p<0,05$.

Что же касается этнической принадлежности, то нами не было выявлено статистически значимого влияния национальности на возраст наступления менопаузы. Аналогичная ситуация сложилась и по другим исследуемым параметрам – статистически значимых различий нами получено не было.

3.2.8 Градиентный бустинг как метод дополнительной оценки важности предикторов развития патологического климактерия

Использование методик статистической обработки позволило нам детально оценить каждый отдельный анамнестический фактор в проявлении тех или иных симптомов КС. Мы выделили основные аспекты, связанные с выраженностью климактерических симптомов у женщин различной национальности, образа жизни, социального статуса и состояния здоровья.

На следующем этапе был использован новый перспективный метод машинного обучения – градиентный бустинг. Он подтвердил результаты статистики и позволил акцентировать наиболее важные параметры. Градиентный бустинг – техника машинного обучения для задач классификации и регрессии, строящая модель предсказания в форме ансамбля слабых предсказывающих моделей, деревьев решений.

Этот метод позволяет взглянуть на развитие патологического течения менопаузы скрининговым подходом: из уже выявленных причинных факторов климактерического синдрома можно определить степень влияния каждого из них на развитие симптомов у пациенток. Иначе говоря, градиентный бустинг дает возможность конкретно указать, насколько важно и весомо наличие каждого конкретного фактора.

Например, статистическая обработка дает детальную характеристику касательно связи грамотности респонденток и менопаузы – высшее образование и научная степень чаще всего связаны с патологическим КС. А градиентный бустинг дает понять, что сам факт оценки уровня образования – весомо значим в прогнозе течения менопаузы.

Данный метод уже успел зарекомендовать себя в мировом научном сообществе как простой, быстрый, но тем не менее весьма точный способ анализа данных. Градиентный бустинг основывается на обучении программной модели и последующем тестировании ее прогностических способностей. Для начала исследователями формируется выборка – входные данные, которые далее

преобразуются в числовой код и поступают в систему. На 80% случайно выбранной информации модель учится предсказывать вероятность того или иного события, в нашем случае – развития патологического течения менопаузы. На остальных же 20% модель работает, что позволяет оценить точность ее прогностических возможностей. Основное достоинство метода – это способность модели к самообучению на представленной ей информации, разделенной на обучающую и тестовую выборки (80 и 20% соответственно). Таким образом, модель может оценить степень важности в развитии КС каждого конкретного параметра.

Так, согласно результатам бустингового анализа, самую высокую степень влияния на развитие КС имел уровень образования и отягощенный онкологический анамнез. Далее, значительное влияние оказывают такие детали акушерско-гинекологического анамнеза, как количество детей, аборт, а также использование внутриматочных контрацептивов (рисунок 19).

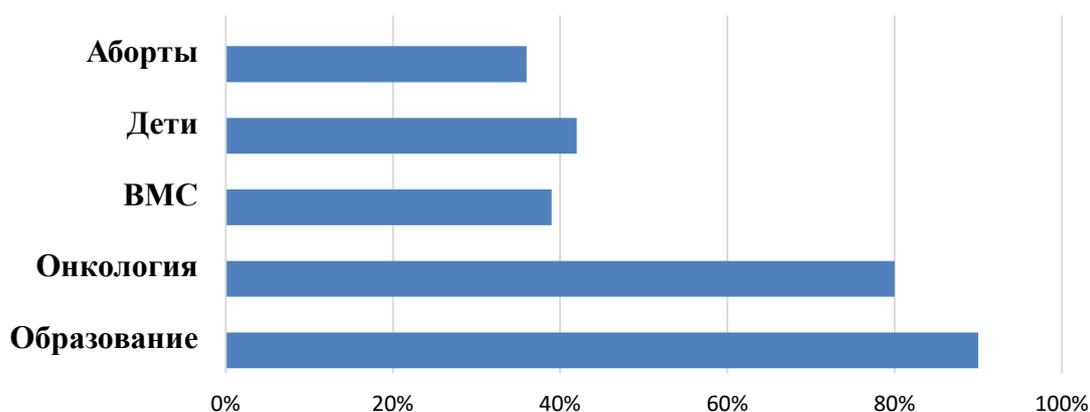


Рисунок 19 – Распределение результатов градиентного бустинга в зависимости от степени их влияния на развитие менопаузы

Меньшее, но также весьма выраженное влияние на развитие КС выявлено по следующим параметрам: род деятельности и занимаемая должность, этническое происхождение, наличие заболеваний щитовидной железы и нервной системы, употребление алкоголя и субъективное отношение к менопаузе (рисунок 20).



Рисунок 20 – Распределение результатов градиентного бустинга в зависимости от степени их влияния на развитие менопаузы

Здесь важно подчеркнуть, что чем больше указанных параметров сочетается в себе одна женщина, тем выше вероятность развития у нее патологического течения менопаузы, так как процент влияния отдельных факторов суммируется при их сочетании. При этом стоит выделить аспекты, влияние которых несопоставимо велико, – группа факторов с наибольшим влиянием, упомянутых ранее: уровень образования, онкологический анамнез, количество детей и аборт, а также использование ВМС.

Следует отметить, что результаты, полученные нами при использовании методик статистической обработки, по многим основным параметрам подтверждаются и при применении градиентного бустинга. И так как последний – это более быстрый, простой и одновременно точный способ обработки большого количества информации, например анкетных данных, как в нашей работе, то представляется возможным широкое внедрение градиентного бустинга в дальнейшие статистические исследования с целью повышения эффективности выполняемой работы за меньший временной промежуток.

Таким образом, благодаря двойной методике обработки информации о респондентках нам удалось получить социоклинический «портрет» наиболее типичной пациентки с климактерическим синдромом. В частности, именно

градиентный бустинг подтвердил результаты статистики и позволил акцентировать наиболее важные параметры.

Такая двойная обработка информации была проведена, с одной стороны, для получения достоверной, детальной оценки исследуемых аспектов, а с другой, говоря о градиентном бустинге, для сортировки полученных деталей и выделения параметров, имеющих наибольшую скрининговую значимость в предсказании развития КС. Иначе говоря, бустинговый анализ указывает, на какую анамнестическую информацию о женщине обратить внимание практикующему гинекологу. Так, градиентный бустинг показал, что уровень образования и сбор онкологического анамнеза крайне значимы в развитии КС, а вот детализация (т.е. именно высшее образование и научная степень, а в анамнезе именно наличие онкологии) была получена благодаря статистической обработке.

3.2.9 Резюме II этапа

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что от проявлений менопаузального синдрома страдают в основном одинокие женщины, в частности вдовы, татарской, русской и, особенно, еврейской национальности. Также у такой пациентки вероятно наличие не только высшего образования, но и научной степени. Наравне с научными сотрудниками, сильнее других проявлениям климактерического синдрома подвержены работники торговой сферы, причем как женщины на руководящих постах, так и на рядовых должностях.

Анализируя данные, касающиеся образа жизни исследуемых, можно сделать вывод, что женщины, не занимающиеся спортом и имеющие минимальную физическую нагрузку, гораздо более подвержены арталгиям. А вот такие положительные социальные аспекты жизни, как встречи с друзьями, наоборот, весьма благотворно воздействуют на течение менопаузы и способствуют снижению симптомов. Сон так же имеет большую роль: особое внимание нужно обратить на женщину, которая спит менее 8-9 часов в сутки и страдает ночными пробуждениями. Говоря о вредных привычках, следует подчеркнуть внушительное влияние именно алкоголя на развитие

вегетососудистых, когнитивных проявлений, нестабильности настроения и вообще большинства характерных симптомов.

В вопросе влияния экстрагенитальных заболеваний женщины на течение менопаузы было выявлено, что чаще всего связь между соматической патологией и симптомами менопаузы выявлялась у женщин, имеющих заболевания репродуктивной и вегетативной нервной систем.

Таким образом, можно подвести итог, что «портрет» современной женщины, столкнувшейся с патологическим течением менопаузы, весьма разнообразен, начиная от занимаемой ею должности на работе и заканчивая анамнезом жизни и заболеваний. Однако благодаря проведенному исследованию нам все-таки удалось выявить определенные черты таких респонденток. Составленный нами собирательный образ современной менопаузальной пациентки расставляет акценты и представляет собой градацию значимости тех или иных параметров в предсказании развития менопаузы, что, несомненно, может быть внедрено в практическое здравоохранение для помощи врачам-клиницистам в составлении плана наблюдения за менопаузальными пациентками и прогноза патологий проявления менопаузы. Также хочется отдельно отметить достоинства новейших методик информационных технологий и перспективы их применения в исследовательской медицине, а именно самообучающихся моделей, таких как модель градиентного бустинга.

3.3 III этап исследования

3.3.1 Определение возможности раннего назначения менопаузальной гормональной терапии и оценка ее эффективности

Для определения возможности раннего назначения менопаузальной гормональной терапии и оценки ее эффективности в исследование были включены 60 женщин в возрасте от 47 до 54 лет, соответствующих «клиническому портрету» женщин периода менопаузального перехода [по шкале STRAW+10 (-2)], с отсутствием менструаций от 4 до 6 месяцев, отсутствием

фолликулов по УЗИ, со средней выраженностью климактерического синдрома, средний возраст которых составил 51 [95% ДИ: 49.85;51.02].

Пациентки были разделены на две группы: в основную группу вошли 30 женщин, которым была назначена менопаузальная гормональная терапия (эстрадиол 1,0 мг, дидрогестерон 10 мг). В контрольную группу вошли 30 пациенток, отказавшихся от какой-либо терапии менопаузального синдрома.

Перед началом приема МГТ все пациентки были обследованы в соответствии с клиническим протоколом МЗ РФ.

Оценка влияния МГТ на выраженность КС была проведена с использованием шкалы Грина.

Для оценки влияния раннего назначения МГТ на состояние костной ткани, эндотелия сосудов, биохимические параметры были проведены:

- лабораторная диагностика (общий анализ крови, общий анализ мочи, мазок на онкоцитологию, коагулограмма, биохимические показатели);
- денситометрия;
- УЗИ сосудов шеи.

Для определения возможного влияния приема МГТ на молочные железы, состояние эндометрия, параметры гемостаза и функции печени проведены:

- маммография;
- УЗИ ОМТ;
- коагулограмма;
- биохимический анализ крови (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, печеночные пробы).

Исходно группы женщин не различались по возрастным характеристикам, менопаузальному статусу и данным лабораторных и инструментальных показателей, а также по гинекологическому и соматическому анамнезу (таблица 15). Анализируемые критерии оценивались у всех пациенток до начала исследования и в последующем через 3, 6, 9, 12 месяцев.

Анализ соматического и гинекологического анамнеза показал, что пациентки обладали достаточно неплохим соматическим здоровьем: заболевание почек в виде хронического пиелонефрита имелось только у 5 женщин (8,3%), такому же проценту соответствовала частота фиброзно-кистозной мастопатии и гипопункции щитовидной железы. Сердечно-сосудистые заболевания встречались лишь у трех из исследуемых, что составило 5%. А вот гинекологические заболевания были достаточно частым отягощением анамнеза, среди которых ведущее место занимал аденомиоз, наблюдаемый практически у каждой второй – 27 (45%). Лейомиома матки субсерозной и интерстициальной локализации размером узлов менее 3 см была выявлена на УЗИ у 25 (41,6%) женщин, расширение вен малого таза у каждой третьей – 18 (30%). Признак уже имеющейся гипоэстрогении – остеопения был обнаружен при проведенной нами денситометрии у 16,6%, несмотря на то что женщины находились еще только в периоде менопаузального перехода.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика возраста, антропометрических и анамнестических данных исследуемых пациенток

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Возраст, лет	51,0±1,64	50,0±1,57	0,749
ИМТ, кг/м ²	23,65±2,3	24,15±1,67	0,643
Семейный статус (замужем)	28	26	0,867
Наличие работы	30	30	1

Анализ менопаузальных проявлений по шкале Грина (Green climacteric scale – GCS) выявил, что самыми частыми симптомами КС оказались приливы, усталость, утомляемость, напряжение и нервозность, что отметили почти все женщины как основной, так и контрольной групп. А также у большинства женщин были жалобы на ощущение сердцебиения и тахикардию, повышенную возбудимость, раздражительность и потерю интереса к сексу (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты анализа менопаузальных симптомов по шкале Грина до включения в исследование

Параметры оценки	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Сердцебиение и тахикардия	24 (80,0%)	22 (73,3%)	0,9
Напряжение и нервозность	27 (90,0%)	25 (83,3%)	0,9
Нарушение сна	20 (66,6%)	22 (73,3%)	0,8
Возбудимость	21 (70,0%)	23 (76,6%)	0,9
Панические атаки	13 (43,3%)	16 (53,3%)	0,9
Нарушение концентрации	17 (56,6%)	19 (63,3%)	0,9
Усталость	28 (93,3%)	26 (86,6)	0,9
Потеря интереса ко многим вещам	16 (53,3%)	18 (60,0%)	0,9
Депрессия	8 (26,6%)	10 (33,3%)	0,9
Плаксивость	5 (16,6%)	7 (23,3%)	0,8
Раздражительность	24 (80,0%)	20 (66,6%)	0,7
Головокружение, обмороки	3 (10,0%)	2 (6,6%)	0,9
Напряжение и сдавление в голове и теле	3 (10,0%)	4 (13,3%)	1
Головные боли	6 (20,0%)	4 (13,3%)	0,9
Мышечные и суставные боли	15 (50,0%)	16 (53,3%)	1
Слабость в конечностях	2 (6,6%)	1 (3,33%)	0,9
Затрудненное дыхание	17 (56,6%)	15 (50,0%)	0,9
Приливы	27 (90,0%)	28 (93,3%)	1
Ночная потливость	14 (46,6%)	16 (53,3%)	0,9
Потеря интереса к сексу	23 (76,6%)	25 (83,3%)	0,9

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Назначение минимальной циклической комбинации эстрогена и прогестерона показало, что уже с первых месяцев МГТ позволяет уменьшить выраженность климактерических проявлений у пациенток, практически полностью нивелируя появившиеся явления гипоестрогении к году применения МГТ. Как продемонстрировано на рисунке 21 и в таблице 16, значимая эффективность влияния МГТ на проявление патологического течения менопаузы

выявляется уже через 3 месяца (от 42 баллов по шкале Грина исходно до 35 баллов). Пациентки отметили улучшения по таким параметрам, как выраженность приливов, уменьшение психоэмоциональных проявлений, но ощущение сердцебиения и тахикардия, боли в суставах, потеря интереса к сексу, затрудненное дыхание, усталость продолжали оставаться на высоком уровне. Через 6 месяцев пациентки отмечали более качественные изменения, оценка по шкале Грина снизилась до 19 баллов. Жалобы на психоэмоциональные проявления, суставные боли и отсутствие интереса к сексу регистрировались значительно реже, а к 12 месяцам приема гормональной терапии практически все пациентки отметили значительное улучшение, оценка по школе Грина составила всего 6 баллов. Таким образом, самочувствие женщин улучшается с началом приема МГТ, и к году терапии практически отсутствуют жалобы на симптомы гипоестрогении по сравнению с исходным уровнем и пациентками контрольной группы.

Комплексные результаты оценки по шкале Грина представлены на рисунке 21 и в таблице 17.

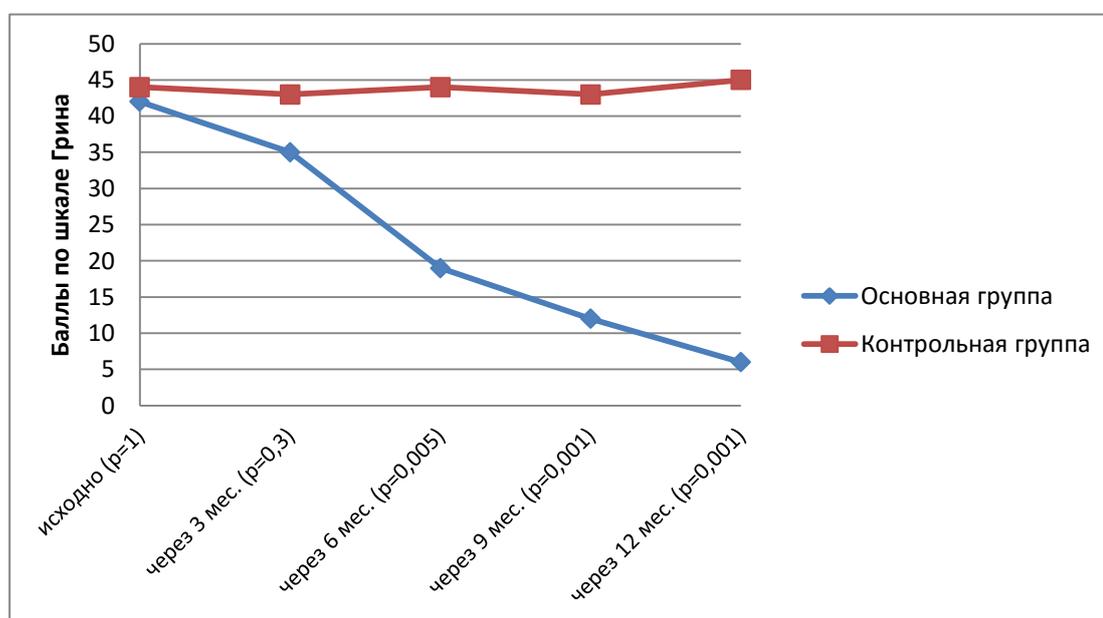


Рисунок 21 – Оценка степени тяжести климактерического синдрома по шкале Грина в течение срока наблюдения ($p=0,001$)

Таблица 17 – Результаты анализа менопаузальных симптомов по шкале Грина через год после включения в исследование

Параметры оценки	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Сердцебиение и тахикардия	2 (6,6%)	22 (73,3%)	0,0001
Напряжение и нервозность	4 (13,3%)	25 (83,3%)	0,0002
Нарушение сна	3 (10,0%)	22 (73,3%)	0,0001
Возбудимость	5 (16,6%)	23 (76,6%)	0,0003
Панические атаки	1 (3,3%)	16 (53,3%)	0,05
Нарушение концентрации	7 (23,3%)	19 (63,3%)	0,05
Усталость	17 (26,6%)	26 (86,6)	0,004
Потеря интереса ко многим вещам	2 (6,6%)	18 (60%)	0,0002
Депрессия	3 (10,0%)	10 (33,3%)	0,08
Плаксивость	0	7 (23,3%)	0,05
Раздражительность	3 (10,0%)	20 (66,6%)	0,05
Головокружение, обмороки	1 (3,3%)	2 (6,6%)	0,1
Напряжение и сдавление в голове и теле	1(3,3%)	4 (13,3%)	0,07
Головные боли	3 (10%)	4 (13,3%)	0,9
Мышечные и суставные боли	8 (26,6%)	16 (53,3%)	0,05
Слабость в конечностях	1 (3,3%)	1 (3,33%)	0,9
Затрудненное дыхание	3 (10,0%)	15 (50,0%)	0,05
Приливы	0	28 (93,3%)	0,0001
Ночная потливость	0	16 (53,3%)	0,0001
Потеря интереса к сексу	3 (10,0%)	25 (83,3%)	0,0001

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

При исследовании лабораторных данных в обеих группах показатели общего анализа крови, коагулограммы, уровня глюкоза не изменились в течение года. А при изучении же влияния приема МГТ на показатели функции печени (печеночные пробы) было выявлено, что АЛТ у пациенток, принимавших эстрадиол 1,0 мг и дидрогестерон 10 мг в течение года, постепенно увеличивался от исходного уровня и достиг через 12 месяцев значения до $33 \pm 2,4$, что было

подтверждено статистически как значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,0001$), при этом необходимо отметить, что данный параметр не выходил за пределы референсных значений (таблица 18).

Таблица 18 – Результаты анализа АЛТ по визитам в сравниваемых группах

Визит	Группа	Значение, Е/л	N	p-value	Метод сравнения
До приема	Контрольная	≥ 35	0	1	Точный критерий Фишера
		15,0 (1,8)	30		
	Основная	≥ 35	0		
		17,3 (2,8)	30		
Через 6 мес.	Контрольная	≥ 35	0	0,0237	Точный критерий Фишера
		16,0 (4,3)	30		
	Основная	27,0 (6,4)	6		
		18,0 (3,7)	24		
Через 12 мес.	Контрольная	≥ 35	0	<0,0001	Точный критерий Фишера
		17,0 (3,8)	30		
	Основная	28,4 (5,8)	13		
		17,0 (2,5)	17		

Раннее применение МГТ позволило сохранить исходные показатели холестерина в течение года у пациенток основной группы, тогда как его уровень у пациенток, не принимавших гормональную терапию, увеличился с 5,2 до 7,1 ммоль/л ($p = 0,0002$) (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты анализа общего холестерина по визитам в сравниваемых группах

Визит	Группа	Значение, ммоль/л	N	p-value	Метод сравнения
До приема	Контрольная	6,2 (2,3)	23	1	Хи-квадрат
		5,1 (0,5)	7		
	Основная	6,1 (2,6)	23		
		4,9 (0,5)	7		

Продолжение таблицы 19

Визит	Группа	Значение, ммоль/л	N	p-value	Метод сравнения
Через 6 мес.	Контрольная	6,4 (1,8)	24	1	Хи-квадрат
		5,2 (0,6)	6		
	Основная	6,2 (2,4)	23		
		4,9 (0,8)	7		
Через 12 мес.	Контрольная	6,4 (1,9)	25	0,0002	Точный критерий Фишера
		5,2 (0,8)	5		
	Основная	6,0 (1,2)	10		
		4,7 (0,6)	20		

Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является значимым фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности инфаркта миокарда. Анализ изменений фракций холестерина продемонстрировал увеличение ЛПНП и уменьшение ЛПВП у пациенток контрольной группы уже в течение первого года гипоэстрогенного состояния. Применение эстрадиола 1,0 мг, дидрогестерона 10 мг позволило сохранить уровень этих параметров в пределах референсных значений ($p < 0,0001$) (таблицы 20, 21).

Таблица 20 – Результаты анализа ЛПНП по визитам со сравнением групп

Визит	Группа	Значение, ммоль/л	N	p-value	Метод сравнения
До приема	Контрольная	3,7 (1,8)	18	0,267	Хи-квадрат
		2,2 (2,4)	12		
	Основная	3,9 (2,2)	23		
		1,9 (1,6)	7		
Через 6 мес.	Контрольная	3,9 (2,3)	27	0,1042	Точный критерий Фишера
		2,3 (0,7)	3		
	Основная	4,1 (1,8)	21		
		2,0 (1,2)	9		
Через 12 мес.	Контрольная	4,1 (2,5)	28	<0,0001	Точный критерий Фишера
		2,0 (1,8)	2		
	Основная	3,8 (1,6)	6		
		1,9 (1,1)	24		

Таблица 21 – Результаты анализа ЛПВП по визитам со сравнением групп

Визит	Группа	Значение, ммоль/л	N	p-value	Метод сравнения
До приема	Контрольная	0,9 (0,5)	10	0,7782	Хи-квадрат
		1,4 (0,4)	20		
	Основная	0,8 (0,4)	8		
		1,2 (0,6)	22		
Через 6 мес.	Контрольная	1,0 (0,8)	16	0,0337	Хи-квадрат
		1,3 (0,7)	14		
	Основная	0,9 (0,3)	7		
		1,4 (0,5)	23		
Через 12 мес.	Контрольная	1,1 (0,3)	20	<0,0001	Точный критерий Фишера
		1,4 (0,5)	10		
	Основная	1 (0,2)	3		
		1,6 (0,5)	27		

Изменения в сосудах, прежде всего, связаны с нарушением метаболизма липидов и отложением на внутренней поверхности артериальных стенок атеросклеротических бляшек, основную часть которых составляет холестерин. В случаях дислипидемии рациональным является использование ультразвукового исследования (УЗИ) брахиоцефальных артерий (дуплексное сканирование артерий) для оценки структурно-функционального состояния эндотелия по величинам толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. При проведении УЗИ сосудов шеи, толщина КИМ у наших пациенток была не меньше 1,0 мм, таким образом, патологических изменений сосудов не обнаружено как исходно, так и после 12 месяцев наблюдения в обеих группах, что и следовало ожидать, учитывая короткий срок наблюдения для данного параметра.

Ультразвуковое мониторирование органов малого таза пациенток обеих групп в течение одного года не показало никаких изменений, связанных с увеличением толщины эндометрия, ростом и уменьшением имевшихся миоматозных узлов, также не были выявлены структурные изменения в яичниках.

Нарушения гормонального статуса часто сопровождаются изменениями морфологической структуры молочных желез. При проведении маммографии исходно у 15 пациенток контрольной и у 17 – основной группы была обнаружена фиброзно-кистозная мастопатия. При наблюдении пациенток в течение года изменений в молочной железе не наблюдалось.

В настоящее время общепризнанным эффективным методом профилактики и лечения постменопаузального остеопроза, обусловленного возрастным дефицитом эстрогенов, является менопаузальная гормональная терапия. Доказано, что эстрогены снижают скорость ремоделирования костной ткани до пременопаузального уровня и таким образом уменьшают ее потерю, снижают риск переломов тел позвонков, костей предплечья и бедра [11, 13]. Остеопения является признаком гипоэстрогении, но эти изменения костной ткани достаточно пролонгированы по времени, обнаружить характерную трансформацию в течение первого года практически невозможно. Тем не менее проведенный анализ измерения плотности костной ткани у пациенток, принимавших МГТ практически сразу после предполагаемой менопаузы, показал, что параметры состояния костной ткани практически не изменились, тогда как у контрольной группы тенденция к остеопении уже просматривалась в первый год, их Т-критерий снизился с 0,9 до -1,4.

3.3.2 Резюме III этапа

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что раннее начало МГТ позволяет приостановить и в последующем предотвратить развитие симптомов гипоэстрогении у пациенток, входящих в группу риска по патологическому течению менопаузы, улучшая психологическое, эмоциональное и соматическое здоровье женщин, соответственно их трудоспособность и качество жизни. Раннее назначение МГТ в течение года не оказывает влияния на показатели ОАК, уровень глюкозы, коагулограммы, удерживает уровень общего холестерина в норме. Но также стоит отметить, ежедневный прием гормональной терапии, оказывая, по всей видимости,

определенную нагрузку на функции печени, повышает уровень печеночных ферментов в пределах референсных значений, что может быть скорректировано назначением гепатопротекторных препаратов. На фоне приема МГТ у женщин в течение первого года гипоестрогении не меняются показатели УЗИ ОМТ, маммографии и УЗИ сосудов шеи. Так как в исследовании наблюдали за пациентками только в течение года, то не увидели статистически значимых изменений показателей денситометрии, однако стоит отметить, что ухудшений состояния костной ткани в применявшей МГТ группе не наблюдалось, что нельзя сказать про группу контроля.

Именно МГТ является доказанным эффективным методом коррекции климактерического синдрома, а также профилактикой возрастных гипоестрогенных заболеваний. Несмотря на это, мы обнаруживаем на сегодняшний день определенную гормонофобию, что обуславливает низкий процент приема МГТ. При анализе данных приема гормональной терапии для купирования КС мы выявили, что больше всех открыты к приему МГТ работницы сферы искусства, каждая пятая из которых применяла данную терапию (18,7%); среди финансово-экономической сферы – МГТ принимала каждая седьмая (14,1%); 12% работниц торговой сферы для коррекции менопаузальных симптомов использовали гормонотерапию, 9,8% – представители социальной сферы; лишь 8,7% медиков и педагогов были приверженцами МГТ. Таким образом, можно предположить, что существующая гормонофобия, прежде всего, среди врачей, проецирующаяся на пациенток, препятствует более широкому применению МГТ.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы во многих странах наблюдается устойчивая тенденция к изменению возрастной структуры населения в сторону преобладания лиц старшего возраста: по статистике, представленной ООН, к 2025 г. примерно каждый шестой человек на Земле будет старше 60 лет [40]. Подобная ситуация складывается и в России. Это связано, с одной стороны, с демографическим кризисом, имевшим место на рубеже XX и XXI столетий: сейчас происходит вступление в репродуктивный возраст девушек, рожденных в конце 90-х – начале 2000-х годов, в период, когда рождаемость имела экстремально низкие значения. С другой стороны, закреплению новой возрастной структуры населения способствует активное развитие сферы здравоохранения, в частности, набирающей популярность превентивной и персонифицированной медицины.

По данным Росстата, численность женщин в менопаузе в России на сегодня достигает уже 21 млн человек, а средний возраст наступления менопаузы по нашей стране – 51,3 года [4, 11]. Так, все большая часть жизни современной женщины приходится на период устойчивой и постоянной гипоестрогении, что диктует необходимость внедрения в практическое здравоохранение anti-age медицины, работающей, в том числе, на стыке климактологии и превентивной гериатрии. Иначе говоря, значительную часть пациенток акушера-гинеколога сегодня составляют женщины, которым требуется медикаментозная и нутритивная поддержка в купировании нежелательных симптомов, связанных с патологическим течением менопаузы.

В литературе климактерический синдром (КС) определяется как комплекс нервно-психических, вегетососудистых, а также обменно-трофических нарушений с преобладанием инволютивных процессов в репродуктивной системе [4, 5]. Говоря о патогенезе менопаузы, следует упомянуть два решающих звена. Первый – это более медленное приспособление центральной нейрогуморальной регуляции (гипотоламо-гипофизарный компонент) к новому статусу организма по сравнению со скоростью угасания функции яичников. А в ситуации с

хирургической менопаузой падение уровня эстрогенов в организме происходит практически моментально, минуя физиологическую кривую снижения титра гормонов [44, 45]. Второй решающий аспект патогенеза персистирующей гипоэстрогении связан с появлением морфологических изменений в тканях не только репродуктивной системы, но и всего организма: помимо процессов атрофии на уровне урогенитального тракта, происходит постепенная структурная плюриорганный перестройка и, как следствие, общее старение организма и манифестация гипоэстрогении [3].

Несмотря на то что снижение уровня женских половых гормонов – это физиологический естественный процесс, каждая 10-я женщина сталкивается с патологическим вариантом течения менопаузы, характеризующимся средним или даже тяжелым течением, что значительно снижает качество жизни, влияет на ее продолжительность и может приводить к развитию как гинекологических осложнений, так и экстрагенитальных заболеваний [10, 26]. Такие статистические данные определяют чрезвычайную актуальность научных исследований в области климактологии.

Одним из ведущих векторов развития современной медицины, как отмечалось ранее, является профилактическая и персонифицированная направленность. Если рассмотреть превентивный подход в контексте ведения менопаузальных пациенток, то определение предикторов развития у женщины патологического течения менопаузы может оказаться действенным подспорьем в ежедневной практике не только для гинекологов, но и для врачей смежных специальностей, ведь далеко не всегда пациентка способна идентифицировать беспокоящие ее симптомы как следствие гипоэстрогении. Знание ранних «маркеров» будущих климактерических осложнений сегодня невероятно актуально и востребовано на междисциплинарном уровне.

В литературе представлено и изучено немалое число факторов, провоцирующих развитие климактерического синдрома. Среди них – состояние здоровья, наследственная отягощенность, окружающая среда и образ жизни, социальное положение, уровень образования, раса и национальность, а также

физическая активность и гормональный статус. Существуют данные, что курение сигарет связано с более ранним возрастом наступления менопаузы, вероятно, отражая цитотоксический эффект на яичники и антиэстрогенный эффект [148, 220]. Результаты исследований подтверждают, что у курящих женщин менопауза наступает на 1–2 года раньше, чем у некурящих [219]. Ряд авторов указывают, что недостаточный вес был связан с преждевременной и ранней менопаузой [133, 138]. В некоторых исследованиях отмечается, что высокий индекс массы тела (ИМТ) не всегда был связан с поздней менопаузой [106, 208]. Связь между ожирением и возрастом наступления менопаузы, по данным исследований, противоречивы [148, 180]. Недостаточно изучена роль других факторов, таких как образование, семейное положение, физическая активность или пищевые привычки, например, употребление кофе или потребление фруктов и овощей [119, 132, 148, 155, 161, 180]. В некоторых работах отмечается, что более ранний возраст наступления менопаузы наблюдался у овдовевших женщин, проживающих в Норвегии и США [132, 147]. В исследовании U. Stepaniak и соавт. (2013) рассмотрена взаимосвязь между возрастом, наступлением естественной менопаузы и социально-экономической характеристикой и особенностями образа жизни у женщин из Чехии, России и Польши. Данные этого большого исследования, проведенного в трех городских популяциях Центральной и Восточной Европы, показали, что возраст при естественной менопаузе значительно различается между исследуемыми популяциями. По данным исследования, возраст наступления менопаузы был ниже у женщин Новосибирска, чем в двух других популяциях. Авторы отметили, что более низкий возраст наступления менопаузы у российских женщин соответствует их более низкой продолжительности жизни по сравнению с польскими и чешскими женщинами [108]. Этот паттерн подтверждает представление о том, что возраст менопаузы может служить индикатором общего состояния здоровья [148]. Тем не менее, по мнению авторов, не известно, являются ли факторы риска индивидуального уровня для наступления естественной менопаузы также основными детерминантами в популяции. Несмотря на многочисленные

исследования, остается неясным, связан ли возраст менархе с возрастом наступления менопаузы [107, 161, 162]. Некоторые исследователи сообщают, что женщины с ранним менархе также имеют раннюю менопаузу [131]. Другие авторы отмечают, что у женщин с ранним наступлением менархе наблюдается поздняя менопауза или ассоциация не установлена [227]. В этом контексте интересные результаты приведены в работе Е.К. Bjelland и соавт. (2018). В ретроспективном когортном исследовании приняли участие 336 788 женщин Норвегии, средний возраст менопаузы составил 51 год, было установлено, что возраст менопаузы практически не зависел от возраста менархе. Также масштабное исследование, в котором участвовало 100 707 женщин в Великобритании в период с 2006 по 2010 год, показало, что возраст менопаузы возрастает линейно с увеличением возраста при менархе [219].

Резюмируя, результаты исследований влияния анамнестических факторов по разным странам и регионам приводятся весьма противоречивые. Также в большинстве работ, включая крупнейшие исследования, проводился, как правило, анализ только одного или нескольких аспектов.

В связи с вышеназванными причинами, нашим научным интересом явилось проведение масштабного исследования по оценке предикторов развития климактерического синдрома как перспективы оптимизации подхода к его лечению, а также возможности превентивного воздействия. Для практического здравоохранения представлен социоклинический портрет женщины с вероятностью формирования патологического проявления менопаузы, основанный на проведении комплексной оценки здоровья и социокультурного статуса женщин периода менопаузального перехода и постменопаузы. Наша работа состояла из 3 последовательно проведенных этапов, а абсолютное большинство женщин, принявших участие, явились жительницами одного из крупных промышленных городов России – г. Казани, население которого на 1 января 2020 года составляло 1 257 391 человек (Росстат). Периодика исследования – с сентября 2018 по март 2021 года.

Первый этап представляет собой комплексный анализ частоты встречаемости различных симптомов менопаузы, а также оценку среднего возраста наступления менопаузы у жительниц г. Казани в сравнении с общероссийским показателем. Нами были проанкетированы 2836 респонденток в возрасте от 45 до 60 лет, в основу были положены следующие вопросники: оценка здоровья в менопаузе (Menopause health questionnaire); оценка качества жизни в менопаузе (Uqol); оценка памяти, настроения и обработки информации (Memory mood and Information processing), состоящих в сумме из 74 вопросов. Средний возраст респонденток составил 50,1 лет. Говоря об этническом распределении, в исследовании преобладали представительницы татарской (54%) и русской (39%) национальности, в меньшем количестве были представлены лица чувашского (2,6%), еврейского (1,5%), украинского (1,4%), марийского (0,7%) и башкирского (0,84%) происхождения. Среди анкетированных нами факторов были: семейный статус, образование, род деятельности, репродуктивное здоровье, соматическое здоровье, анализ климактерических жалоб, а также приема БАДов, витаминов, МГТ.

По результатам I этапа работы нами было выявлено, что средний возраст наступления менопаузы у респонденток сопоставим со средним возрастом менопаузы по России (51,3 года) и составляет 51,6.

Говоря о структуре менопаузальных проявлений у респонденток, следует отметить, что симптомы патологического течения климактерия традиционно подразделяются на вазомоторные, психоэмоциональные, вагинальные (генитоуринарный менопаузальный синдром – ГУМС) и когнитивные, а вот вопрос времени и последовательности возникновения первых проявлений указанных симптомов остается дискуссионным по сей день [36, 73, 85, 157]. Согласно данным литературы, именно вазомоторные нарушения представляют собой первый «маркер» наступления менопаузы. В частности, самыми ранними проявлениями сосудистого спазма классически считаются приливы (как дневные, так и ночные) и потливость. Многочисленные исследования подтверждают, что у 90% женщин в периоде менопаузального перехода имеются вазомоторные

симптомы КС, из них у 10–30% наблюдается тяжелое течение [225]. В работах отечественных и зарубежных авторов приведены данные о структуре жалоб женщин при КС: чаще всего пациентки описывают приливы и потливость [84, 129, 167]. Каждая четвертая женщина сообщает, что ежедневно ощущает вазомоторные симптомы, которые кроме приливов включают в себя чувство беспокойства, нарушение сна и ощущение сердцебиения [116]. У 37% женщин типичные менопаузальные симптомы начинаются уже при переходе в менопаузу, у 40% – совпадают с менопаузой [36]. Чаще всего они длятся в течение 1–2 лет, но могут продолжаться 7–10 лет. В некоторых исследованиях было установлено, что у женщин с более ранним началом менопаузы средняя продолжительность составляет 10 лет [167, 222].

Однако полученные нами данные свидетельствуют о возможной манифестации гипоестрогении через психоэмоциональные симптомы – лабильность настроения, низкая стрессоустойчивость и раздражительность чаще всего встречались у наших респонденток в качестве самых ранних проявлений КС (у 82,6% женщин), в сравнении с общепринятым мнением о первичности вазомоторного компонента (78,9% случаев). Причем самые ранние появления перечисленных аспектов регистрировались еще до закрепления физиологической аменореи, т.е. в самом начале перименопаузального перехода. Связь между КС и расстройствами настроения широко изучалась в мировом научном сообществе и ранее, но представленные результаты противоречивы [33, 178]. Так, распространенность депрессивных симптомов среди женщин среднего возраста варьируется в зависимости от страны: 24% – в Пекине, Китае, 25% – в Турции, от 31% до 38,7% – на Тайване, 40% – в Испании, 50% – в Филадельфии, США и 52% – в Мексике [126, 136, 141, 223]. В исследовании R.X. Li и соавт. (2016) по результатам обследования 1062 женщин в возрасте от 40 до 60 лет с КС была обнаружена положительная связь между климактерическим синдромом и депрессией. Национальное проспективное когортное исследование на Тайване показало, что КС повышает риск развития депрессивного расстройства у женщин в позднем возрасте [213]. Анализ результатов, полученных при исследовании

пациенток по шкалам депрессии и тревоги, показывает, что чем тяжелее проявления КС, тем более выражены аффективные расстройства [43, 64]. С.Т. Chen и соавт. (2012) обследовали пациенток в периоде менопаузального перехода с КС [196]. Наиболее распространенными симптомами КС были усталость (71,48%), раздражительность (68,68%), бессонница (67,65%).

Далее, генитоуринарные проявления, которые принято рассматривать как средневременный симптом, по нашим данным, явились первичным проявлением менопаузы у 30% женщин, а у респонденток в постменопаузе частота его встречаемости достигала уже 90%. По данным L. Geng и соавт. (2018), распространенность генитоуринарного синдрома среди китайских женщин в возрасте 40–65 лет, обратившихся к гинекологу, составила 30,8%. У женщин в постменопаузе распространенность синдрома была выше, чем у женщин в периоде менопаузального перехода ($p < 0,05$). Авторы утверждают, что генитоуринарный синдром часто встречается у женщин среднего возраста, были выявлены связи между данным синдромом и постменопаузой, абортами, ИМТ и диабетом [218]. В работе Y. Chua и соавт. (2017) отметили, что только 35% исследуемых женщин предъявляли жалобы на ГУМС [144].

В теме когнитивных нарушений, несмотря на участие в исследовании женщин достаточно молодого возраста, вопреки нашим ожиданиям, частота ухудшения памяти и проблем с концентрацией внимания составила 91,2% и 69,77% соответственно. В работе «Исследование женского здоровья во всем мире» (англ. Study of women's health across the nation) ежегодно оценивалась когнитивная функция 2124 участниц. Средний возраст начала исследования был 54 года (большинство женщин были в постменопаузе), а сам контроль проводился в среднем в течение 6,5 лет для каждой женщины. В результате были сделаны следующие выводы: при проведении теста символьных цифр (англ. Symbol digit modalities test) среднее снижение когнитивной скорости составило 0,28 в год, или 4,9% за 10 лет, а среднее снижение вербальной эпизодической памяти – 0,02 в год, или 2,0% за 10 лет [122]. Также в систематическом обзоре M.K. Georgakis и соавт. было показано, что хирургическая менопауза в любом возрасте приводит к

снижению вербальной и семантической памяти, скорости обработки данных; при этом ранняя хирургическая менопауза, вызванная двусторонней овариоэктомией в возрасте до 45 лет, обуславливает более высокие риски деменции и снижения когнитивной функции [30].

Во II этапе работы мы отследили зависимость проявлений КС и возраста наступления менопаузы от психосоматического и социокультурного статуса респонденток. Из общего числа проанкетированных женщин были отобраны 1396 участниц, находившихся на момент исследования в периоде перименопаузального перехода и постменопаузе. Рассматривалось этническое происхождение, семейное положение, уровень образования, род деятельности, образ жизни, режим сна, питание, наличие соматических заболеваний. Нашей целью было получение комплексного «портрета» женщины, для которой наиболее вероятно развитие патологического течения климактерия.

Так, при анализе влияния этнического происхождения на выраженность симптомов климактерического синдрома была выявлена некая градация в распределении проявлений по исследуемым национальностям. Женщины еврейской национальности имеют самое большое количество ярко выраженных проявлений климактерического синдрома, а именно – когнитивных (85,71%), вазомоторных (71,43%), сексуальных симптомов (71,43%), более других склонны к нестабильности настроения (85,71%) и болям в суставах (71,43%). Женщины русской и татарской национальности несколько менее подвержены проявлениям патологического климактерия по сравнению с еврейками и в среднем в равной степени делят выраженность определенных симптомов. Самый значимый из них для данных пациенток – вазомоторный (71–72%). Женщины чувашской национальности, по данным нашего исследования, меньше остальных страдали от проявлений гипозестрогении. Чаще всего у них встречалась когнитивная симптоматика – у 66,67% женщин. И так как это – самый высокий показатель у данной группы пациенток среди всех анализируемых симптомов, можно сделать вывод, что у женщин чувашской национальности наблюдается самая низкая выраженность климактерического синдрома среди исследуемых женщин.

Анализ взаимосвязи уровня образования с течением климактерия выявил, что для женщин, имеющих научную степень, наиболее характерно наличие когнитивных, а также сексуальных симптомов (в 70% случаев, $p=0,001$).

Статистический анализ показал, что вдовы более подвержены проявлениям нестабильного настроения (72,31%), в отличие от остальных пациенток, что можно связать с пережитой психотравмой и повышенным уровнем стресса у них.

Абсолютное большинство симптомов менопаузы наблюдается у работниц торговой сферы по сравнению с другими анализируемыми областями. Так, когнитивные нарушения ($p=0,03$) и нестабильность настроения ($p=0,05$) у них встречаются в среднем в 73% случаев, а вазомоторные симптомы имеют выражено высокий показатель – 81,97%, что, в свою очередь, можно связать с интенсивностью рабочих процессов, а также большим числом постоянных переговоров и коммуникаций как с коллегами, так и с клиентами. У женщин-руководителей значительно чаще определялись такие симптомы, как метаболические изменения ($p=0,02$) и масталгии ($p=0,05$).

При анализе образа жизни у женщин, регулярно занимающихся физической культурой и спортом, значительно реже встречаются боли в суставах ($p=0,02$), что в очередной раз подтверждает общепринятые постулаты о здоровом образе жизни и активном долголетии.

Определенная градация симптомов была обнаружена при оценке частоты встреч и общения респонденток с семьей в периоде менопаузального перехода: у исследуемых, которые проживают вместе с детьми и внуками или каждый день с ними видятся, несколько чаще встречаются вазомоторные проявления менопаузы по сравнению с женщинами, реже проводящими время с семьей (от 1 раза в месяц до 1 раза в год), – в среднем в 70% случаев против 62%. Что интересно, широкий ряд других симптомов, таких как когнитивные, сексуальные, нарушение мочеиспускания, боли в суставах и масталгии, чаще наблюдается у тех женщин, которые видят детей и внуков ежемесячно.

Такой фенотип наиболее типичной пациентки с климактерическим синдромом получен благодаря применению методик статистической обработки,

что позволило нам детально оценить вклад каждого отдельного анамнестического фактора в проявление тех или иных симптомов КС. На следующем этапе был использован новый перспективный метод машинного обучения – градиентный бустинг. Он подтвердил результаты статистики и позволил акцентировать внимание на наиболее важных параметрах.

Так, согласно результатам бустингового анализа, самую высокую степень влияния на развитие КС имел уровень образования и сбор онкологического анамнеза. Далее, значительное влияние оказывают такие детали акушерско-гинекологического анамнеза, как количество детей, аборт, а также использование внутриматочных контрацептивов. Меньшее, но также весьма выраженное влияние на развитие КС выявлено по следующим параметрам: род деятельности и занимаемая должность, этническое происхождение, наличие заболеваний щитовидной железы и нервной системы, употребление алкоголя и субъективное отношение к менопаузе.

Такая двойная обработка информации была проведена, с одной стороны, для получения достоверной, детальной оценки исследуемых аспектов, а с другой, говоря о градиентном бустинге, для сортировки полученных деталей и выделения параметров, имеющих наибольшую скрининговую значимость в предсказании развития КС. Иначе говоря, бустинговый анализ указывает, на какую анамнестическую информацию о женщине следует обратить внимание акушеру-гинекологу. Так, градиентный бустинг показал, что уровень образования и сбор онкологического анамнеза крайне значимы в развитии КС, а вот детализация (т.е. именно высшее образование и научная степень, а в анамнезе именно наличие онкологии) была получена благодаря классической статистической обработке.

Таким образом, составленный нами «портрет» современной женщины, столкнувшейся с патологическим течением менопаузы, живущей в крупной промышленном городе России, является достаточно точным, детальным и включает в себя такие анамнестические данные, которые могут быть рассмотрены в качестве скрининговых в предсказании развития КС.

Профилактика и предсказание развития климактерического синдрома тесно перекликается с непосредственным его лечением. Так, самым действенным способом купирования проявлений менопаузы в современном научном сообществе считается этиопатогенетическое воздействие, т.е. восполнение дефицита эстрогенов. Обобщенные результаты рандомизированных контролируемых исследований, представленных в Кокрановских систематических обзорах, показали, что комбинация эстроген-гестагенные препараты более эффективна, чем применение одних эстрогенных препаратов при лечении вазомоторных симптомов [122, 171]. Также многочисленные рандомизированные клинические исследования описывают и доказывают преимущество раннего назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) как для эффективной терапии КС, так и в качестве профилактики поздних осложнений патологического климактерия [5, 13, 52, 83, 101]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации менопаузы, при назначении МГТ рекомендуется придерживаться так называемой временной гипотезы: начало в возрасте моложе 60 лет при длительности менопаузы менее 10 лет. Если эффективность гормонзаместительного восполнения эстрогенного дефицита при уже развившейся менопаузе не вызывает сомнений, то превентивное назначение МГТ еще до манифестации первых симптомов менопаузы на сегодня является открытым дискуссионным вопросом и вызывает научный интерес.

В связи с этим III этап нашего исследования был посвящен роли раннего назначения МГТ в поддержании психосоматического здоровья женщин периода менопаузального перехода и профилактике развития климактерического синдрома. Были включены 60 женщин в возрасте от 47 до 54 лет, соответствующих «клиническому портрету» женщин периода менопаузального перехода, с отсутствием менструаций от 4 до 6 месяцев, отсутствием фолликулов по УЗИ. Респондентки были поделены на 2 группы (группа с приемом МГТ и группа контроля) по 30 человек. Оценка влияния МГТ на выраженность КС была проведена с использованием шкалы Грина, являющейся «золотым стандартом» диагностики в нашей стране.

Согласно полученным результатам, раннее начало МГТ позволяет значительно нивелировать и предотвратить развитие симптомов гипоестрогении у пациенток, входящих в группу риска по патологическому течению менопаузы, оказывая положительный эффект не только на соматическое, но и на психоэмоциональное здоровье женщин, таким образом, значительно повышается их удовлетворенность качеством жизни.

Назначение минимальной циклической комбинации эстрогена и прогестерона показало, что уже с первых месяцев МГТ позволяет уменьшить выраженность климактерических симптомов у пациенток, практически полностью нивелируя появившиеся явления гипоестрогении к году применения гормональной терапии. Положительный эффект МГТ в купировании климактерических расстройств регистрируется уже через 3 месяца [снижение от 42 баллов по шкале Грина исходно ($p=1$) до 35 баллов ($p=0,3$)]. Пациентки отметили улучшения по таким параметрам, как выраженность приливов, уменьшение психоэмоциональных проявлений, но ощущение сердцебиения и тахикардия, боли в суставах, потеря интереса к сексу, затрудненное дыхание, усталость продолжали оставаться на высоком уровне. Через 6 месяцев респондентки отмечали более качественные изменения, оценка по шкале Грина снизилась до 19 баллов, $p=0,005$. Жалобы на психоэмоциональные проявления, суставные боли и отсутствие интереса к сексу регистрировались значительно реже, а к 12 месяцам приема гормональной терапии практически все пациентки отметили значительное улучшение, оценка по шкале Грина составила всего 6 баллов, $p=0,001$. Таким образом, самочувствие женщин улучшается с началом приема МГТ, и к году терапии практически отсутствуют жалобы на симптомы гипоестрогении в отличие от исходного уровня и пациенток контрольной группы.

При исследовании лабораторных данных в обеих группах показатели общего анализа крови, коагулограммы, уровня глюкоза не изменились в течение года. А при изучении влияния приема МГТ на показатели функции печени (печеночные пробы) было выявлено, что АЛТ у пациенток, принимавших эстрадиол 1,0 мг и дидрогестерон 10 мг в течение года, постепенно увеличивался

от исходного уровня и достиг через 12 месяцев значения $33 \pm 2,4$, что было подтверждено статистически как значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,0001$), при этом необходимо отметить, что данный параметр не выходил за пределы референсных значений. Своевременное применение МГТ позволило сохранить исходные показатели холестерина в течение года у пациенток основной группы, тогда как уровень его у пациенток, не принимавших гормональную терапию, увеличился с 5,2 до 7,1 ммоль/л ($p = 0,0002$).

Далее, мы не увидели статистически значимых изменений показателей денситометрии у пациенток в группе приема МГТ в течение 1 года наблюдения (Т-критерий 0,9 и остался неизменен), чего нельзя сказать про группу контроля, где наблюдалось уменьшение плотности костной ткани за указанный период (Т-критерий снизился с 0,9 до -1,4).

Резюмируя, хочется отметить, что представленный нами «портрет» менопаузальной пациентки в совокупности с профилактическим ранним началом приема менопаузальной гормональной терапии поможет найти одно из оптимальных решений для сохранения женского здоровья на долгие годы.

ВЫВОДЫ

1. Особенности социокультурного статуса и психосоматического здоровья современных женщин, живущих в крупном промышленном городе, являются: наличие работы (91,6%), высшего образования (53,8%), частые расстройства вегетативной нервной системы (56,7%), метаболические нарушения (44,4%), наличие мигрени (34,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта (26,5%), щитовидной железы (15,9%), а также доброкачественные пролиферативные заболевания матки – лейомиома матки (30%), эндометриоз (20%). У 70,1% женщин менопауза была своевременной, у 15,9% – ранней, у 2% – поздней, у 12% – хирургической.

2. К особенностям менопаузального перехода у женщин крупного промышленного города следует отнести: развитие гиперпластических процессов эндометрия (у 30%), появление признаков гипоестрогении в виде генитоуринарного менопаузального синдрома (у 39,4%), когнитивных нарушений (у 57,8%) и симптомы гормонального дисбаланса – психоэмоциональные (82,6%) и вазомоторные (37,5%).

3. Частота проявлений климактерического синдрома составила 92,03% у женщин периода менопаузального перехода и 94,3% – в постменопаузе. Для женщин в менопаузальном переходе важными факторами риска развития климактерического синдрома являются: высшее образование ($p=0,005$), руководящая должность ($p=0,03$), рабочий график более 8 часов ($p=0,0005$), сон менее 6 часов ($p=0,0001$), употребление алкоголя ($p=0,0003$). Для женщин в постменопаузе важными факторами риска в развитии климактерического синдрома дополнительно являются: заболевания репродуктивной системы ($p=0,04$), желудочно-кишечного тракта ($p=0,05$), вегетативной нервной системы ($p=0,05$) и щитовидной железы ($p=0,04$).

4. При наличии менопаузальных симптомов у женщин, живущих в условиях крупного промышленного города, целесообразно определение стадии репродуктивного старения (-1,+1а). Своевременное назначение менопаузальной

гормональной терапии (эстрадиола 1,0 мг, дидрогестерона 10 мг) в период позднего менопаузального перехода позволяет эффективно устранить симптомы климактерического синдрома, улучшить психологическое ($p=0,001$), эмоциональное ($p=0,001$), соматическое здоровье ($p=0,05$) и нормализует метаболические нарушения: сохранение показателей уровня общего холестерина ($p=0,0002$), ЛПВП, ЛПНП в пределах референсных значений ($p=<0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диспансеризации женщин периода менопаузального перехода для своевременного определения признаков гипоестрогении в алгоритме комплексного обследования рекомендуется использование модифицированного опросника по изучению здоровья женщин в период менопаузы.

2. При оценке гипоестрогенного статуса необходимо ориентироваться: на клинические симптомы (генитоуринарный менопаузальный синдром, когнитивные и выраженные психоэмоциональные нарушения), ультразвуковую оценку яичников (снижение количества антральных фолликулов), лабораторные данные гормонального статуса. Необходимо учитывать факторы риска развития климактерического синдрома: одиночество женщин, высшее образование, наличие экстрагенитальной патологии (расстройства вегетативной нервной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и метаболические нарушения) и высокую частоту пролиферативных заболеваний матки.

3. Необходимо рассмотреть вопрос о своевременном назначении МГТ (эстрадиола 1,0 мг, дидрогестерона 10 мг) с последующей оценкой пользы и риска и при необходимости коррекции дозировки и режима назначения. Перед назначением МГТ необходимо оценить уровень метаболических нарушений у женщин по параметрам липидного и углеводного обмена (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, общий билирубин, АЛТ, АСТ) с динамической оценкой этих данных через 6, 12 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ	– антиагрегантная терапия
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АМГ	– антимюллеров гормон
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
БАД	– биологические активные добавки
ВМС	– вазомоторный симптом
ГТ	– гормональная терапия
ГУМС	– генитоуринарный менопаузальный синдром
ДРА	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ДРСП	– дроспиренон
Е2	– эстрадиол
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИМТ	– индекс массы тела
КИМ	– комплекса интима-медиа
КП	– клинический портрет
КС	– климактерический синдром
КН	– когнитивные нарушения
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МГТ	– менопаузальная гормональная терапия
МО	– машинное обучение
МПКТ	– минеральная плотность костной ткани
ПМС	– предменструальный синдром
ПОЛ-АОСЗ	– перекисное окисление липидов и антиоксидантной системы защиты
ПЭР	– психоэмоциональные расстройства
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНС – центральная нервная система

FDA – Food and drug administration

QoL – quality of life (качество жизни)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Д. К. Метаболический синдром у женщин климактерического периода / Д. К. Абдуллаева // Авиценна. – 2020. – № 56. – С. 12–14.
2. Агабабян, Л. Р. Возможности коррекции климактерических расстройств у женщин с противопоказанием к заместительной гормональной терапии / Л. Р. Агабабян, А. Т. Ахмедова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 108–110.
3. Аккер, Л. В. Прогнозирование возникновения и особенностей течения климактерического синдрома у женщин перименопаузального периода / Л. В. Аккер, Н. В. Карбышева, Л. Н. Кобозева // Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе. – Москва, 2004. – С. 87–88.
4. Армашевская, О. В. Особенности состояния здоровья женщин зрелого возраста / О. В. Армашевская, Л. Ю. Чучалина // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 57.
5. Балан, В. Е. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках / В. Е. Балан, Е. В. Тихомирова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 6. – С. 6–9.
6. Баранова, Е. С. Оценка качества жизни пациенток в перименопаузе при наличии климактерического синдрома / Е. С. Баранова, И. А. Воротников // Volga medscience: сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Новгород, 2019. – С. 6.
7. Беседина, Д. В. Особенности климактерического синдрома у женщин старше 60 лет / Д. В. Беседина, А. В. Майнагашева // Проблемы медицины и биологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Кемерово, 2017. – С. 31–32.

8. Бобылева, И. В. Обоснование тактики комплексного лечения климактерического синдрома / И. В. Бобылева, А. И. Жирняков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 5. – С. 171.
9. Боровкова, Е. И. Клинические проявления, диагностика и ведение пациенток в пери- и менопаузе / Е. И. Боровкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 112–117.
10. Васильева, В. П. Особенности соматической патологии у женщин в климактерическом периоде / В. П. Васильева, О. С. Посметьева // Организация амбулаторно-поликлинической помощи в России: проблемы и перспективы их решения: сборник статей IV Межвузовской студенческой научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках производственной практики / отв. редактор И. Э. Есауленко. – Москва, 2017. – С. 52–55.
11. Вернер, Н. А. Перименопауза и климактерический период как социальный и медицинский феномен / Н. А. Вернер // Научный руководитель. – 2017. – № 4 (22). – С. 62–70.
12. Взаимосвязь метаболических факторов риска сочетанного развития ишемической болезни сердца и остеопороза у женщин в менопаузе / С. П. Соловей, И. С. Карпова, О. А. Суджаева, Э. В. Руденко // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 179.
13. Винокурова, Е. А. Эффективность менопаузальной гормональной терапии у женщин с менопаузальным синдромом / Е. А. Винокурова, И. Е. Городничева, М. А. Киселева // Доктор. Ру. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 38–41.
14. Воронцова, А. В. Тканеселективный модулятор эстрогеновой активности адекватность «альтернативной» гормональной терапии / А. В. Воронцова, М. А. Звычайный // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (109). – С. 16–21.

15. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе / Д. О. Тихонов, М. В. Тихонова, Е. О. Лукашова, К. С. Степанов // Студенческий вестник. – 2019. – № 29-3 (79). – С. 55–60.
16. Габидуллина, Р. И. Индивидуально дозированная гормональная терапия климактерических расстройств у женщин в перименопаузе / Р. И. Габидуллина, Э. И. Андиржанова // Молодой ученый. – 2013. – № 1 (48). – С. 386–388.
17. Гафурова, Ф. А. Оценка клинической эффективности менопаузальной гормонотерапии в перименопаузальном периоде / Ф. А. Гафурова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2017. – № 4. – С. 78–81.
18. Глухова, М. В. Климактерический период жизни женщины и современные возможности терапии / М. В. Глухова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 56–60.
19. Григорян, О. Р. Эффективность и безопасность использования ультранизких доз дроспиренона и 17 β -эстрадиола у женщин в постменопаузе. Метаанализ / О. Р. Григорян // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 126–132.
20. Дворянский, С. А. Климактерический синдром: современное состояние вопроса / С. А. Дворянский, Д. И. Емельянова, Н. В. Яговкина // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 1 (53). – С. 7–15.
21. Дё, Н. В. Современные подходы к диагностике, прогнозированию течения и лечению климактерического синдрома у женщин / Н. В. Дё, Г. И. Хрипунова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 125–130.
22. Дикке, Г. Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения – ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения / Г. Б. Дикке // РМЖ. – 2019. – № 2 (1). – С. 57–64.
23. Дусчанова, З. А. Постменопаузальный метаболический синдром / З. А. Дусчанова, З. К. Ходжаева // Инновационное развитие науки и

- образования: сборник статей V Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2019. – С. 183–185.
24. Ельчанинов, Д. В. Климактерический синдром в ранней постменопаузе: системные метаболические изменения и их негормональная коррекция: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Ельчанинов Дмитрий Вадимович. – Омск, 2012. – 21 с.
 25. Еприкян, Е. Г. Генитоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация терапии вагинальных симптомов / Е. Г. Еприкян, С. В. Юренева, Е. И. Ермакова // Гинекология. – 2018. – № 3. – С. 52–56.
 26. Женщина в менопаузе: важное о климактерическом синдроме. Менопауза как фактор кардиоваскулярного риска / К. П. Малеева, М. Р. Рустамов, И. А. Сатаров [и др.] // Научные горизонты. – 2020. – № 1 (29). – С. 129–138.
 27. Зайдиева, Я. З. Стабильность менопаузального перехода? / Я. З. Зайдиева, Л. М. Ильина // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – № 3 (39). – С. 53–61.
 28. Захаров, И. С. Комплексный подход к профилактике и коррекции постменопаузального остеопороза / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, М. В. Пономарева // Гинекология. – 2017. – № 6. – С. 24–27.
 29. Иловайская, И. А. Менопаузальная гормональная терапия и риски сердечно-сосудистых заболеваний: современный взгляд / И. А. Иловайская // Гинекология. – 2018. – № 20 (4). – С. 40–43.
 30. Ильина, И. Ю. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома / И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова, Д. М. Ибрагимова // РМЖ. – 2018. – № 2 (1). – С. 8–12.
 31. Использование менопаузальной гормональной терапии в коррекции когнитивных нарушений у женщин в климактерическом периоде / С. А. Гаспарян, Л. Д. Дросова, С. М. Карпов, А. А. Хрипунова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 157–162.

32. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия / В. Е. Балан, Л. М. Ильина, Е. В. Тихомирова [и др.] // Гинекология. – 2017. – № 5. – С. 10–14.
33. Каюмова, Д. Т. Влияние возраста и климактерического синдрома на развитие депрессии и тревожно-депрессивных расстройств / Д. Т. Каюмова // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 9–10. – С. 52.
34. Каюмова, Д. Т. Сравнительная оценка патогенетической терапии климактерического и метаболического синдромов / Д. Т. Каюмова // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 9–10. – С. 52.
35. Клевакина, Н. В. Исследование факторов формирования женского здоровья в климактерический период / Н. В. Клевакина // Ростовский научный журнал. – 2017. – № 8. – С. 67–83.
36. Климактерический синдром: практическое руководство для врачей / Ю. Л. Тимошкова, А. А. Шмидт, Д. И. Гайворонских [и др.]. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. – 39 с.
37. Клинико-патогенетические аспекты терапии вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе / С. В. Юренева, А. В. Глазунова, Е. Г. Еприкян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 143–150.
38. Клинико-социальные характеристики женщин с климактерным синдромом, ассоциированным с эндометриозом / Н. Ф. Захаренко, Т. Ф. Татарчук, Н. В. Коваленко, И. Н. Ретунская // Здоровье женщины. – 2018. – № 4 (130). – С. 78.
39. Кобозева, Л. Н. Прогнозирование возникновения и особенностей течения климактерического синдрома у женщин в перименопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Кобозева Лариса Николаевна. – Барнаул, 2003. – 22 с.
40. Кузнецова, И. В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний /

- И. В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 32. – С. 32–40.
41. Кулаков, В. И. Руководство по климактерию / В. И. Кулаков, В. П. Сметник. – Москва: МИА, 2001. – 685 с.
 42. Лесная, О. А. Возможно ли прогнозирование наступления менопаузы на современном этапе: какие существуют перспективы ответа на этот вопрос? / О. А. Лесная, Ю. В. Выхристюк, Н. А. Школяренко // Трудный пациент. – 2017. – № 8-9. – С. 12–16.
 43. Литвинова, Е. В. Формы климактерического синдрома у женщин с различным вегетативным тонусом / Е. В. Литвинова, О. В. Носкова, М. А. Егорова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 270–273.
 44. Мазитова, М. И. Репродуктивное здоровье женщин после трубной беременности / М. И. Мазитова, А. Б. Ляпахин // Трудный пациент. – 2010. – № 8. – С. 25–26.
 45. Мазитова, М. И. Репродуктивное здоровье женщин после эндовидеохирургического лечения гинекологических заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук / Мазитова Мадина Ирековна. – Казань, 2010. – 167 с.
 46. Мальцева, Л. И. Реалии и перспективы применения витамина D в сохранении репродуктивного здоровья женщин / Л. И. Мальцева, Ю. В. Гарифуллова, Е. Ю. Юпатов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 10. – С. 174–181.
 47. Мамонтова, А. Г. Современный взгляд на альтернативную терапию климактерического синдрома / А. Г. Мамонтова, Е. Н. Усольцева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – № 12 (2). – С. 39–47.
 48. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с.
 49. Маташева, А. В. Коррекция психовегетативных нарушений у женщин с климактерическим синдромом / А. В. Маташева, Н. П. Лапочкина,

- Е. А. Крупенина // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Иваново, 2017. – С. 210–211.
50. Машинное обучение на лабораторных данных для прогнозирования заболеваний / А. В. Гусев, Р. Э. Новицкий, А. А. Ившин, А. А. Алексеев // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – № 14 (4). – С. 581–592.
51. Медико-социальная характеристика женщин с метаболическим синдромом / С. М. Мухамадиева, М. С. Рустамова, М. Х. Курбанова [и др.] // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2019. – № 1. – С. 53–58.
52. Межевитинова, Е. Заместительная гормональная терапия в лечении климактерического синдрома / Е. Межевитинова, Э. Довлетханова, А. Ледина // Врач. – 2011. – № 1. – С. 21–24.
53. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации / Г. Т. Сухих, В. П. Сметник, С. В. Юренева [и др.]. – Москва, 2016. – 38 с.
54. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии / А. Э. Протасова, С. В. Юренева, Н. Н. Байрамова, В. И. Комедина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 43–48.
55. Менопауза. Современные аспекты прогнозирования / Г. Ф. Тотчиев, Н. П. Котикова, С. Д. Семятов, Л. Р. Токтар // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2012. – № 5. – С. 495. – 498.
56. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клинические рекомендации (протокол лечения). – Москва: ФГБУ, 2017. – 49 с.

57. Мкртчян, В. Р. Терапевтические возможности препаратов с ноотропным и антиастеническим действием в устранении симптомов климактерического синдрома в амбулаторной практике / В. Р. Мкртчян, А. А. Ершов, Т. Г. Волкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 1. – С. 102–108.
58. Негормональная коррекция климактерических расстройств у женщин с эндометриозом / Л. Р. Агабабян, А. Т. Ахмедова, Л. М. Абдуллаева [и др.] // Вопросы науки и образования. – 2019. – № 26 (75). – С. 77–84.
59. Никулин, В. В. Применение методов машинного обучения для автоматизированной классификации и маршрутизации в библиотеке ITIL / В. В. Никулин, С. Д. Шибайкин, М. С. Соколова // Вестник АГТУ. Серия: Управление, вычислительная техника и информатика. – 2022. – № 1. – С. 42–52.
60. Нишонбоева, Н. Ю. Факторы риска у женщин в климактерическом периоде / Н. Ю. Нишонбоева, Л. А. Абдурахимова, А. М. Саидхонова // Состояние здоровья: медицинские, психолого-педагогические и социальные аспекты: материалы IX Международной научно-практической интернет-конференции / отв. редактор А. Э. Мелоян. – Чита, 2018. – С. 124–129.
61. Обоскалова, Т. А. Влияние минимальной дозировки менопаузальной гормональной терапии на минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузе / Т. А. Обоскалова, М. В. Коваль // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 15 (183). – С. 89–93.
62. Особенности коморбидной патологии в различные стадии климактерического периода / В. И. Паршина, А. А. Зуйкова, О. Н. Красноруцкая [и др.] // Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Тверь, 2019. – С. 303–307.

63. Особенности соматической патологии у женщин в климактерии / И. С. Добрынина, О. Н. Красноруцкая, А. В. Сивкова, В. В. Колчина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 86–93.
64. Оценка выраженности климактерического синдрома и особенности психосоматического статуса / Я. В. Кострома, Е. Н. Беляева, Е. Л. Хазова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 13–20.
65. Патология климактерия: руководство для врачей / С. А. Белозерова, Ю. В. Винникова, А. И. Гальченко [и др.]. – Москва, 2010. – 439 с.
66. Подгорнова, Н. А. Прогнозирование тяжести течения климактерического синдрома на основе анализа показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты / Н. А. Подгорнова, Г. О. Гречканёв // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 157–159.
67. Предикторы развития системных проявлений климактерического синдрома / Е. С. Каторкина, В. К. Дорожкин, О. П. Колодникова [и др.] // 70 лет созидания и развития – к новым достижениям: сборник научных работ научно-практической конференции / под ред. Т. А. Лариной, И. М. Назаркиной. – Самара, 2018. – С. 196–197.
68. Препараты бензодиазепинового ряда в лечении предменструального и климактерического синдромов / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, К. С. Тускаев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 132–137.
69. Прилепская, В. Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола / В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2018. – № 1. – С. 5–8.
70. Прилепская, В. Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии / В. Н. Прилепская // РМЖ. – 2017. – № 2. – С. 105–108.

71. Прожерина, Ю. Климактерический синдром: вопросы современной фармакотерапии / Ю. Прожерина, Е. Ильюхина // Ремедиум. – 2018. – № 11. – С. 41–44.
72. Пушкарь, Д. Ю. Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери- и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом триожиналь® / Д. Ю. Пушкарь, М. Ю. Гвоздев // Гинекология. – 2018. – № 6. – С. 67–72.
73. Рагимова, В. В. Особенности проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузальный период в современных условиях / В. В. Рагимова, Э. М. Алиева, С. Г. Султанова // Здоровье женщины. – 2018. – № 1 (127). – С. 68.
74. Радзинский, В. Е. Лечение климактерических расстройств в менопаузе / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 5-1. – С. 37–40.
75. Радзинский, В. Е. Сравнение эффективности гормональных и негормональных методов лечения ранних проявлений климактерического синдрома / В. Е. Радзинский, А. А. Костромина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2. – С. 13–17.
76. Рачкова, Е. В. Персонифицированный подход в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза / Е. В. Рачкова // Наука нового времени: сохраняя прошлое – создаем будущее: сборник научных статей по итогам Международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 99–101.
77. Романенко, Н. М. Климактерический период в жизни женщины / Н. М. Романенко // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 1 (24). – С. 38–42.
78. Салов, И. А. Оценка сердечно-сосудистой безопасности менопаузальной гормональной терапии у женщин в ранней постменопаузе / И. А. Салов,

- С. Н. Толстов, А. П. Ребров // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 1. – С. 69–76.
79. Сандакова, Е. А. Предикторы патологического течения климактерия / Е. А. Сандакова, В. Д. Елькин, М. Ю. Коберник // *Пермский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 23–28.
80. Сегментационная модель скрининга рака молочной железы на основе нейросетевого анализа рентгеновских изображений / Н. И. Рожкова, П. Г. Ройтберг, А. А. Варфоломеева [и др.] // *Сеченовский вестник*. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 4–14.
81. Серебренникова, К. Г. Влияние лигнанов на качество жизни женщин перименопаузального возраста / К. Г. Серебренникова, Н. А. Арутюнян // *Гинекология*. – 2018. – № 3. – С. 61–65.
82. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов / Л. С. Полянских, М. А. Петросян, С. Н. Морозкина, Е. В. Базиян // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2019. – Т. 68, № 6. – С. 99–106.
83. Стартовая терапия климактерического синдрома: как не опоздать / Н. А. Татарова, В. А. Линде, М. С. Айрапетян, Е. В. Жигалова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2018. – № 23. – С. 8–11.
84. Суханова, А. А. Современные аспекты ведения женщин в климактерический период / А. А. Суханова, О. И. Гервазюк // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 5 (111). – С. 130.
85. Тепшеева, Т. Х. Современные тенденции изменений показателей качества жизни женщин с различным течением климактерического синдрома / Т. Х. Тепшеева // *Вопросы науки и практики – 2018: сборник статей III Международной научной конференции / под ред. Н. И. Стоянова*. – Москва, 2018. – С. 256–264.
86. Толстов, С. Н. Кардиометаболические факторы риска у женщин климактерического периода, возможности коррекции выявленных

- нарушений / С. Н. Толстов, И. А. Салов, А. П. Ребров // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – № 2 (16). – С. 25–32.
87. Тотчиев, Г. Ф. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома / Г. Ф. Тотчиев, Н. П. Котикова // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 11–13.
88. Тяжесть течения климактерического синдрома и качество жизни / В. В. Начёрная, Н. В. Страхова, О. Н. Красноруцкая, Ю. А. Котова // Forcipe. – 2019. – Т. 2, № 5. – С. 155–156.
89. Усольцева, Е. Н. Качество жизни женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе при лечении гормоном эпифиза мелатонином / Е. Н. Усольцева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 104–110.
90. Факторы риска и прогноз формирования остеопенического синдрома у женщин в перименопаузе / А. Ю. Невмержитская, М. Б. Хамошина, Н. Д. Плаксина, А. Г. Погасов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2009. – № 5. – С. 101–106.
91. Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: клинико-статистическое исследование / А. А. Костромина, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Доктор. Ру. – 2017. – № 9 (138). – С. 12–16.
92. Фёдорова, Н. В. Разработка тактики фармацевтического консультирования при выборе менопаузальной гормональной терапии / Н. В. Фёдорова, В. С. Овчаренко, Л. А. Гравченко // Инновационные технологии в фармации. – Иркутск, 2019. – Вып. 6. – С. 360–364.
93. Хохлова, А. Ю. Влияние ожирения на развитие клинических симптомов климактерического синдрома / А. Ю. Хохлова, А. В. Андреев, А. М. Герасимов // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2018. – С. 168–169.

94. Цаллагова, Е. В. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы / Е. В. Цаллагова, В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2019. – № 1. – С. 7–11.
95. Цветкова, Т. П. Новые подходы к диагностике и лечению ранней симптоматики патологических проявлений климактерического синдрома / Т. П. Цветкова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 48–50.
96. Цуригова, З. А. Новые подходы к лечению климактерического синдрома / З. А. Цуригова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Путь науки. – 2015. – № 11 (21). – С. 179–182.
97. Черниченко, И. И. Патофизиологические основы психосоматических нарушений при перименопаузальных расстройствах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Черниченко Иван Иванович. – Санкт-Петербург, 2016. – 54 с.
98. Черниченко, И. И. Перименопаузные расстройства: возрастные, психологические и социальные предикторы их возникновения / И. И. Черниченко, Г. А. Рыжак // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 443–451.
99. Чилова, Р. А. Доказательная база эффективности лечения менопаузального синдрома интравагинальными гормональными препаратами / Р. А. Чилова, Ю. В. Чушков, Г. Ф. Проклова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 126–130.
100. Эффективные негормональные препараты в лечении климактерического синдрома / Н. А. Татарова, В. А. Линде, М. С. Айрапетян, Е. В. Жигалова // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 32. – С. 22–30.
101. Юренева, С. В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами: клинические рекомендации / С. В. Юренева, Е. И. Ермакова // Проблемы репродукции. – 2017. – № 5. – С. 115–122.
102. Юренева, С. В. Менопаузальные вазомоторные симптомы: социальные аспекты, динамика, кардиометаболические риски и возможности

- гормональной терапии / С. В. Юренева, Л. М. Ильина, З. Х. Эбзиева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 26–32.
103. Юренева, С. В. Менопаузальные расстройства у женщин: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / С. В. Юренева, Е. И. Ермакова // *Medica mente*. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 32–38.
104. A data-driven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning / A. Dinh, S. Miertschin, A. Young, S. D. Mohanty // *BMC. Med. Inform. Decis. Mak.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 211.
105. Added value of anti-Mullerian hormone in prediction of menopause: results from a large prospective cohort study / M. Dólleman, W. M. Verschuren, M. J. Eijkemans [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 8. – P.1974–1981.
106. Adult adiposity and risk of early menopause / K. L. Szegda, B.W. Whitcomb, A. C. Purdue-Smithe [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32. – P. 2522–2531.
107. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the women’s health initiative hormone therapy clinical trials / M. Canonico, G. Plu-Bureau, M. J. O’Sullivan [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21. – P. 214–220.
108. Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations: the HAPIEE study / U. Stepaniak, K. Szafraniec, R. Kubinova [et al.] // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 75, № 1. – P. 87–93.
109. American college of obstetricians gynecologists, ACOG practice bulletin № 141: management of menopausal symptoms // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123. – P. 202–216.
110. An analysis of the main reasons that perimenopausal and postmenopausal women in China have for seeking outpatient treatment and factors influencing their symptoms: a single-center survey / D. Sun, H. Shao, C. Li, M. Tao // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 146–151.

111. Anti-mullerian hormone – a marker of upcoming menopause or a questionable guesswork? / D. Warzecha, I. Szymusik, B. Pietrzak, M. Wielgos // *Neuro. Endocrino lett.* – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 75–82.
112. Application of machine learning approaches for osteoporosis risk prediction in postmenopausal women / Jae-Geum Shim, Dong Woo Kim, Kyoung-Ho Ryu [et al.] // *Arch. Osteoporos.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – DOI 10.1007/s11657-020-00802-8
113. Arezzo, F. A machine learning approach applied to gynecological ultrasound to predict progression-free survival in ovarian cancer patients / F. Arezzo // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 306, № 6. – P. 2143–2154.
114. Association between race and hot flashes in midlife women / S.R. Miller, L.M. Gallicchio, L.M. Lewis [et al.] // *Maturitas.* – 2006. – Vol. 54, № 3. – P. 260–269.
115. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, S. Kunutsor [et al.] // *JAMA. Cardiol.* – 2016. – Vol. 1, № 7. – P. 767–776.
116. Avis, N. E. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women / N. E. Avis, S. L. Crawford, R. Green // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 629–640.
117. Baber, R. J. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton // *Climacteric.* – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 109–150.
118. Bachmann, G. A. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women / G. A. Bachmann, J. O. Komi // *Menopause.* – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 480–486.
119. Chernichenko, I. I. Perimenopausal disorders: the aging, psychological and social predictors of their occurrence / I. I. Chernichenko, G. A. Ryzhak // *Adv. Gerontol.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 443–451.

120. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity / A. S. Felix, H. P. Yang, G. L. Gierach [et al.] // *Cancer. Causes. Control.* – 2014. – Vol. 25. – P. 479–489.
121. Cigarette smoking and risk of early natural menopause / B. W. Whitcomb, A. C. Purdue-Smithe, K. L. Szegda [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 187, № 4. – P. 696–704.
122. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis / V. W. Henderson, J. A. St John, H. N. Hodis [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87. – P. 699–708.
123. Common diseases as determinants of menopausal age / J. Li, M. Eriksson, K. Czene [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 12. – P. 2856–2864.
124. Correspondence analysis for the evaluation of women's profile during postmenopause and hormone replacement therapy / R. Aranha, G. Azevedo, E. Faerstein, G. Werneck // *Saude. Publica.* – 2004. – № 1. – P. 100–108.
125. Daan, N. M. Menopause prediction and potential implications / N. M. Daan, B. C. Fauser // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 82. – P. 257–265.
126. Depressive symptoms in Taiwanese women during the peri- and postmenopause years: associations with demographic, health, and psychosocial characteristics / H. L. Wang, C. Booth-LaForce, S. M. Tang [et al.] // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 75. – P. 355–360.
127. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai women's health study / T. Dorjgochoo, A. Kallianpur, Y. T. Gao [et al.] // *Menopause.* – 2008. – Vol. 15. – P. 924–933.
128. Drewe, J. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients / J. Drewe, K. A. Bucher, C. Zahner // *Springer. Plus.* – 2015. – Vol. 4. – P. 65.
129. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors / E. W. Freeman, M. D. Sammel, H. Lin [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117. – P. 1095–1104.

130. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause / G. D. Mishra, R. Cooper, S. E. Tom, D. Kuh // *Womens Health (Lond.)*. – 2009. – Vol. 5. – P. 175–190.
131. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause / G. D. Mishra, N. Pandeya, A. J. Dobson [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32. – P. 679–686.
132. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study / T. F. Mikkelsen, S. Graff-Iversen, J. Sundby, E. Bjertness // *BMC Public Health*. – 2007. – Vol. 7. – P. 149.
133. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause / G. D. Mishra, H.F. Chung, A. Cano [et al.] // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 123. – P. 82–88.
134. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy / S. Jaakkola, H. Lyytinen, E. Pukkala, O. Ylikorkala // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, № 6. – P. 1197–1204.
135. Epidemiology and risk factors of menopause syndrome among uyghur, han, and Kazak women in Xinjiang, China / X. Liu, X. Fu, R. Du [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24, № 10. – P. 8950–8958.
136. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women / J. A. Perez, F. C. Garcia, S. Palacios [et al.] // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 62. – P. 30–36.
137. Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome / P. Chedraui, F. R. Pérez-López, L. Hidalgo [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 12. – P. 918–924.
138. Events in early life are associated with female reproductive ageing: a UK Biobank Study / K. S. Ruth, J. R. Perry, W. E. Henley [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 24710.

139. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women / E. B. Gold, J. Bromberger, S. Crawford [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. – P. 865–874.
140. Faubion, S. S. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician / S. S. Faubion, R. Sood, E. Kapoor // *Mayo. Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92, № 12. – P. 1842–1849.
141. Freeman, E. W. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn ovarian aging study cohort / E. W. Freeman, M. D. Sammel, R. J. Sanders // *Menopause.* – 2014. – Vol. 21. – P. 924–932.
142. Freeman, E. W. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause / E. W. Freeman, M. D. Sammel, H. Lin // *Menopause.* – 2009. – Vol. 16. – P. 728–734.
143. Genitourinary syndrome of menopause - is the problem solved? State of the art 2018 / J. Szymański, K. Zaręba, G. Jakiel, A. Słabuszewska-Józwiak // *Prz. Menopauzalny.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 168–174.
144. Genitourinary syndrome of menopause in five Asian countries: results from the Pan-Asian REVIVE survey / Y. Chua, K. K. Limpaphayom, B. Cheng [et al.] // *Climacteric.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 367–373.
145. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study / E. Moral, J. L. Delgado, F. Carmona [et al.] // *Climacteric.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 167–173.
146. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management / J. Gandhi, A. Chen, G. Dagur [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 704–711.
147. Gold, E. B. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women / E. B. Gold, J. Bromberger, S. Crawford // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. – P. 865–874.

148. Gold, E. B. The timing of the age at which natural menopause occurs / E. B. Gold // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2011. – № 38. – P. 425–440.
149. Gordon, J. Insights into amyotrophic lateral sclerosis from a machine learning perspective / J. Gordon, B. Lerner // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1578.
150. Handley, A. P. The Efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review / A. P. Handley, M. Williams // *J. Am. Assoc. Nurse. Pract.* – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 54–61.
151. Hill, D. A. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause / D. A. Hill, M. Crider, S. R Hill // *Am. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 94, № 11. – P. 884–889.
152. Intensification of menopausal symptoms among female inhabitants of East European countries / I. Bojar, O. Lyubinetz, J. Novotny [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 517–24.
153. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants / F. Thomas, F. Renaud, E. Benefice [et al.] // *Human. Biology.* – 2001. – Vol. 73. – P. 271–290.
154. Johnson, K. Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee) for menopausal symptoms / K. Johnson, F. Hauck // *Am. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 93, № 4. – P. 307–314.
155. Kaczmarek, M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors / M. Kaczmarek // *Maturitas.* – 2007. – Vol. 57. – P. 139–153.
156. Kaunitz, A. M. Transdermal and vaginal estradiol for the treatment of menopausal symptoms: the nuts and bolts / A. M. Kaunitz // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19. – P. 602–603.
157. Kaunitz, A. M. Management of menopausal symptoms / A. M. Kaunitz, J. E. Manson // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 126, № 4. – P. 859–876.
158. Kim, H. Y. Associations of obesity with osteoporosis and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: a cross-sectional study using national

- survey data / H. Y. Kim, Y. Kim // *Arch. Osteoporos.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 15–57.
159. Kishakevich, I. T. Features patogenesisise of osteoporosis at women with natural menopause / I. T. Kishakevich // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 7 (113). – P. 131.
160. Kruszyńska, A. Anti-müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause / A. Kruszyńska, J. Słowińska-Srzednicka // *Prz. Menopauzalny.* – 2017. – Vol. 16, № 2. – P. 47–50.
161. Life course socioeconomic adversity and age at natural menopause in women from Latin America and the Caribbean / M. P. Velez, B. E. Alvarado, C. Lord, M. V. Zunzunegui // *Menopause.* – 2010. – Vol. 17. – P. 552–559.
162. Life-course origins of the ages at menarche and menopause / M. R. Forman, L. D. Mangini, R. Thelus-Jean, M. D. Hayward // *Adolesc. Health. Med. Ther.* – 2013. – № 4. – P. 1–21.
163. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation / E. B. Gold, A. Colvin, N. Avis [et al.] // *Am. J. Public Health.* – 2006. – Vol. 96. – P. 1226–1235.
164. Ma, K. Progress on the research of prevention and treatment of female climacteric syndrome by traditional Chinese medicine / K. Ma, L. D. Li, L. J. Zhang // *Zhongguo Zhong. Yao Za Zhi.* – 2005. – Vol. 30, № 6. – P. 414–418.
165. Megan, R. M. A review of paroxetine for the treatment of vasomotor symptoms / R. M. Megan M. N. Champion, K. B. Palmore // *J. Pharm. Pract.* – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 266–274.
166. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials / J. E. Manson, R. T. Chlebowski, M. L. Stefanick [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310, № 13. – P. 1353–1368.

167. Menopausal syndrome limited to hot flushes and sweating a representative survey study / K. Weidner, I. Croy, T. Siepmann [et al.] // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 170–179.
168. Menopause in Australia and Japan: effects of country of residence on menopausal status and menopausal symptoms / D. Anderson, T. Yoshizawa, S. Gollschewski [et al.] // *Climacteric.* – 2004. – № 2. – P. 165–174.
169. Midlife women: symptoms associated with menopausal transition and early postmenopause and quality of life / C. A. Greenblum, M. A. Rowe, D. F. Neff [et al.] // *Menopause.* – 2013. – Vol. 20. – P. 22–27.
170. Molecular insights into the aetiology of female reproductive ageing / J. R. Perry, A. Murray, F. R. Day, K. K. Ong // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 725–734.
171. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes / A. H. MacLennan, J. L. Broadbent, S. Lester, V. Moore // *Cochrane database syst. Rev.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2.
172. Osteoporosis pre-screening using ensemble machine learning in postmenopausal korean women / Y. Kwon, J. Lee, J. H Park [et al.] // *Healthcare (Basel).* – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 1107.
173. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women / A. E. Maghraoui, A. Rezqi, S. E. Mrahi [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2014. – № 10. – P. 11–47.
174. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism / A. Tchernof, A. Desmeules, C. Richard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 3425–3430.
175. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled phase 2 and 3 trials / J. A. Simon, C. Altomare, S. Cort [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 14–23.

176. Palacios, S. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause / S. Palacios, A. Mejía, J. L. Neyro // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 23–29.
177. Past reproductive events as predictors of physical symptom severity during the menopausal transition / S. E. Stone, D. Mazmanian, K. A. Oinonen, V. Sharma // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20, № 8. – P. 831–839.
178. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors / R. X. Li, M. Ma, X. R. Xiao, [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 32. – P. 4466.
179. Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population-based study in Taiwan / H. Lin, M. Hsiao, Y. Liu [et al.] // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16. – P. 381–386.
180. Pokoradi, A. J. Factors associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women / A. Pokoradi, J. L. Iversen, P. C. Hannaford // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. – P. 34.
181. Predicting age at menopause from serum antimullerian hormone concentration / F. R. Tehrani, N. Shakeri, M. Solaymani-Dodaran [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 18. – P. 766–770.
182. Predicting breast cancer in chinese women using machine learning techniques: algorithm development / C. Hou, X. Zhong, P. He [et al.] // *JMIR. Med. Inform.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – DOI: 10.2196/17364.
183. Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status / A. La Marca, G. Sighinolfi, E. Papaleo [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – DOI: 10.1371/journal.pone.0057005.
184. Predictive models for diabetes mellitus using machine learning techniques / H. Lai, H. Huang, K. Keshavjee [et al.] // *BMC Endocr disord.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 101.

185. Predictors and risk model development for menopausal age in fragile X premutation carriers / M. A. Spath, T. B. Feuth, A. P. Smits [et al.] // *Genet. Med.* – 2011. – Vol. 13, № 7. – P. 643–650.
186. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms / E. W. Freeman, M. D. Sammel, P. J. Rinaudo, L. Sheng // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103, № 5. – P. 960–966.
187. Prevalence and severity of menopause symptoms and associated factors across menopause status in Korean women / G. Yim, Y. Ahn, Y. Chang [et al.] // *Menopause.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1–9.
188. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review / P. Gartoulla, M. R. Islam, R. J. Bell, S. R. Davis // *Climacteric.* – 2014. – Vol. 17. – P. 529–539.
189. Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and recently postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors / V. Grigoriou, A. Augoulea, E. Armeni [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 29. – P. 125–128.
190. Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10 418 British women aged 54–65 / M. Hunter, A. Gentry-Maharaj, A. Ryan [et al.] // *BJOG. J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 119, № 1. – P. 40–50.
191. Profile of menopausal women in west Anatolian rural region sample / G. Discigil, A. Gemalmaz, N. Tekin, O. Basak // *Maturitas.* – 2006. – Vol. 55, № 3. – P. 247–254.
192. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition / M. J. Gurka, A. Vishnu, R. J. Santen [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 8. – DOI: 10.1161/JAHA.116.003609.
193. Racial and regional differences in age at menopause in the United States: findings from the reasons for geographic and racial differences in stroke

- (REGARDS) study / K. K. McKnight, M. F. Wellons, C. K. Sites [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. – P. 353.
194. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age / E. B. Gold, B. Sternfeld, J. L. Kelsey [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 152. – P. 463–473.
195. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women / M. Abbasi, S. A. Farzam, Z. Mamaghani, Z. Yazdi // *Diabetes. Metab. Syndr.* – 2017. – № 11, suppl 1. – P. 73–76.
196. Replication of loci influencing ages at menarche and menopause in Hispanic women: the women's health initiative SHARe study / C.T. Chen, L. Fernández-Rhodes, R.G. Brzyski [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21. – P. 1419–1432.
197. Risk factors for night sweats and hot flushes in midlife: results from a prospective cohort study / G. C. Herber-Gast, G. D. Mishra, Y. T. Van der Schouw [et al.] // *Menopause.* – 2013. – Vol. 20, № 9. – P. 953–959.
198. Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer / W. I. Fisher, A. K. Johnson, G. R. Elkins [et al.] // *CA Cancer. J. Clin.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 167–192.
199. Sakhibgareeva, M. V. Developing an artificial intelligence-based system for medical prediction / M. V. Sakhibgareeva, A. Yu. Zaozersky // *Bulletin of Russian state medical university.* – 2017. – Vol. 6. – P. 42–46.
200. Santoro, N. Menopausal symptoms and their management / N. Santoro, C. N. Epperson, S. B. Mathews // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 497–515.
201. Sapre, S. Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause/ S. Sapre, R. Thakur // *J. Midlife. Health.* – 2014. – № 5. – P. 3–5.

202. Secular trend in the menopausal age in Finland 1997–2007 and correlation with socioeconomic, reproductive and lifestyle factors / M. Pakarinen, J. Raitanen, R. Kaaja, R. Luoto // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 66. – P. 417–422.
203. Serum lipid, vitamin D levels, and obesity in perimenopausal and postmenopausal women in non-manual employment / J. Pinkas, I. Bojar, M. Gujski [et al.] // *Med. Sci. Monit*. – 2017. – Vol. 23. – P. 5018–5026.
204. Sideras, K. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy / K. Sideras, C. L. Loprinzi // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2010. – Vol. 8, № 10. – P. 1171–1179.
205. Sievert, L. L. Menopause across cultures: clinical considerations / L. L. Sievert // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21. – P. 421–423.
206. Signs and symptoms, evaluation, and management of genitourinary tract consequences of premature ovarian insufficiency / A. Calik-Ksepka, M. Grymowicz, E. Rudnicka [et al.] // *Prz. Menopauzalny*. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 131–134.
207. Simon, J. Non-estrogen based treatments for vaginal atrophy / J. Simon // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81. – P. 106.
208. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents / D. A. Schoenaker, C. A. Jackson, J. V. Rowlands, G. D. Mishra // *Int. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1542–1562.
209. Somatic and affective anxiety symptoms and menopausal hot flashes / M.A. Lerner, A. Morra, R. Moineddin [et al.] // *Menopause*. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 129–132.
210. Stefanska, A. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance / A. Stefanska, K. Bergmann, G. Sypniewska // *Adv. Clin. Chem.* – 2015. – Vol. 72. – P. 1–75.
211. Stuenkel, C. A. Treatment of symptoms of themenopause: an endocrine society clinical practice guideline / C. A. Stuenkel, S. R. Davis, A. Gompel // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 11. – P. 3975–4011.

212. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland women's cohort study / B. Gjelsvik, E.O. Rosvold, J. Straand [et al.] // *Maturitas*. – 2011. – Vol. 70. – P. 383–390.
213. Symptomatic menopausal transition increases the risk of new-onset depressive disorder in later life: a nationwide prospective cohort study in Taiwan / M. H. Chen, T. P. Su, C. T. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8: e59899.
214. Taher, Y. A. Menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Libyan women / Y. A. Taher, E. H.M. Ben, A. M. Tawati // *Climacteric*. – 2013. – № 16. – P. 179–184.
215. Tatarчук, T. F. Prognostication, prevention and treatment of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of reproductive system / T. F. Tatarчук, L. I. Butina // *Women's health*. – 2017. – № 10 (126). – P. 115.
216. Testosterone and visceral fat in midlife women: the study of women's health across the nation (SWAN) fat patterning study / I. Janssen, L. H. Powell, R. Kazlauskaitė [et al.] // *Obesity (Silver spring)*. – 2010. – Vol. 18. – P. 604–610.
217. The hormone therapy position statement of the north american menopause society // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24, № 7. – P. 728–753.
218. The prevalence and determinants of genitourinary syndrome of menopause in Chinese mid-life women: a single-center study / L. Geng, Y. Zheng, Y. Zhou [et al.] // *Climacteric*. – 2018. – Vol. 21, № 5. – P. 478–482.
219. The relation of age at menarche with age at natural menopause: a population study of 336 788 women in Norway / E. K. Bjelland, S. Hofvind, L. Byberg [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 1149–1157.
220. The relationship between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women / H. Cengiz, C. Kaya, S. Suzen Caypinar, I. Alay // *J. Obstet. Gynaecol*. – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 529-533.

221. The relationship between smoking and age at the menopause: A systematic review / R. C. Parente, E. Faerstein, R. K. Celeste, G. L. Werneck // *Maturitas*. – 2008. – Vol. 61. – P. 287–298.
222. Tuomikoski, P. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome / P. Tuomikoski, H. Savolainen-Peltonen // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 97. – P. 61–65.
223. Unsal, A. Prevalence of depression among postmenopausal women and related characteristics / A. Unsal, M. Tozun, U. Ayranci // *Climacteric*. – 2011. – № 14. – P. 244–251.
224. Weiss, G. Clinical implications of perimenopausal steroid changes / G. Weiss // *Climacteric*. – 2001. – № 4. – P. 93–94.
225. Woods, N. F. Memory functioning among midlife women: observations from the seattle midlife women's health study / N.F. Woods, E.S. Mitchell, C. Adams // *Menopause*. – 2000. – № 7. – P. 257–265.
226. Ye, C. Prediction of incident hypertension within the next year: prospective study using statewide electronic health records and machine learning. / C. Ye, T. Fu, S. Hao [et al.] // *J. Med. Internet res.* – 2018. – Vol. 20, № 1: e22.
227. Zsakai, A. Relationship between some indicators of reproductive history, body fatness and the menopausal transition in Hungarian women / A. Zsakai, N. Mascie-Taylor, E. B. Bodzsar // *J. Physiol. Anthropol.* – 2015. – № 34. – DOI 10.1186/s40101-015-0076-0

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	42
Таблица 1 – Этапы исследования	46
Рисунок 2 – Распределение исследуемых женщин по этническому происхождению	49
Рисунок 3 – Структура ответов респонденток о роде занятий.....	50
Рисунок 4 – Структура ответов респонденток о занимаемой должности.....	50
Таблица 2 – Структура ответов респонденток о наличии соматических заболеваний.....	52
Таблица 3 – Перенесенные гинекологические заболевания.....	52
Рисунок 5 – Структура ответов исследуемых об использованных методах контрацепции.....	53
Рисунок 6 – Проявления климактерического синдрома у женщин менопаузального перехода.....	55
Рисунок 7 – Проявления психоэмоциональных нарушений у респонденток, находящихся в периоде менопаузального перехода	56
Рисунок 8 – Проявления соматических симптомов у респонденток, находящихся в периоде менопаузального перехода	56
Рисунок 9 – Проявления вазомоторных симптомов у респонденток, находящихся в периоде менопаузального перехода	57
Рисунок 10 – Проявления генитоуринарного синдрома у респонденток периода менопаузального перехода.....	58
Рисунок 11 – Проявления климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.....	59
Рисунок 12 – Психоэмоциональные проявления у женщин, находящихся в постменопаузе.....	60
Рисунок 13 – Соматические проявления у женщин, находящихся в постменопаузе.....	60

Рисунок 14 – Проявления вазомоторных нарушений у респонденток, находящихся в постменопаузе.....	61
Рисунок 15 – Проявления генитоуринарного синдрома у респонденток в постменопаузе.....	61
Рисунок 16 – Выраженность проявлений КС и этническое происхождение (корреляционный анализ).....	64
Таблица 4 – Зависимость проявлений сексуальных симптомов от уровня образования респонденток (точный критерий Фишера, попарное сравнение)	65
Рисунок 17 – Зависимость вазомоторных проявлений от уровня образования респонденток	66
Таблица 5 – Зависимость проявлений частоты нестабильности настроения от семейного положения респонденток в постменопаузе (точный критерий Фишера, попарное сравнение).....	66
Таблица 6 – Зависимость проявлений частоты вагинальных симптомов от семейного положения исследуемых в постменопаузе (точный критерий Фишера, попарное сравнение).....	67
Таблица 7 – Зависимость когнитивных проявлений от рода занятий исследуемых в постменопаузе (точный критерий Фишера, попарное сравнение)	68
Таблица 8 – Зависимость проявлений климактерического синдрома от занимаемой должности респонденток в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение)	69
Таблица 9 – Зависимость частоты когнитивных проявлений от занимаемой должности исследуемых в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение)	69
Таблица 10 – Зависимость проявлений масталгии от занимаемой должности респонденток в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение).....	70

Таблица 11 – Зависимость проявлений климактерического синдрома от рабочего режима респонденток в периоде менопаузального перехода (точный критерий Фишера, попарное сравнение)	70
Таблица 12 – Связь симптомов климактерического синдрома с соматическими заболеваниями у респонденток в постменопаузе (точный критерий Фишера)	74
Рисунок 18 – Отношение респонденток к менопаузе (точный критерий Фишера, $p=5e-04$)	75
Таблица 13 – Зависимость возраста наступления менопаузы от репродуктивного статуса и от наличия вредных привычек	75
Таблица 14 – Зависимость возраста наступления менопаузы от наличия соматических заболеваний (U-критерий Манна – Уитни)	76
Рисунок 19 – Распределение результатов градиентного бустинга в зависимости от степени их влияния на развитие менопаузы	78
Рисунок 20 – Распределение результатов градиентного бустинга в зависимости от степени их влияния на развитие менопаузы	79
Таблица 15 – Сравнительная характеристика возраста, антропометрических и анамнестических данных исследуемых пациенток	83
Таблица 16 – Результаты анализа менопаузальных симптомов по шкале Грина до включения в исследование	83
Рисунок 21 – Оценка степени тяжести климактерического синдрома по шкале Грина в течение срока наблюдения ($p=0,001$)	85
Таблица 17 – Результаты анализа менопаузальных симптомов по шкале Грина через год после включения в исследование	85
Таблица 18 – Результаты анализа АЛТ по визитам в сравниваемых группах	87
Таблица 19 – Результаты анализа общего холестерина по визитам в сравниваемых группах	87
Таблица 20 – Результаты анализа ЛПНП по визитам со сравнением групп	88
Таблица 21 – Результаты анализа ЛПВП по визитам со сравнением групп	89

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ВОПРОСНИК ПО МЕНОПАУЗЕ

На кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Казанской государственной медицинской академии запущен **научный проект по изучению здоровья женщин периода менопаузального перехода и постменопаузы (45–60 лет)**.

Этот вопросник предназначен для того, чтобы помочь больше узнать о состоянии Вашего здоровья и менопаузе. Работая вместе, мы можем разработать план поддержки Вашего здоровья не только сейчас, но и на ближайшие годы. Если Вам неудобно отвечать на какие-то вопросы в этой форме, Вы можете обсудить их с Вашим врачом.

Анкета является анонимной, ответьте, пожалуйста, на вопросы честно.

По всем возникающим вопросам звоните врачу-акушеру-гинекологу Мардиевой Резеде Рубертовне: 8 937 525-93-94.

Электронный адрес: rezedamardieva@gmail.com.

СОГЛАСИЕ

НА ОБРАБОТКУ ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ

Я, _____,
(Ф.И.О.)

даю свое согласие на обработку в _____ моих персональных данных, относящихся исключительно к перечисленным ниже категориям персональных данных: фамилия, имя, отчество; пол; дата рождения; гражданство.

Я даю согласие на использование персональных данных исключительно в целях научного исследования, а также на хранение данных об этих результатах на электронных носителях.

Настоящее согласие предоставляется мной на осуществление действий в отношении моих персональных данных, которые необходимы для достижения указанных выше целей, включая (без ограничения) сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, передачу третьим лицам для осуществления действий по обмену информацией, обезличивание, блокирование

персональных данных, а также осуществление любых иных действий, предусмотренных действующим законодательством Российской Федерации.

Я проинформирован, что Казанская государственная медицинская академия гарантирует обработку моих персональных данных в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации как неавтоматизированным, так и автоматизированным способами.

Данное согласие действует до достижения целей обработки персональных данных или в течение срока хранения информации.

Я подтверждаю, что, давая такое согласие, я действую по собственной воле и в своих интересах.

" ____ " _____ 20____ г. _____ / _____ /
Подпись Расшифровка подписи

1. Персональные данные

ФИО (при желании) _____

Телефон (моб.) _____

Электронная почта _____

Дата рождения _____ Возраст _____

Из предложенных вариантов выберете подходящий для Вас и отметьте галочкой.

1.1. Этническое/ культурное происхождение (если Ваши родители разных национальностей, отметьте все):

- | | |
|--------------------------------|--|
| <input type="radio"/> Татарка | <input type="radio"/> Украинка |
| <input type="radio"/> Русская | <input type="radio"/> Башкирка |
| <input type="radio"/> Чувашка | <input type="radio"/> Еврейка |
| <input type="radio"/> Удмуртка | <input type="radio"/> Другое (укажите) _____ |
| <input type="radio"/> Марийка | |

1.2. Семейное положение:

- | | |
|----------------------------------|---|
| <input type="radio"/> Не замужем | <input type="radio"/> Вдова |
| <input type="radio"/> Замужем | <input type="radio"/> Серьезные отношения |
| <input type="radio"/> Разведена | |

1.3. Образование

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Нет | <input type="radio"/> Высшее образование |
| <input type="radio"/> Начальная школа | <input type="radio"/> Второе высшее образование |
| <input type="radio"/> Средняя школа | <input type="radio"/> Научная степень |
| <input type="radio"/> Среднее специальное образование | |

1.4. Статус занятости:

- Безработная
- Работаю
- На пенсии
- Нетрудоспособна
- Наличие инвалидности
- Домохозяйка

1.5. Укажите род занятий:

- Работник финансово-экономической сферы
- Работник социальной сферы
- Работник сферы образования и медицины
- Работник торговой сферы
- Работник сферы искусства и творчества
- Другое (укажите)

1.6. Какая у Вас должность?

- Директор
- Владелец компании, фирмы, предприятия
- Руководитель предприятия, организации
- Специалист
- Начальник отдела
- Рядовой работник
- Другое (укажите)

1.7. Сколько часов в день Вы проводите на работе?

- До 6 часов
- До 8 часов
- Более 8 часов
- Ненормированный рабочий день
- Другое

1.8. Укажите Вашу заработную плату:

- До 10 000
- До 30 000
- До 60 000
- До 100 000
- Больше 100 000

1.9. Укажите Ваш семейный доход:

- До 30 000
- До 60 000
- До 100 000
- 200 000
- 300 000
- 500 000
- Более 500 000

2. Данные о росте и весе

2.1. Какой у Вас рост сейчас? _____

2.2. Во сколько лет прекратились менструации (если менструаций нет)? _____

2.3. Какой у Вас объем талии сейчас? _____

2.4. Какой у Вас объем бедер сейчас? _____

2.5. Какой у Вас вес сейчас? _____

2.6. Довольны ли Вы своей внешностью?

- Да
 Не всегда довольна
- Недовольна
 Иногда довольна

3. История болезни

Пожалуйста, отметьте, были или имеются у Вас следующие заболевания:

	Были	Имеются
Мигрень		
Гипертония		
Инсульт		
Повышение холестерина		
Инфаркт миокарда		
Боли в груди, стенокардия		
Образование тромбов		
Варикоз		
Анемия		
Колит		
Диарея		
Запор		
Черный или с кровью кал		
Гепатит, другие заболевания печени и желчного пузыря		
Недержание мочи		
Эндометриоз		
Миома матки		
Бесплодие		
Онкология		
Диабет		
Щитовидная железа (гипотиреоз, диффузно-токсический зоб, тиреотоксикоз и др.)		
Астма		
Артрит		
Боль в мышцах и суставах		
Боль в спине		
Нарушения зрения (миопия, макулодистрофия, катаракта и др.)		
Сахарный диабет		
Депрессия		
Тревога		
Усталость		
Сонливость		
Головокружение		

Перепады настроения		
Мысли о самоубийстве		
Выпадение или патологический рост волос		
Частые обмороки		
Переломы		
Потеря веса		
Увеличение веса		

Другие проблемы со здоровьем (опишите) _____

4. История основных заболеваний и травм

Список всех операций, госпитализаций, психотерапии, серьезных травм и болезней (исключая беременность).

Дата	Название

5. Гинекологическая история

5.1. Как бы Вы описали свой текущий менструальный статус?

- В преддверии менопаузы (до менопаузы регулярные циклы)
- Перименопауза / переход к менопаузе (изменения в цикле, но не было остановки цикла на 12 месяцев подряд)
- В постменопаузе (после прекращения менструаций прошло более 1 года)

5.2. Ваша менопауза была (если нет уже менструаций):

- Самопроизвольная («естественная»)
- Хирургическая (удаление обоих яичников, матки)
- Из-за химиотерапии или лучевой терапии; причина терапии _____
- Другая (опишите) _____

5.3. В каком возрасте была первая менструация?

10 11 12 13 14 15 16 17 18

5.4. Менструальный цикл регулярный сейчас?

- Да
- Нет

5.5. Менструальный цикл регулярный был до менопаузы?

- Да
- Нет

5.6. У Вас есть матка?

- Да Нет Не знаю

5.7. У вас есть оба яичника?

- Да Нет Не знаю

5.8. У вас есть шейка матки?

- Да Нет Не знаю

5.9. Если есть менструация, как часто она бывает?

- Через 21–27 дней Через 28 дней Через 29–35 дней

5.10. Сколько дней длится менструация?

- 2–3 4–6 7–10

5.11. Проходит болезненно?

- Да Нет

5.12. Если да, то как сильна боль при менструации?

- Легкая боль Умеренная боль Сильная боль

5.13. Есть ли в последнее время изменения в частоте циклов?

- Да Нет

5.14. У вас есть проблемы с ПМС? (переменчивое настроение, раздражительность, депрессия, вздутие живота, головные боли непосредственно перед менструацией)

- Да Нет

5.15. Вы проверяете свои молочные железы? (маммография, УЗИ молочных желез)

- Да Нет

5.16. Если да, то как часто проверяете молочные железы?

- Раз в год Раз в 3 года Всего 1 раз

6. Родовая (акушерская) история

Укажите методы контрацепции, которые Вы используете или использовали ранее (если таковые имеются):

	Использую сейчас	Ранее использовала
Ничем не пользуюсь		
Стерилизация (перевязка труб)		
У партнера была вазэктомия		

Противозачаточные таблетки, кольцо или патч для кожи		
ВМС (спираль)		
Инъекции гормонов		
Импантированные гормоны		
Диафрагма		
Пена / гель (местное применение)		
Презервативы		
Естественное планирование семьи/ ритмичность половых контактов (календарный метод)		
Прерванный половой контакт		

Другое _____

6.1. Сколько у Вас было беременностей?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

6.2. Сколько у Вас детей?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

6.3. Во сколько лет Вы родили последнего ребенка?

- До 18
- 18–25
- 26–33
- 34–40
- После 40

6.4. Пожалуйста, укажите, сколько у Вас было:

- Роды через естественные родовые пути 1 2 3 4 5 6 7 8 9
- Кесарево сечение 1 2 3 4 5
- Преждевременные роды 1 2 3 4 5
- Выкидыши 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- Аборты 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
- Живорожденные дети 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6.5. Во время беременности и родов были ли у Вас:

- Кровотечение
- Воспаление органов малого таза
- Разрывы
- Гестозы

7. Сексуальная история

7.1. Вы в настоящее время сексуально активны?

- Да Нет

7.2. Количество половых контактов в месяц

0 1 4 8 16 более 16

7.3. Были ли у Вас инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, трихомониаз, гонорея, сифилис и др.)?

- Да Нет

8. Информация об аллергии

8.1. У Вас есть аллергия на медикаменты?

- Да Нет Не знаю

8.2. У Вас есть пищевая аллергия (на какие-либо продукты питания)?

- Да Нет Не знаю

8.3. У Вас есть бытовая аллергия (пыльца, пыль, химикаты и др.)?

- Да Нет Не знаю

9. История назначенных лекарств

9.1. В настоящее время Вы используете гормональную терапию для менопаузы?

- Да Нет

Если нет, почему? _____

Если да, по каким показаниям? _____

Пожалуйста, укажите лекарства и добавки (витамины, кальций, травы, соя), которые Вы используете в настоящее время. Также включите всю гормональную терапию, которую Вы использовали в прошлом (контрацептивы, гормоны щитовидной железы и гормональную терапию для менопаузы).

Лекарство/БАД	Дозировка	Периодичность		
		1–3 года	4–5 лет	более 5 лет

10. Генеалогия

Пожалуйста, перечислите членов семьи (например, мать, отец, сестра, брат, дедушка, бабушка, тетя, дядя), которые в настоящее время имеют или имели следующие заболевания:

Инфаркт (укажите возраст) _____

Инсульт (укажите возраст) _____

Тромбоз _____

Варикозная болезнь _____

Склонность к кровотечениям _____

Остеопороз _____

Перелом бедра _____

Диабет _____

Рак молочной железы (укажите возраст) _____

Колоректальный рак _____

Рак яичников _____

Другая онкология _____

Болезнь Альцгеймера _____

Алкоголизм _____

11. Личные привычки

11.1. Как часто Вы занимаетесь физическими упражнениями?

- | | |
|---|-------------------------------|
| <input type="radio"/> Ежедневно | <input type="radio"/> Редко |
| <input type="radio"/> Не менее 3 раз в неделю | <input type="radio"/> Никогда |
| <input type="radio"/> Время от времени | |

11.2. Если Вы тренируетесь, то что Вы делаете?

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| <input type="radio"/> Зарядка | <input type="radio"/> Прогулки |
| <input type="radio"/> Фитнес | <input type="radio"/> Велосипед |
| <input type="radio"/> Танцы | <input type="radio"/> Йога |
| <input type="radio"/> Бассейн | |

11.3. Есть ли у Вас хобби:

- | | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| <input type="radio"/> Да | <input type="radio"/> Нет |
| <input type="radio"/> Спорт | <input type="radio"/> Рукоделие |
| <input type="radio"/> Танцы | <input type="radio"/> Рисование |

- Муз. инструменты
- Другое

Родственники

11.4. Как часто Вы проводите время в общении с детьми, внуками:

- | | |
|----------------|--------------------------|
| ○ Раз в год | ○ Несколько раз в неделю |
| ○ Раз в месяц | ○ Каждый день |
| ○ Раз в неделю | ○ Живете вместе |

11.5. Как часто встречаетесь с родственниками?

- | | |
|------------------|-----------------|
| ○ Каждый день | ○ 1 раз в месяц |
| ○ 1 раз в неделю | ○ 1 раз в год |

11.6. Как часто встречаетесь с подругами вне работы?

- | | |
|------------------|-----------------|
| ○ Каждый день | ○ 1 раз в месяц |
| ○ 1 раз в неделю | ○ 1 раз в год |

Сон

11.7. Сколько часов в день спите?

- | | |
|------------|-------------|
| ○ Меньше 6 | ○ 9–12 |
| ○ 6–8 | ○ Больше 12 |

11.8 Просыпаетесь ночью?

- | | |
|------|-------|
| ○ Да | ○ Нет |
|------|-------|

Сколько раз? _____

Причины:

- | | |
|------------------|--------------------|
| ○ Бессонница | ○ Жажда |
| ○ Мочеиспускание | ○ Другое, уточните |

11.9. Мочеиспускание в сутки:

- | | | |
|-----------|---------|-------------|
| ○ 4–5 раз | ○ 9–11 | ○ Больше 15 |
| ○ 6–8 раз | ○ 12–15 | |

Питание

11.10. Сколько у Вас приемов пищи в день? 2 3 4 5 6 7 8

11.11. Сколько раз в день Вы употребляете фрукты? _____

11.12. Сколько раз в день Вы употребляете овощи? _____

11.13. Сколько раз в неделю Вы употребляете рыбу? _____

11.14. Сколько раз в неделю Вы употребляете мясо? _____

11.15. Вы курите?

- Да Нет

Кофеин

11.16. Вы употребляете кофе ежедневно?

- Да Нет

11.17. Вы употребляете алкоголь?

- Да Нет

11.18. Если да, сколько употребляете в неделю? _____ мл

Управление стрессовыми ситуациями

11.19. Имеются ли сейчас раздражители или волнующие Вас изменения в Вашей жизни?

- Да Нет

Если да, то какие:

- Личные Со здоровьем
 Семейные На работе
 Жилищные Другое
 Финансовые

11.20. Как Вы справляетесь со стрессом?

- Очень хорошо Средне Плохо

Что Вы делаете, чтобы расслабиться? _____

12. Симптомы

Просьба указать, что из перечисленного беспокоит Вас сейчас и в последние несколько недель:

	Нет	Редко	Часто	Очень часто
Приливы				
Ночная потливость				
Проблемы со сном				
Сердцебиение или дискомфорт в груди или желудке				
Зуд или покалывание кожи				
Более уставшая, чем обычно				

Трудно сконцентрироваться				
Ухудшилась память				
Более раздражительная, чем обычно				
Более подавленное настроение				
Перепады настроения				
Плаксивость				
Головные боли				
Мочеиспускание – более 8 раз в сутки				
Недержание мочи				
Боль и жжение при мочеиспускании				
Сухость влагалища				
Вагинальный зуд				
Ненормальные выделения из влагалища				
Боль при половом акте				
Кровянистые выделения после полового акта				
Снижение желания или интереса к сексу				
Трудно достичь оргазма				
Вздутие живота или набор веса				
Боли и дискомфорт в молочных железах				
Боли в суставах				

13. О менопаузе и гормональной терапии

13.1. Как Вы относитесь к менопаузе?

- Положительно. Например, менопауза означает: больше никаких месячных и не нужно беспокоиться о контрацепции. Менопауза знаменует новую жизненную фазу.

- Негативно. Например, менопауза означает потерю способности рожать и потерю молодости.
- Мне все равно

13.2. Что Вас беспокоит в менопаузе? _____

13.3. Каково Ваше мнение относительно гормональной терапии в период менопаузы?

- Положительно. Гормональная терапия целесообразна для некоторых женщин.
- Негативно. Я не поддерживаю использование гормональной терапии.

13.4. Что больше всего Вас беспокоит в гормональной терапии в период менопаузы? _____

13.5. Как Вы оцениваете свои знания о менопаузе?

- Очень хорошо
- Хорошо
- Умеренно
- Слабые

13.6. Откуда Вы получаете информацию о менопаузе? (Отметьте все, что применимо для Вас.)

- Книги
- Интернет
- Журналы
- Друзья
- Телевидение, радио
- Врачи

Есть ли что-нибудь еще, что Вы хотели бы сообщить своему врачу?

Оценка качества жизни

Пожалуйста, оцените, насколько за последний месяц к Вам относятся следующие утверждения. Обязательно ответьте на все вопросы. Пожалуйста, обведите Ваш ответ, используя 5-балльную шкалу:

	1 (неправда)	2	3 (умеренно)	4 (правда)	5
1. Я в состоянии контролировать важные вещи в своей жизни					
2. Я испытываю трудности на работе					

3. Я верю, что моя работа приносит пользу обществу					
4. Я доволен своей сексуальной жизнью					
5. Я доволен своей любовной жизнью					
6. Я получил большое признание в моем обществе или на работе					
7. Я недоволен своей внешностью					
8. Моя еда не питательна					
9. Я чувствую, что контролирую свое пищевое поведение					
10. Я регулярно, три и более раз в неделю занимаюсь зарядкой					
11. Мое настроение обычно подавленное					
12. Я часто испытываю тревогу					
13. Большинство вещей, которые случаются со мной, я не могу контролировать					
14. Я доволен частотой моей сексуальной жизни с партнером					
15. Я часто испытываю физический дискомфорт или боль во время секса					
16. Я верю, что не могу контролировать свое физическое здоровье					
17. Я горжусь своими профессиональными достижениями					
18. Я считаю свою жизнь активной					
19. Я продолжаю ставить перед собой новые личные цели					
20. Я жду, что хорошие вещи произойдут в моей жизни					
21. Физически я чувствую себя хорошо					
22. Я в хорошей физической форме					
23. Я продолжаю ставить перед собой новые профессиональные цели					

Память, настроение и обработка информации

Демографическая характеристика

Шкала настроения HADS (для определения уровня тревоги и депрессии)

Пожалуйста, не задумывайтесь надолго с ответами на следующие вопросы. Отметьте галочкой, которые наилучшим образом описывают Ваш ответ на каждый вопрос.

1. В течение последнего месяца Вы часто беспокоились, испытывали подавленность или безнадежность?

- Да Нет

2. В течение последнего месяца Вас часто беспокоило отсутствие интереса или желания что-то делать?

- Да Нет

Тест для идентификации нарушений памяти

1. Вы склонны забывать что-то или у Вас есть проблемы с запоминанием?

- Нет Раз в день
 Раз неделю Несколько раз в день
 Несколько раз в неделю

2. У вас есть проблемы с концентрацией?

- Нет
 Раз неделю
 Несколько раз в неделю
 Раз в день
 Несколько раз в день

Форма STAI (определение тревожности личности) Y-1

Инструкция. Ниже приводится ряд утверждений, которые люди используют для описания себя. Прочитайте каждое утверждение и обведите показатель, указывающий, как Вы чувствуете себя в данный момент. Нет правильных или неправильных ответов. Не тратьте слишком много времени на какое-либо утверждение, но дайте ответ, который опишет Ваши текущие чувства лучше всего.

Совсем нет – 0; немного – 1; средне – 2; очень – 3.

1. Я чувствую себя спокойно 0 1 2 3
2. Я чувствую себя в безопасности 0 1 2 3
3. Я напряжен 0 1 2 3
4. Я чувствую себя опозоренным 0 1 2 3
5. Я чувствую себя непринужденно 0 1 2 3
6. Мне грустно 0 1 2 3
7. Я беспокоюсь о возможных неудачах 0 1 2 3
8. Я чувствую себя удовлетворенным 0 1 2 3
9. Мне страшно 0 1 2 3
10. Мне комфортно 0 1 2 3
11. Я чувствую себя уверенным в себе 0 1 2 3
12. Я нервничаю 0 1 2 3
13. Я напуган 0 1 2 3
14. Я чувствую себя нерешительным 0 1 2 3
15. Я спокоен 0 1 2 3
16. Я чувствую себя довольным 0 1 2 3
17. Я беспокоюсь 0 1 2 3
18. Я растерян 0 1 2 3
19. Я чувствую себя уверенно 0 1 2 3
20. Я чувствую радость 0 1 2 3

Форма STAI (определение тревожности личности) Y-2

Инструкция. Ниже приводится ряд утверждений, которые люди используют для описания себя. Прочитайте каждое утверждение и обведите показатель, указывающий, как Вы обычно себя чувствуете. Нет правильных или неправильных ответов. Не тратьте слишком много времени на какое-либо утверждение, но дайте ответ, который опишет Ваши обычные чувства лучше всего.

	Почти никогда – 0	Иногда – 1	Часто – 2	Почти всегда – 3
1. Я чувствую радость				
2. Я чувствую себя нервным и беспокойным				
3. Доволен собой				
4. Хотелось бы, чтобы я был счастлив, как другие				
5. Я чувствую себя неудачником				
6. Чувствую себя отдохнувшим				
7. Я спокойна, «холодна и собрана»				
8. Я чувствую, что проблемы накапливаются, и я не могу решить их				
9. Я слишком сильно переживаю из-за ерунды				
10. Я счастлив				
11. У меня тревожные мысли				
12. Мне не хватает уверенности в себе				
13. Я чувствую себя в безопасности				
14. Я легко принимаю решения				
15. Я чувствую себя неадекватным				
16. Я доволен				
17. В моей голове мелькают маловажные мысли и тревожат меня				
18. Я так остро реагирую на неудачи, что не могу выкинуть их из головы				
19. Я спокойный человек				
20. Я нахожусь в состоянии напряженности или суматохи, поскольку думаю о моих недавних проблемах и интересах				

Шкала Грина

Ф.И.О.: _____

Дата заполнения опросника: _____

Климактерическая шкала Грина

Пожалуйста, укажите, в какой степени Вас в последнее время беспокоят какие-либо из этих симптомов, поставив галочку в соответствующей графе.

Симптомы	Совсем не беспокоит 0 баллов	Немного беспокоит 1 балл	Сильно беспокоит 2 балла	Очень сильно беспокоит 3 балла
1. Учащенное и сильное сердцебиение				
2. Чувство напряженности или нервозности				
3. Нарушение сна				
4. Возбудимость				
5. Приступы паники				
6. Трудности в концентрации				
7. Чувство усталости или нехватки энергии				
8. Потеря интереса к большинству вещей				
9. Чувство несчастья или депрессия				
10. Плаксивость				
11. Раздражительность				
12. Ощущение головокружения или обморочности				
13 Давление или стеснение в голове или теле				
14. Онемение или покалывание в частях тела				
15. Головные боли				
16. Боли в мышцах или в суставах				
17. Потеря чувствительности в руках или стопах				
18. Затрудненное дыхание				
19. Приливы жара				
20. Ночная потливость				
21. Потеря интереса к сексу				
<i>Итого</i>				

Всего баллов:

П (1–11)

Т (1–6)

С (13–18)

Д (7–11)

В (19–20)

Шкала STRAW+10. Стадии репродуктивного старения

Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ		ПОСТМENOПАЗУ			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранняя		Поздняя	
					Перименопауза					
Продолжительность	Различная				Различная	1–3 года	2 года (1+1)	3–6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/длительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменорей от 60 дней и более	Нет			
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	↑Различный Низкий Низкий	>25 МЕ/л Низкий Низкий	↑Различный Низкий Низкий	Стабильный Очень низкий Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое			Очень низкое	Очень низкое			
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы вероятны	Вазомоторные симптомы весьма вероятны		Усугубление генитального синдрома	