

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ ИМЕНИ В.П. СЕРБСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ахмедова Айна Арифовна

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У
ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И РАННЕЙ
ПОСТМЕНОПАУЗЫ (ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ)**

Специальность: 3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Горобец Людмила Николаевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Теоретическое обоснование исследования.....	10
1.2 Распространенность депрессий, связанных с менопаузой.....	13
1.3 Факторы риска развития депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы.....	15
1.4 Этиология и патогенез депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы.....	19
1.5 Клинические особенности депрессий менопаузального перехода.....	26
1.6 Нарушения сна в клинике депрессий пери- и постменопаузы.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
I раздел исследования – определение частоты встречаемости аффективных расстройств у пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи.....	36
II раздел исследования – основная (клинико-психопатологическая и эндокринологическая) часть.....	37
2.1 Характеристика исследуемой выборки.....	37
2.2 Дизайн исследования.....	40
2.3 Методы исследования и их обоснование.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЫ.....	54
3.1 Результаты исследования частоты встречаемости аффективных нарушений среди пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи.....	54

3.2 Результаты сравнительного анализа клинико-anamnestических данных у пациенток с аффективными нарушениями в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде (основной раздел исследования).....58

3.3 Сравнительный анализ гинекологических анамnestических данных у женщин с аффективными нарушениями в перименопаузальном периоде и ранней постменопаузе.....66

3.4 Психопатологическая характеристика текущего аффективного эпизода у пациенток в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде.....69

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. СВЯЗЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ И РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....86

4.1 Данные соматического обследования пациенток.....83

4.2 Результаты сравнительного анализа менопаузальных симптомов.....83

4.3 Сравнительный анализ лабораторных и гемодинамических показателей у пациенток в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы.....85

4.4 Результаты корреляционного анализа.....88

4.5 Данные регрессионного анализа.....91

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....104

ВЫВОДЫ.....112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....115

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....116

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость депрессией среди женщин в 2–2,5 раза выше, чем среди мужчин (Stute P. et al., 2020). Кроме того, депрессивные эпизоды у женщин могут быть более тяжелыми и возникать чаще (Cavanagh A., 2017), при этом риск рецидива повышается (Bircusa S.L., Iacono W.G., 2007). Период менопаузального перехода является одним из наиболее уязвимых для возникновения первого аффективного эпизода либо рецидива уже имеющегося расстройства. При достижении менопаузы отмечается постепенное снижение частоты развития депрессии. Примечательно, что ни в детские годы, ни в пожилом возрасте существенных половых различий в распространенности депрессии не выявляется (Soares C.N., 2013). Таким образом, существенную роль в формировании депрессии у женщин играют нейроэндокринные механизмы, лежащие в основе физиологических изменений репродуктивной системы.

В соответствии с критериями Рабочей группы по изучению стадий репродуктивного старения (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW+10), менопаузальный переход, или перименопауза, характеризуется вначале колебаниями продолжительности менструального цикла, а затем аменореей длительностью от 60 дней и более (Soules M.R. et al., 2001; Harlow S.D. et al., 2012). Поздняя перименопауза длится от 1 до 3 лет; для нее характерно повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижение уровней антимюллера гормона (АМГ) и ингибина В, уменьшение числа антральных фолликулов. Ранняя постменопауза охватывает первые 5–8 лет с момента прекращения менструаций. На данном этапе уровень ФСГ нестабилен, а число антральных фолликулов, концентрация АМГ и ингибина В значительно снижены. К поздней постменопаузе относят оставшийся период жизни женщины.

Как правило, период менопаузального перехода начинается в среднем к 50 годам; во всем мире возраст наступления менопаузы варьирует от 40 до 60 лет (Li

R. et al., 2016). Симптомокомплекс менопаузального перехода включает в себя вазомоторные («приливы», ночная потливость), урогенитальные (вагинальная сухость, диспареуния, снижение сексуальной активности), метаболические (замедление метаболизма, повышение уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности – ЛПНП), соматические (представленные преимущественно болевой симптоматикой) и психические (депрессия, тревожные расстройства, нарушения сна) симптомы (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. 2019; Gold E.V. et al., 2006; Zhang C. et al., 2020).

Известно, что в определенные периоды жизни, в том числе в течение менопаузального перехода, часть женщин более подвержена развитию аффективных и тревожных расстройств, а также нарушений сна. При этом данные нарушения могут быть связаны как с гормональными изменениями в пери- и постменопаузальном периодах, так и с неблагоприятными жизненными событиями (Soares C.N, 2013). В частности, согласно данным ряда эпидемиологических исследований, 45–68% женщин в период менопаузального перехода сообщали о наличии депрессивных симптомов, в то время как до менопаузы симптомы депрессии отмечались у 28–31% женщин (Maki P.M., et al., 2019). Как правило, риск формирования депрессии, в особенности повторного эпизода, остается высоким и в ранней постменопаузе (Monteleone P. et al., 2018).

Клинически депрессия менопаузы представляет собой континуум, на одном полюсе которого выделяют расстройства настроения субсиндромального уровня, часто сопровождаемые конверсионной и ипохондрической симптоматикой, а на другом – тяжелые эндогенные депрессии, протекающие по типу инволюционной меланхолии (Смулевич А.Б., 2015). У женщин депрессивные симптомы, ассоциированные с менопаузой, тесно связаны с соматическими проявлениями климактерического синдрома, что на фоне тревоги может послужить основой для формирования ипохондрической симптоматики. Кроме того, для перименопаузальной депрессии характерен синдром «on-off», проявляющийся резко начинающимися и резко прекращающимися приступами тревоги и тоски, длительность которых составляет от нескольких минут до нескольких часов.

Течение депрессий менопаузального перехода нередко бывает хроническим, затяжным (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2019).

Наряду с аффективными нарушениями, пери- и постменопаузальный периоды сопровождаются расстройствами сна. Наиболее распространенным нарушением сна является бессонница, которая может быть первичной или вторичной по отношению к расстройствам настроения, а также к приливам, психосоциальным факторам и другим диссомниям, таким как обструктивное апноэ во сне или синдром беспокойных ног (Caretto M. et al., 2019). Большинство жалоб (66–77%), связанных с нарушениями сна, относятся ко вторичной бессоннице (Culpepper L., 2006). Национальное исследование женского здоровья (The Study of Women's Health Across the Nation - SWAN) показало, что в пременопаузальной возрастной группе распространенность нарушений сна варьирует от 16% до 42%, а среди женщин в постменопаузальном периоде – от 35% до 60% (Kravitz H.M., Joffe H., 2011).

Несмотря на то, что в литературе широко обсуждается влияние физиологических изменений, сопровождающих менопаузу, на возникновение и рецидив депрессивных расстройств среди женщин, данных об особенностях течения различных аффективных расстройств, а также связи их динамики с пери- и постменопаузой, недостаточно. Кроме того, при оценке клинко-психопатологической структуры депрессий данного периода, перименопаузальный переход и ранняя постменопауза рассматриваются как единая стадия, при том, что гормональные, нейровегетативные и метаболические изменения на этих этапах выражены в различной степени (Harlow, S.D. et al., 2012).

Выбор темы исследования, его цель и задачи обусловлены необходимостью выделения психопатологических особенностей, характерных для аффективных расстройств пери- и постменопаузы, их связи с нейроэндокринными факторами, а также определения места нарушений сна в структуре изучаемых расстройств.

Цель исследования: определение клинко-психопатологических особенностей аффективных расстройств у женщин в перименопаузальном и

раннем постменопаузальном периоде и их взаимосвязи с нейровегетативными и нейроэндокринными дисфункциями.

Задачи исследования

1. Определение частоты встречаемости и клинических характеристик аффективных нарушений у пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи в возрастном диапазоне 40–60 лет.

2. Уточнение клинико-психопатологической структуры аффективных нарушений у женщин в связи с наступлением менопаузы.

3. Определение роли нарушений сна в клинической картине аффективных расстройств менопаузального перехода и ранней постменопаузы и их взаимосвязи с нейроэндокринными нарушениями.

4. Изучение особенностей нейроэндокринных, антропометрических, нейровегетативных и биохимических параметров менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с аффективными расстройствами.

5. Выявление взаимосвязи между нейроэндокринными изменениями, характерными для менопаузы, и клиническими проявлениями аффективных расстройств.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

В данной работе впервые на современном этапе проведено комплексное исследование аффективных, диссомнических, нейроэндокринных, антропометрических и психовегетативных особенностей у женщин в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Впервые уточнены и дополнены дифференциально-диагностические критерии аффективных нарушений у женщин в пери- и раннем постменопаузальном периоде. На основании полученных данных разработаны рекомендации по дифференциальной диагностике с учетом структуры аффективных нарушений и психовегетативных, метаболических и биохимических параметров у изучаемого контингента пациенток.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования позволили оценить особенности структуры аффективных, нейроэндокринных, нейровегетативных и метаболических особенностей у пациенток с аффективными нарушениями в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. Были определены и дифференцированы паттерны сна, характерные для пери- и ранней постменопаузы. Полученные в ходе данного исследования результаты могут быть использованы в практической работе врачами-психиатрами, эндокринологами и гинекологами для комплексной оценки клинико-психопатологического и эндокринологического профиля, нейровегетативных дисфункций и метаболических расстройств в сочетании с нарушениями сна с целью применения дифференцированных терапевтических подходов.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу клинических отделений Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы, ПНД № 7 – филиала ПКБ№4 им. П.Б. Ганнушкина, ГБУЗ Московской области «Центральная клиническая психиатрическая больница им Ф.А. Усольцева». Полученные результаты могут использоваться в обучении клинических ординаторов, а также врачей-психиатров, эндокринологов и гинекологов.

Публикации и апробация результатов исследования

По результатам исследования сделано 2 доклада на XVI Всероссийской Школе молодых психиатров «Суздаль-2023». По материалам исследования было опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК России. Апробация работы проведена на заседании Проблемного совета ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России от 23.10.2024 г.

Структура и объем диссертации

Основной текст диссертации изложен на 135 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, четыре главы, заключение, выводы, список литературы. Список литературы включает 187 наименований, в том числе 16 отечественных и 171 иностранный источник. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 16 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи в возрасте от 40 до 60 лет обнаруживается высокая частота встречаемости аффективных нарушений, наряду с нейроэндокринными, метаболическими и диссомническими расстройствами, сопровождающими менопаузу.

2. У пациенток с аффективными нарушениями в пери- и постменопаузальном периоде отмечается различия в клинико-психопатологической структуре депрессий.

3. Определенные периоды менопаузы сопровождаются специфическими дис- и парасомническими проявлениями.

4. Нейровегетативная симптоматика и метаболические проявления имеют различную частоту представленности в зависимости от стадии менопаузы.

5. Установлены характерные взаимосвязи между клинико-психопатологическими симптомами и нейроэндокринными показателями у пациенток в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Теоретическое обоснование исследования

На протяжении последних лет изучение гормонально обусловленных аффективных нарушений и предрасположенности некоторых женщин к депрессиям, связанным с репродуктивными событиями, стало предметом особого внимания среди исследователей и клиницистов. Такие репродуктивные события в научной литературе называют «окнами уязвимости» (Maki P.M. et al., 2019). В частности, данное понятие включает в себя такие стадии жизни женщины, как предменструальный период, беременность, послеродовой период и менопауза. На каждой из указанных стадий происходят существенные изменения гормональных показателей, которые могут сопровождаться разнообразными клиническими симптомами. При этом необходимо отметить, что в процессе изменения гормонального профиля могут иметь место такие аффективные проявления, как раздражительность, сниженное настроение, склонность к тревожным реакциям, апатия. Указанные состояния могут приводить к нарушению социального функционирования, примером чему является нарушение взаимодействия в профессиональной сфере (Schiller C.E et al., 2016).

Менопаузальный переход, также называемый перименопаузой, представляет собой физиологический процесс, обусловленный снижением овариальной функции, проявляющимся в изменчивости менструального цикла, включая изменения его частоты, продолжительности и регулярности, с последующим прекращением менструаций. Согласно определению научной группы ВОЗ по изучению менопаузы, перименопауза – это фаза, непосредственно предшествующая менопаузе, характеризующаяся появлением первых симптомов, ассоциированных с менопаузой, и продолжающаяся в течение как минимум одного года после ее наступления (Всемирная организация здравоохранения, 1984). В 2001 году группа экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы

(STRAW – Stages of Reproductive Aging Workshop) разработала критерии для определения стадий репродуктивного возраста, включая перименопаузу (Smith D.J. et al., 2008). В 2011 году эти критерии были обновлены и получили название STRAW+10 (Harlow S.D. et al., 2012). Новые критерии более точно разделяют репродуктивные периоды жизни женщины, в том числе пре-, пери- и постменопаузу, с учетом регулярности менструаций, уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерова (АМГ) гормонов, ингибина В, количества фолликулов и степени выраженности симптомов. Согласно этим критериям, перименопауза является периодом, характеризующимся наиболее значительными эндокринными изменениями и их клиническими проявлениями (Freeman E.W. et al., 2008; Baber R.J. et al., 2016; Willi J., Ehlert U., 2019).

Возрастной диапазон наступления менопаузы составляет от 40 до 60 лет, с медианным значением в 50 лет (Harlow S.D. et al., 2012; Süß H. et al., 2021). На данном этапе происходит постепенное снижение овариальной функции, характеризующееся колебаниями и последующим уменьшением уровней эстрогенов и прогестерона, а также повышением уровня ФСГ. Эти эндокринные сдвиги способствуют нарушению менструального цикла и развитию симптомокомплекса менопаузы (Сметник В.П. и соавт., 2001; Deecher D. et al., 2008). Перименопауза может выражаться в комплексе разнообразных симптомов, которые препятствуют нормальной жизнедеятельности женщины, в том числе следующими группами нарушений (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2019; Woods N.F., Mitchell E.S., 2005; Gibbs Z. et al., 2013; Zhang C. et al., 2020):

- вазомоторные симптомы: потливость по ночам, «приливы»;
- урогенитальные симптомы: сухость влагалища, снижение либидо, диспареуния;
- метаболические симптомы: дислипидемия, замедление метаболизма;
- соматические (болевы́е ощущения);
- психические: нарушение сна, аффективные расстройства, снижение когнитивных функций.

Менопауза является переходом от репродуктивной стадии жизнедеятельности женщины к нерепродуктивной, что сопровождается изменением характера социального взаимодействия. В связи с чем, уже более двух сотен лет сопровождающие менопаузу аффективные нарушения остаются интересными для клинических исследователей в разных странах мира (Юренева С.В., Каменецкая Г.Я., 2007; Avis N.E. et al., 1994; Bromberger J.T. et al., 2004, 2007, 2010, 2011; Cohen L.S. et al., 2006; Freeman E.W. et al., 2006, 2008, 2014).

Более 100 лет назад Э. Крепелин (1901 г.) описывал инволюционную меланхолию как отдельную клиническую форму маниакально-депрессивного психоза, характеризующуюся поздним началом и симптомами страха, уныния, возбуждения и ипохондрического бреда, которые легли в основу диагностических критериев данного расстройства в DSM-II (DSM-II, 1968). В.А. Гиляровский также рассматривал депрессии климактерического периода и инволюционную меланхолию отдельно от других циркулярных психозов, подчеркивая при этом важность социальных факторов, индивидуальных характерологических черт, гормональных изменений, лежащих в основе репродуктивного старения у женщин (Гиляровский В.А., 1954). Впоследствии, в связи с преобладанием в клинической психиатрии синдромального подхода над нозологическим (Weissman M.M., 1979), инволюционная меланхолия была исключена из классификации DSM с публикацией третьего издания в 1980 г. (Parry B. L., 2008). В дальнейшем крупные эпидемиологические исследования подтвердили, что частота начала новых депрессивных эпизодов у женщин как правило возрастала к 45–49 годам (Weissman M.M., 1979; Cohen L.S. et al., 2006; Hickey M. et al., 2016; Bromberger J.T., Epperson C.N., 2018), что соответствовало среднему возрасту начала климактерического периода.

О влиянии гормонов репродуктивной системы на формирование психопатологической симптоматики упоминалось и в более ранние годы. Еще во второй половине XIX века в литературе было описано влияние эстрогенов на регуляцию настроения, в особенности при развитии депрессии в климактерическом периоде (Rubinow D.R. et al., 2007). Существовали также исследования

органотерапевтов, в которых сообщалось о положительном эффекте при применении экстрактов тканей яичников у женщин с «приливами» и в ряде случаев даже с психопатологической симптоматикой, что могло сыграть определенную роль в дальнейшей разработке гормонозаместительной терапии – ГЗТ (Rosenthal S., 1968).

Хотя эпидемиологические, экспериментальные и клинические исследования позволяют частично объяснить различия в чувствительности женщин к гормональным изменениям в период менопаузального перехода, нозологическая самостоятельность депрессивных расстройств, связанных с менопаузой, является предметом дискуссий в научном и клиническом сообществах. Отсутствие консенсуса по данному вопросу обуславливает разнородность подходов к оценке и выявлению депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе.

1.2 Распространенность депрессий, связанных с менопаузой

Депрессия может считаться основополагающим фактором, из-за которого женщины становятся нетрудоспособными как в репродуктивном возрасте, так и с наступлением менопаузы. При этом среди женщин депрессивные состояния являются более распространенным явлением в сравнении с мужчинами; согласно данным эпидемиологических исследований, депрессии у женщин развиваются в два раза чаще (Willi J., Ehlert U., 2019). Отдельные литературные данные свидетельствуют о том, что нередко клинические проявления депрессии у женщин имеют атипичный характер, что менее характерно для мужской популяции (Тювина Н.А., 2011; Smith D.J. et al., 2008).

Важно отметить, что периоды, характеризующиеся физиологическими изменениями в женской репродуктивной системе, такие как предменструальный, перинатальный, пери- и постменопаузальный, представляют собой критические моменты при оценке риска возникновения и рецидива аффективных расстройств.

В период менопаузального перехода, как показали многочисленные исследования, риск развития депрессивных состояний резко возрастает, увеличиваясь в 2–14 раз по сравнению с репродуктивным периодом жизни (Мазо Г.Э., Ганзенко М.А., 2016). В это время особенно заметны гендерные различия в проявлениях депрессии (Li R.X. 2016; Willi J., Ehlert U., 2019). Эпидемиологические данные, собранные в разных странах мира, демонстрируют, что в перименопаузе от 45% до 68% женщин сталкиваются с депрессией. В то же время, в постменопаузе уровень распространенности депрессий оказывается несколько ниже (Maki P.M. et al., 2019). Так, группы ученых, работавших над изучением менопаузы в рамках Национального исследования женского здоровья – Study of Women’s health across the nation (SWAN) (Bromberger J.T. et al., 2004, 2007, 2010, 2011), Пенсильванского исследования старения яичников – Penn Ovarian Aging Study (POAS) (Freeman E.W. et al., 2006, 2008, 2014; Morrison M.F. et al., 2011) и исследования в Сиэтле (Woods N.F. et al., 2008), наглядно продемонстрировали, что повышенный риск развития депрессии связан с наступлением менопаузы. К тому же некоторые исследователи выделяют группу женщин, наиболее уязвимых к депрессии именно в период гормональной перестройки, связанной с инволюцией репродуктивной системы (Cohen L.S. et al., 2006; Hickey M. et al., 2016).

Проведенный в 2014 году метаанализ Weber M.T. и соавт. показал, что в пременопаузе частота депрессивных расстройств вдвое превышает таковую в постменопаузе (Weber M.T. et al., 2014). Это может говорить о том, что самый пик уязвимости приходится именно на менопаузальный переход. Важно отметить, что после прекращения менструаций, примерно на 2–4 год, риск возникновения депрессии снижается, особенно в случаях, когда депрессия впервые возникла именно в период менопаузального перехода (Baber R.J. et al., 2016; Bromberger J.T.). Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что не сама инволюция, а именно переходный период – перименопауза – служит отправной точкой для развития депрессивных расстройств (Epperson C.N., 2018; Stute P. et al., 2020).

В научной среде прослеживается отчетливое стремление к разграничению двух форм депрессии в контексте изучения их распространенности: той, что

соответствует диагностическим критериям большого депрессивного расстройства (БДР) по DSM-5, и более мягких депрессивных проявлений, которые, предположительно, можно отнести к малому депрессивному расстройству. Например, существуют данные о том, что риск развития тяжелой, клинически выраженной депрессии с наступлением менопаузы повышается незначительно. В то же время, вероятность столкнуться с отдельными депрессивными симптомами, либо с депрессией, протекающей субклинически, в перименопаузе увеличивается вдвое, по сравнению с предшествующим периодом. При этом симптоматика малой депрессии в перименопаузе отличаются не только частотой, но и большей выраженностью, чем в пременопаузе (de Kruif M. et al., 2016).

В ряде оригинальных исследований и литературных обзоров анализируется униполярная депрессия (Bromberger J.T. et al., 2004, 2007, 2010, 2011; Freeman E.W. et al., 2006, 2008, 2014; Woods N.F. et al., 2008; Morrison M.F. et al., 2011; Llana P. et al., 2012). При этом, в исследовании, которое было проведено Marsh W.K. и соавт. в 2009 году указывается, что депрессии являются наиболее распространенными у женщин на фоне наступления менопаузы и при наличии у них биполярного аффективного расстройства (БАР) (Marsh W.K. et al., 2009). Авторы также отмечают, что ремиссии у таких пациенток регистрируются значительно реже, в сравнении с мужской популяцией и женщинами с БАР в репродуктивном возрасте. В постменопаузе у пациенток с диагностированным БАР начинают преобладать депрессивные фазы (Marsh W.K. et al., 2012; Szeliga A. et al., 2021).

1.3 Факторы риска развития депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы

Качество жизни у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы во многом определяется интенсивностью вазомоторных, психических и других симптомов. Ключевые экзогенные и эндогенные изменения, сопровождающие менопаузу, могут повышать риск возникновения депрессивных симптомов, а также приводить к тому, что справляться с физиологическими

проявлениями менопаузального перехода становится тяжелее, что неблагоприятно отражается на социальной и семейной жизни. Депрессивные симптомы у женщин в период менопаузального перехода ассоциированы с множеством различных факторов, среди которых можно выделить клинико-биологические, психосоциальные и социально-демографические. При этом ведущим фактором риска развития как субклинической депрессии, так и большого депрессивного расстройства (БДР) является наличие депрессивного эпизода в анамнезе (Freeman E.W. et al., 2004; Bromberger J.T. et al., 2015). Среди женщин без истории депрессивного расстройства перименопауза также является периодом повышенного риска возникновения депрессивных симптомов (Dennerstein L. et al., 2002; Freeman E.W., et al., 2006; Bromberger J.T. et al., 2015).

В рамках *клинико-биологических* предикторов депрессивных состояний в перименопаузе выделяют ряд факторов, коррелирующих с повышенным риском развития данных расстройств. К ним относятся: вазомоторные симптомы (ВМС), диссомнические явления, анамнестические указания на тяжелое течение предменструального синдрома, а также аффективные нарушения, ассоциированные с колебаниями уровней репродуктивных гормонов в прошлом (предменструальное дисфорическое расстройство, депрессии на фоне беременности и послеродового периода), сопутствующие тревожные расстройства, изменения гормонального профиля, повышенный индекс массы тела (ИМТ) и нарушения менструального цикла (Cohen L.S. et al., 2006; Woods N.F., Mitchell E.S., 2015; Li R.X. et al., 2016; Maki P.M. et al., 2019). К тому же, в качестве факторов риска развития депрессии в постменопаузе Kravitz H.M. и соавт. (2022) выделяют аффективный эпизод, возникший незадолго до последней менструации (Kravitz H.M. et al., 2022).

По результатам эпидемиологического исследования, проведенного в популяции женщин Греции, другими важными клиническими факторами риска в постменопаузе являлись наступление менопаузы до 55 лет и депрессия в анамнезе. Депрессия тяжелой степени чаще развивалась у женщин с ожирением, в особенности, в отсутствие медико-социальной поддержки (Papazisis G. et al., 2022).

В качестве общих для пери- и постменопаузы факторов риска, влияющих на аффективную и нейровегетативную симптоматику, следует упомянуть сопутствующие хронические заболевания, а также количество беременностей и родов в анамнезе (Harlow, B. L. et al., 2004; Ozturk O. et al., 2006; Taskiran G., Ozgul S., 2021; Willi J. et al., 2021). При этом у бездетных женщин, либо у женщин, родивших одного ребенка, депрессивная симптоматика была более выраженной в сравнении с женщинами, имевшими двух детей и более (Chu K. et al., 2022).

Психосоциальный фон депрессий, возникающих в период менопаузы, во многом определяется такими факторами, как личностная тревожность, деструктивные отношения в семье, отсутствие поддержки, социальная отгороженность и неблагополучие, вызванное тяжелыми жизненными событиями, в частности утратой партнера (Schmidt P.J. et al., 2004; Maki P.M. et al., 2019). Научные данные также говорят о том, что пережитый в детстве травматический опыт, например, жестокое обращение, может стать причиной повышенного риска развития БДР (Shea A.K. et al., 2021). Более того, женщины, пережившие насилие в детстве, могут столкнуться с более выраженными и тягостными проявлениями менопаузы. Еще одним предиктором формирования психопатологической симптоматики на протяжении менопаузального перехода служит, согласно результатам лонгитудинального исследования группы психологов Ressler W. и соавт. (2016), повышенные нейротизм и уровень тревожности в молодом возрасте (Ressler W. et al., 2016). Немаловажную роль в формировании симптомов депрессии играет отрицательное самовосприятие женщины и оценка менопаузы как неблагоприятного, нежелательного события (Taskiran G., Ozgul S., 2021).

Как правило, средний возраст – это период, когда родителей покидают их повзрослевшие дети; психологическое явление, сопровождающее изменение в семейном укладе и социальной роли и наиболее тягостно переносимое женщинами, в литературе известно как «синдром опустевшего гнезда» (Dennerstein L. et al., 2002) «Синдром опустевшего гнезда» включает сочетание чувства одиночества, утраты благополучия, кризиса идентичности и дистресса (Mitchell B.A., Lovegreen L.D., 2009). Кризис идентичности женщины обусловлен изменением ее социальной

функции. Те женщины, которые не смогли адаптироваться к новой роли и переориентироваться на работу и другие виды деятельности, могут длительное время пребывать в состоянии, схожем с переживанием утраты. Для женщин, которые выполняют разные социальные роли (например, сочетают работу и материнство), менопаузальный переход менее тягостен, поскольку они могут переключиться на другую социальную функцию (Moustafa A.A. et al., 2019). Таким образом, женщины, представляющие себя исключительно в роли матери, более подвержены развитию депрессивной симптоматики.

По мнению ряда авторов, к *социально-демографическим* предикторам риска можно отнести низкий доход, отсутствие занятости, ранний возраст наступления менопаузы, курение и употребление других психоактивных веществ (ПАВ) (Reimherr F. W. et al., 2001; Bromberger J.T. et al., 2003; Harlow B.L. et al., 2004; Clayton A.H., Ninan P.T., 2010; Li R.X. et al., 2016). В некоторых работах в качестве предрасполагающего фактора выступает семейное положение. Так, по данным авторов этих работ, у незамужних женщин симптомы депрессии в постменопаузе встречаются чаще, чем у замужних (Kurpius S.E. et al., 2001; Rasgon N. et al., 2005).

В качестве факторов риска возрастания степени выраженности как соматических, так и аффективных симптомов менопаузального перехода некоторые авторы выделяют территорию проживания и социальные, экономические, а также культуральные особенности, связанные с регионом проживания, однако эти данные весьма противоречивы (Sharma S., Mahajan N., 2015; Heidari M. et al., 2019). Отмечается, что женщины, живущие в сельской местности, более подвержены как выраженным соматическим симптомам менопаузального перехода, так и сопутствующим им расстройствам настроения, в особенности в присутствии других факторов риска, таких как повышенный ИМТ, симптомы тревоги и депрессии в анамнезе (Gangwisch J.E. et al., 2015; Taskiran G., Ozgul S., 2021). В то же время исследование Nakimi S. и соавт. (2018) выявило, что среди городских женщин психопатологические симптомы отмечались чаще в сравнении с сельскими (Nakimi S. et al., 2018). В свою очередь, Martinez J.A. и соавт. (2013) обнаружили, что среди жительниц сельской местности преобладала высокая

частота «приливов», депрессии, болей в суставах, и менее выраженные парестезии (Martínez J.A. et al., 2013). Напротив, Paulose В. и соавт. (2018) не отметили значимой разницы в качестве жизни у женщин городской и сельской местности (Paulose В., Kamath N., 2018).

Считается, что в более коллективистских и консервативных культурах упоминавшийся ранее «синдром опустевшего гнезда» имеет бóльшую распространенность. Так, например, среди женщин среднего возраста данное явление оказалось более заметным в сельской местности (Su D. et al., 2012). Это может говорить о том, что у сельских жительниц ментально преобладает материнская роль. Показатели депрессии у них выше, чем у проживающих с детьми жительниц тех же географических регионов (Zhai Y. et al., 2015).

Известно, что не только менопауза влияет на возникновение и течение аффективных расстройств, но и расстройства настроения могут играть роль в становлении и течении менопаузы (Harlow В.L. et al., 1995, 2003; Utian W.H., 2005). Так, в исследовании, проведенном Padda J. и соавт. в 2021 г. среди 332-х женщин с депрессией и 644-х без нее, обследованных на протяжении 36 месяцев, было обнаружено, что у женщин с депрессией чаще отмечалась ранняя менопауза. Кроме того, была выявлена следующая закономерность: депрессии склонны к утяжелению по мере приближения менопаузы (Freeman E.W. et al., 2014; Rossler W. et al., 2016; Padda J. et al., 2021).

1.4 Этиология и патогенез депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы

В настоящее время сложились разнообразные теории развития депрессии у женщин при наступлении менопаузы:

- теория «стресс-диатеза»;
- когнитивно-поведенческая теория;
- психодинамическая теория;
- биологическая теория (Avis N.E. et al., 1994; Gibbs Z., et al., 2013).

Согласно *теории «стресс-диатеза»*, проявления депрессии изучаются как нарушение равновесия между стрессовой ситуацией и возможностями женщины справиться с ними. В рамках модели «стресс-диатез» депрессии, ассоциированные с менопаузой, являются следствием сочетания неблагоприятного протекания климактерических симптомов и негативными внешними обстоятельствами. Существуют данные, что в среднем возрасте женщины подвергаются воздействию большего количества неблагоприятных событий по сравнению с остальными периодами жизни. В связи с чем, депрессивные состояния характерны именно для женщин среднего возраста, что еще больше осложняется наступлением у них менопаузы (Schmidt P.J. et al., 2004).

В соответствии с *когнитивно-поведенческой теорией*, автором которой является А.Бек, депрессия является следствием негативного и, зачастую, иррационального мыслительного процесса, обуславливающего дезадаптивные паттерны поведения (Бек А. и соавт., 2003). Применительно к перименопаузе и раннему постменопаузальному периоду, особенности когнитивного функционирования, а именно, уязвимость когнитивного стиля или недостаточная эффективность копинг-стратегий, могут выступать в качестве детерминанты рецидива депрессивных расстройств. Эмпирические исследования демонстрируют, что в выборке женщин, испытывающих депрессивные состояния в перименопаузе, примерно половина имеет в анамнезе депрессивный эпизод (Cohen L.S. et al., 2006), причем данный показатель является наиболее значимым прогностическим фактором последующих депрессивных эпизодов в возрастном диапазоне 45–55 лет (Avis N.E. et al., 1994). Также установлено, что негативная когнитивная установка в отношении менопаузы и экстернальный локус контроля ассоциированы с увеличением выраженности депрессивной симптоматики в период менопаузального перехода. Следовательно, особенности когнитивного стиля, формирующиеся в контексте менопаузы, обладают прогностической ценностью для оценки риска депрессивных расстройств на данном этапе.

Сторонники *психодинамической теории* указывают на то, менопауза является одним из важнейших этапов в жизни каждой женщины. Менопауза

связывается со значительными изменениями в жизни, социальной роли и собственном теле, что может приводить к трудностям в адаптации к ним. Так, например, в результате исследования Willi J. и соавт. (2021) было установлено, что наступление менопаузы сопровождается снижением самооценки и негативным восприятием женщиной своего тела (Willi J. et al., 2021).

Как отмечает Д. Пайнз, менопауза может расцениваться женщиной как облегчение и освобождение от трудностей предшествующего репродуктивного этапа, так и стать периодом глубочайшей депрессии и скорби по утраченной фазе жизненного цикла, связанной с молодостью, внешней привлекательностью, способностью к рождению и вынашиванию ребенка (Пайнз Д., 1997).

На данный момент *биологическая модель*, акцентирующая внимание на нейроэндокринных механизмах, является единственной теорией, получившей эмпирическое подтверждение в отношении этиологии и патогенеза депрессивных состояний, протекающих на фоне менопаузы. Важнейшим компонентом этой модели является модулирующее влияние репродуктивных гормонов (главным образом, эстрогенов) на серотонинергическую систему, осуществляемое путем снижения экспрессии фермента моноаминоксидазы (МАО) и, следовательно, повышения биодоступности серотонина (Lokuge S. et al., 2011). Эстрогены также потенцируют активность триптофангидроксилазы, что, в свою очередь, усиливает серотонинергическую нейротрансмиссию. Другим механизмом регуляции является воздействие эстрогенов на экспрессию серотонинового транспортера (SERT) и его взаимодействие с постсинаптическими 5-НТ_{2A}-рецепторами. Посредством данного механизма происходит изменение концентрации указанного нейротрансмиттера в синапсах (Deecher D. et al., 2008).

Помимо серотонинергической системы, эстрогены, через ингибирование МАО, повышают доступность норадреналина – еще одного критически важного нейротрансмиттера, участвующего в регуляции эмоционального состояния. Так, Rekkas P.V. и соавт. (2014) выдвинули гипотезу о том, что увеличение объема распределения МАО-А в головном мозге в период менопаузального перехода может являться одним из патогенетических факторов, обуславливающих

возникновение аффективных расстройств и когнитивных нарушений (Rekkas P.V. et al., 2014). В своем экспериментальном исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии авторы продемонстрировали, что распределение МАО-А в структурах головного мозга у таких женщин в периоде менопаузального перехода характеризуется гетерогенностью и, в целом, на 34% превышает показатели репродуктивного периода, а также на 16% – постменопаузального периода. Нельзя также игнорировать прямое действие эстрогенов на норадренергические нейроны в гипоталамусе и других областях мозга, связанных с эмоциональной регуляцией. Эстрогены, помимо прочего, способны интегрировать влияние серотонинергической и норадренергической систем (Deecher D. et al., 2008).

На фоне флуктуаций уровня эстрадиола при наступлении менопаузы у ряда женщин могут развиваться депрессивные симптомы. Такие аффективные нарушения обусловлены повышением уязвимости и чувствительности женщин к происходящим в организме гормональным изменениям (Schmidt P.J. et al., 2004). Об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного Freeman E.W. и соавт. в 2006 г. В ходе данного исследования анализировались гормональные показатели и степень выраженности депрессии у женщин, не страдавших депрессиями ранее. Результаты подтвердили, что снижение значений эстрадиола и других репродуктивных гормонов при наступлении менопаузы у обследованных сопровождалось более ярко выраженными клиническими проявлениями депрессий (Freeman E.W. et al., 2006). В свою очередь, в другом исследовании было показано, что эстрогены играют существенную роль в развитии депрессии в период менопаузы лишь у тех пациенток, которые отвечали на ГЗТ эстрадиолом (Schmidt P.J. et al., 2015). Таким образом, можно сделать вывод о специфической уязвимости ряда женщин с аффективными расстройствами, протекающими на фоне пери- и постменопаузы, к колебаниям уровня эстрадиола.

Принимая во внимание совместное влияние эндокринных и психосоциальных факторов на патогенез перименопаузальных депрессивных состояний, необходимо подчеркнуть, что репродуктивные стероиды, в частности

эстрадиол, способны модулировать функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси. ГГА-ось, в свою очередь, играет ключевую роль в опосредовании нейроэндокринного ответа на психологический дистресс и повышении уязвимости к аффективным расстройствам. Некоторые данные научной литературы свидетельствуют о наличии значимой корреляции между изменениями плазменных концентраций эстрадиола и наличием выраженных неблагоприятных факторов внешней среды (Gordon J.L. et al., 2015). К тому же Gordon J.L. и соавт. полагают, что колебания эстрадиола приобретают прогностическую значимость в отношении развития депрессивной симптоматики у женщин в менопаузальном переходе исключительно в контексте сопутствующих неблагоприятных внешних факторов.

Перименопауза характеризуется неоднородной клинической картиной, включающей ВМС и урогенитальные проявления, которые, во взаимодействии с гормональными изменениями, свойственными менопаузе, и сопутствующими аффективными нарушениями, могут представлять собой компоненты единого патогенетического механизма, формирующего специфический эндофенотип (Мазо Г.Э., Ганзенко М.А., 2016). Значительный объем литературных данных свидетельствует о наличии взаимосвязи между депрессивной симптоматикой и нейровегетативными расстройствами, возникающими в период менопаузального перехода. Результаты пятилетнего лонгитудинального исследования Avis N.E. и соавт. (1994) продемонстрировали, что инициация менопаузы не является самостоятельным фактором риска развития депрессии. Однако увеличение продолжительности перименопаузального периода сопровождается повышением риска, что, предположительно, обусловлено нарастанием выраженности соматических проявлений менопаузы, а не самим фактом прекращения репродуктивной функции (Avis N.E. et al., 1994). Кроме того, не только ВМС, но и соматические проявления менопаузы в целом могут оказывать депрессогенное влияние, а наличие депрессивных состояний, в свою очередь, может коррелировать с интенсивностью менопаузальной симптоматики (Hale G.E. et al., 2014; Strauss J.R., 2011). В частности, в крупном исследовании с участием женщин в пре-, пери-

и постменопаузальном периодах, проведенном в Тайване, выявлена положительная корреляция между аффективными симптомами и различными соматическими проявлениями менопаузы (болевые ощущения, расстройства чувствительности), причем в перименопаузе данный симптомокомплекс был наиболее выражен. При этом ассоциация ВМС и сексуальной дисфункции с депрессивными состояниями обнаруживалась только в пре- и постменопаузальном периодах соответственно (Yen J.-Y. et al., 2009).

В контексте женского репродуктивного цикла, наряду с эстрадиолом, существенную роль играет прогестерон, синтезируемый желтым телом в репродуктивном периоде. На поздних этапах менопаузального перехода в связи с редукцией желтого тела и увеличением частоты ановуляторных циклов плазменные концентрации прогестерона снижаются (Hale G.E. et al., 2014). Кроме того, результаты исследования, проведенного Süss H. и соавт. в 2021 г., указывают на то, что женщины с более высокими уровнями прогестерона демонстрируют тенденцию к более выраженной способности совладать с неблагоприятными жизненными событиями. Авторы данного исследования пришли к выводу, что более высокие концентрации прогестерона ассоциированы со значительным повышением удовлетворенности жизнью, снижением подверженности стрессовым воздействиям и редукцией депрессивной симптоматики, как в пери-, так и в постменопаузе (Süss H. et al., 2021).

Следует, однако, отметить, что прогестерон не рассматривается в качестве самостоятельного предиктора депрессивных расстройств. Так, восьминедельное обсервационное исследование с участием 50 женщин с легкими и умеренными проявлениями менопаузы было посвящено анализу совместного влияния эстрадиола и прогестерона на выраженность депрессивной симптоматики и ВМС. Было установлено, что чем сильнее колебания эстрадиола, тем более выражены симптомы депрессии, в то время как более легкое течение было связано с уровнем прогестерона ниже овуляторного (Joffe H. et al., 2020).

Роль же предиктора аффективных нарушений в некоторых работах отводится метаболиту прогестерона – нейростероиду аллопрегнанолону (Gordon J.L. et al.,

2015). Известно, что аллопрегнанолон задействован в патогенезе других аффективных нарушений, связанных с физиологическими изменениями в репродуктивной системе женщины (в частности, послеродовой депрессией) (Maguire J., 2019; Schweizer-Schubert S. et al., 2021). Аллопрегнанолон (ALLO) – аллостерический модулятор ГАМК А-рецепторов, связывающийся с хлорными каналами бензодиазепиновых рецепторов. Таким образом, ALLO способствует усилению ГАМК-ергической передачи, оказывая глубокое анксиолитическое и антидепрессивное воздействие. У женщин в период менопаузального перехода его концентрации наиболее высоки в лютеиновую фазу. В обсервационном исследовании 2017 г. Sloprien R. и соавт. установили, что существует корреляция между уровнем ALLO в сыворотке в период ранней постменопаузы и временем, прошедшим с момента прекращения менструаций, а также интенсивностью климактерических и депрессивных симптомов. Кроме того, существует взаимосвязь между уровнем ALLO и определенными симптомами депрессии, такими как поверхностный сон, чувство вины, соматические симптомы. Авторы исследования приходят к выводу, что репродуктивное старение характеризуется снижением уровня ALLO, что в свою очередь отражается на аффективной сфере (Sloprien R. et al., 2018).

ГАМК-А рецептор (GABARA) проявляет пластичность в ответ на изменение концентрации ALLO. Если же пластичность этого рецептора реализуется недостаточно, ГАМК-ергическая активность либо ослабевает, либо становится избыточной, что может приводить к аффективным расстройствам. ГАМК-А рецептор – связующее звено между гипоталамо-гипофизарно-адреналовой («стрессовой») и гипоталамо-гипофизарно-гонадной («репродуктивной») гормональными осями (Schweizer-Schubert S. et al., 2021). Нарушения ГАМК-ергической передачи провоцируют дисрегуляцию ГГА-оси, что является подтвержденным патогенетическим фактором развития БДР. Нарушения в ГГА-оси играют важную роль и в патогенезе репродуктивных расстройств настроения (Gordon J.L. et al., 2015). Психосоциальный стресс усиливает уязвимость к аффективным нарушениям в периоде пери- и постменопаузы: нарушение

регуляции ГГА-оси может как коррелировать с депрессивными симптомами, так и играть отдельную роль в развитии аффективных нарушений.

В последние годы отдельная роль в патогенезе как большой депрессии, так и депрессий, именуемых в различных литературных источниках репродуктивными расстройствами настроения, отводится нейротрофическому фактору мозга – BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Как известно, при БДР уровень BDNF снижается, в то время как при гормонально чувствительном предменструальном дисфорическом расстройстве (ПМДР) его уровни тем выше, чем тяжелее показатели депрессии. В одном небольшом исследовании установлена схожая закономерность: уровень BDNF положительно коррелировал с показателями депрессии по шкале Монтомгери-Асберга у женщин в периоде менопаузального перехода (Harder J.A. et al., 2022).

Многочисленные исследования указывают на роль гормонов, нейротрансмиттеров и социально-психологических факторов в развитии депрессий, протекающих на фоне менопаузы. Тем не менее, их место в патогенезе аффективных расстройств, связанных с периодом менопаузального перехода и постменопаузой, по-прежнему остается неясным. Важно отметить, что механизмы депрессии при менопаузе имеют общие черты с другими репродуктивными расстройствами настроения, и стрессовые события часто запускают патофизиологические реакции на нейромедиаторном и нейроэндокринном уровнях. Это объясняет потребность в разработке комплексного подхода к изучению факторов риска расстройств настроения в этот период.

1.5 Клинические особенности депрессий, протекающих на фоне менопаузы

В настоящее время не существует каких-либо общепринятых критериев диагностики депрессий менопаузы: и в МКБ-10, и в DSM-5 данное расстройство рассматривается исключительно в рамках «большой» депрессии (Schweizer-

Schubert S. et al., 2021). В МКБ-11 специфический код для менопаузальной депрессии также отсутствует (ICD-11, 2021).

В большинстве исследований аффективных расстройств периода менопаузального перехода упоминаются клинические особенности, связанные с умеренной и тяжелой депрессией, однако субсиндромальная (малая) депрессия остается недостаточно изученной. При этом субклиническая депрессия, наряду с БДР, может служить причиной нетрудоспособности среди женщин среднего возраста, что неизбежно приводит к социальной дезадаптации (Llaneza P. et al., 2012). Согласно DSM-5, малая депрессия определяется присутствием 2–4 симптомов классификации (против 5–9, требуемых для диагностики БДР, в течение 2 недель, одним из которых должно быть либо сниженное настроение, либо утрата интересов и удовольствия (DSM-5, 2013). В ряде исследований сообщается о том, что симптоматика малой депрессии нарастает по мере менопаузального перехода (Bromberger J.T. et al., 2007, 2010), в то время как в постменопаузе количество симптомов уменьшается (Freeman E.W. et al., 2004).

Клиника депрессивных расстройств, ассоциированных с менопаузой, может отличаться от симптоматики депрессий в другие периоды жизни. Предполагается, что в клинической картине депрессий менопаузального перехода преобладает дисфория, описанная как сочетание грустного или подавленного настроения, раздражительности или брюзгливости, напряжения или беспокойства (Gibbs Z. et al., 2015). В научной литературе приводится характерный для перименопаузы феномен «on-off», проявляющийся в виде эпизодов печали или раздражительности, продолжающихся в течение нескольких минут или часов и прекращающихся спонтанно (Worsley R. et al., 2012). Результаты исследований разных лет подтверждают гипотезу о том, что перименопаузальные депрессии протекают иначе, чем депрессии репродуктивного возраста. Например, уровень раздражительности и беспокойства в перименопаузе оказывается выше (Bromberger J.T. et al., 2003), а выраженность ангедонии, напротив, не высока (Ozturk O. et al., 2006). Тем не менее, в ходе поперечного исследования Gibbs Z. и соавт. (2015) обнаружили, что уровень тревожности у женщин с депрессией в

перименопаузальном периоде был ниже, чем до менопаузы, а в клинической картине у обследуемых преобладала враждебность, нарушения сна и утомляемость. При этом утомляемость проявлялась независимо от качества сна (Gibbs Z. et al., 2015). Помимо собственно аффективной симптоматики в перименопаузальном периоде нередко жалобы на снижение когнитивных функций, таких как память и внимание (Burger H.G. et al., 2008; Gibbs Z. et al., 2013; Ripa P. et al., 2015; Willi J., Ehlert U., 2020).

Считается, что в постменопаузальном периоде по сравнению с периодом менопаузального перехода частота формирования депрессивных симптомов снижается. Помимо распространенности, депрессии пери- и постменопаузы могут различаться симптоматикой, течением, а также особенностями ряда анамнестических факторов (Kornstein S.G. et al., 2010). Например, у женщин в постменопаузальном периоде отмечается хроническое течение депрессии и большая продолжительность заболевания, а суицидальные мысли возникают чаще. Для депрессий, связанных с менопаузой, характерны ранние утренние пробуждения и присутствие фактора семейной отягощенности. В этом периоде депрессии могут проявляться как субклинически, так и в виде упомянутой ранее инволюционной меланхолии, при этом в структуре таких депрессий формируются стойкие ипохондрические образования, конверсионные проявления, вспышки дисфории в сочетании с тревогой о здоровье (Смулевич А.Б., 2015). Пациентки с инволюционной депрессией предъявляют жалобы на болевые ощущения гиперестетического и сенестопатического характера. Возможны сверхценные и бредовые идеи ипохондрического содержания, ажитация (Тювина Н.А., 2011).

1.6 Нарушения сна в клинике депрессий пери- и постменопаузы

Эпидемиологически расстройства сна – довольно распространенное состояние среди взрослого населения во всем мире. Оценки их распространенности заметно различаются ввиду вариабельности исследуемых когорт, региональных и культуральных особенностей, разнообразия и неоднородности применяемых

диагностических инструментов. В популяционном исследовании 2006 года отмечалось, что от 6 до 33% населения страдают от бессонницы (Morin C.M. et al., 2006; Attarian H. et al., 2015). Особенности нарушений сна, их распространенность имеют некоторые гендерные различия, в зависимости от концентрации и изменения уровней половых гормонов. При этом на протяжении всей жизни женщины чаще сообщают об ухудшении качества сна в связи с «периодами уязвимости», такими как менструальный цикл, беременность, менопауза (Lee K.A. et al., 2006; Baker F.C., 2018; Proserpio P. et al., 2020).

Инсомния является частым явлением, сопровождающим менопаузальный переход с симптомами депрессии и ВМС. По отношению к аффективным и нейровегетативным расстройствам инсомния может быть как первичной, так и симптоматической. Возникновение бессонницы бывает связано как с ночными «приливами», так и с психосоциальными факторами и другими расстройствами сна – обструктивным апноэ или синдромом беспокойных ног (Caretto M. et al., 2019). Большинство жалоб (66–77%), связанных с нарушениями сна, относятся к вторичной бессоннице. Обширное международное исследование SWAN показало, что бессонница была представлена у 46–48% женщин в менопаузе, в то время как до менопаузы этот показатель составлял 38% (Kravitz H.M. et al., 2003; El Khoudary S.R. et al., 2019). В другом крупном исследовании, проведенном среди женщин Латинской Америки, было подтверждено, что симптомы бессонницы нарастают по мере прогрессирования менопаузы (Blumel J.E. et al., 2012).

Цикл сна-бодрствования регулируется двумя биологическими механизмами: циркадным и гомеостатическим (Achermann P., 2004). Первый регулирует интенсивность, второй – время засыпания и пробуждения. Гомеостатические механизмы, приводящие к бессоннице, разнообразны и включают гормональные изменения, вазомоторные, или нейровегетативные, симптомы («приливы», ночная потливость), расстройства настроения, а также факторы, сопровождающие инволюцию, такие как стресс (Yazdi Z. et al., 2013) и ожирение (Da Fonseca A.M. et al., 2013).

Наряду с аффективным статусом, гормональные колебания способны опосредованно влиять и на качество сна (Xu Q. et al., 2014; Baker F.C. et al., 2018). Так, например, прогестерон, стимулируя бензодиазепиновые рецепторы, оказывает анксиолитическое и седативное действие, благоприятствуя фазе медленного сна (Manber R., Armitage R., 1999; Deurveilher S. et al., 2013; de Zambotti M. et al., 2015; Carrier J. et al., 2017). Эстрогены, по-видимому, снижают латентность сна и число пробуждений (Gervais N.J. et al., 2017). Действительно, пониженный уровень эстрогенов связывают с большей тяжестью пробуждений утром (Cray L.A, Woods N.F., 2012). Более того, они регулируют понижение температуры тела ночью, что подтверждено клиническими данными: отмена терапии эстрогенами приводит к сдвигам времени снижения температуры тела и влияет на картину изменения температуры тела в течение дня (Freedman R.R., Woodward S., 1996). Имеются некоторые данные и о влиянии других стероидных гормонов на регуляцию сна. Например, в одном поперечном обсервационном исследовании удалось выявить позитивную взаимосвязь между концентрацией дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и началом пробуждения у женщин (Kische H. et al., 2016).

Другие сведения о соотношениях между уровнями стероидных гормонов и проблемами с засыпанием во время менопаузы показали взаимосвязь между ФСГ, колебаниями уровня эстрадиола, соотношением эстрадиола к свободному тестостерону и низким качеством сна на протяжении всего менопаузального перехода и постменопаузы (Sowers M.R. et al., 2008; Silvestri R. et al., 2019).

Процесс старения сопряжен с изменением в системе регуляции цикла «сон-бодрствование» и со снижением концентрации мелатонина. В постменопаузе удлинение циркадных фаз может приводить к трудностям засыпания, прерывистому сну, либо ранним пробуждениям (Bellipanni G. et al., 2001; Walters J.F. et al., 2005). Так, Toffol E. и соавт. (2014) показали, что в постменопаузу ночная концентрация мелатонина ниже, чем в перименопаузе (Toffol E. et al., 2014).

Исследования, проводимые на животных, также подтверждают теорию, что изменения в секреции репродуктивных гормонов могут влиять и на циркадные ритмы (Mong J.A., Cusmano D.M., 2016). Циркадные процессы имеют важное

значение как для регуляции цикла «сон-бодрствование», так и для поддержания стабильного аффективного состояния. Согласно ряду данных, ритмы сна-бодрствования коррелируют с тревогой и симптомами депрессии у женщин в менопаузе (Parry V.L. et al., 2008; Toffol E. et al. 2014). Взаимосвязь между резким снижением эстрадиола на фоне постепенного снижения мелатонина в перименопаузе – играют свою роль в развитии бессонницы (Carranza-Lira S., Garcia Lopez F., 2000).

Некоторые авторы полагают, что именно взаимодействие между уровнями мелатонина и гонадных стероидов, т.е. влияние гормонов на секрецию мелатонина имеет большее значение для формирования расстройств сна в этом периоде, чем собственно изменение секреции мелатонина шишковидным телом (Cagnacci A., 2017). Сам мелатонин может действовать и опосредованно, улучшая сон с помощью периферической вазодилатации и терморегуляторного влияния. Эти эффекты ослабевают по мере снижения секреции в постменопаузе, что может усугубить инсомнию (Ahmady F. et al., 2022).

Помимо нейроэндокринных и хронобиологических патогенетических факторов риска развития бессонницы на этапе менопаузального перехода и ранней постменопаузы, можно отметить и субъективное ощущение нездоровья, расстройства настроения, боли в спине, заболевания опорно-двигательного аппарата, остеоартрит (Bruyneel M., 2015), а также социально-экономические, психосоциальные и другие факторы (Gold E.V. et al., 2000).

Основной предиктор бессонницы во время менопаузы – пременопаузальные паттерны сна: наличие бессонницы в анамнезе связано с большим риском развития расстройств сна при наступлении менопаузы (Le Blanc M. et al., 2009; Freeman E.W. et al., 2015). Как и в целом в популяции, бессонница в перименопаузальном периоде ассоциирована с многочисленными неблагоприятными эффектами, такими как плохое качество жизни, низкая продуктивность в работе, частое обращение за медицинской помощью (Yazdi Z. et al. 2013).

Нарушения сна, связанные с менопаузой, включают в себя трудности с засыпанием и поддержанием сна, повышение частоты ночных пробуждений,

низкое качество сна и отсутствие чувства восстановления (Kravitz H.M. et al., 2008; Woods N.F., Mitchell E.S., 2010; Lampio L. et al. 2014). Качество сна ухудшается у женщин в постменопаузе, с учетом увеличения его латентности, то есть времени, необходимого на засыпание, и времени ночного бодрствования (Kalleinen N. et al., 2008; Silvestri R. et al., 2019). Бессонница – наиболее распространенное нарушение сна в течение менопаузы по сравнению с обструктивным апноэ во сне (16–20%) и синдромом беспокойных ног (20–24%) (Wesstrom J. et al., 2008; Joffe H. et al., 2010; Kravitz H.M., 2011; Guidozzi F., 2013; Galvan T. et al., 2017; Zolfaghari S. et al., 2019).

Другие нарушения сна, в частности, обструктивное апноэ, усиливаются в постменопаузальном периоде, причем распространенность легкой и средней степени составляет 45,2%, а тяжелой – 10,1%. Распространенность и выраженность синдрома беспокойных ног возрастает после наступления менопаузы (Pines A., 2016; Silvestri R. et al., 2019).

В целом ряде публикаций утверждается о развитии бессонницы не только на фоне других нарушений сна, но и вместе с тревожностью, депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, что по-видимому, свидетельствует о ее преимущественно симптоматической природе у женщин в пери- и постменопаузе (Brown J.P. et al., 2009; Gallicchio L., Flaws J.A., 2009; Cray L.A. et al. 2012; Javaheri S., Redline S., 2017).

Многие авторы в качестве основной причины бессонницы у женщин в периоде менопаузального перехода упоминают «приливы», которые наблюдаются у 80% в менопаузе (Avis N.E., 2015; Pinkerton J.V. et al., 2016; Bonanni E. et al., 2019). Наличие «приливов» считается непосредственно связанным с неудовлетворительным субъективным качеством сна, предполагается наличие связи между «приливами» и ночными пробуждениями (Ohayon M.M., 2006). Данные исследований демонстрируют, что у 29% женщин с нейровегетативными расстройствами в перименопаузальном периоде были выявлены нарушения сна (Campbell S.S., Murphy P.J., 2007). Более позднее исследование указывает на бóльшую распространенность – до 80% (De Zambotti M. et al., 2014).

Как правило, усиление «приливов» характерно для начала засыпания и пробуждения, но чаще наблюдается именно при пробуждении; количество таких «приливов» ночью положительно коррелирует с ухудшением показателей нарушений сна (Bianchi M.T. et al., 2016; Tandon V.R. et al., 2022). Кроме того, взаимосвязь между этими симптомами можно установить и с помощью данных, свидетельствующих об эффективности ГЗТ, применяемой для лечения ВМС (Polo-Kantola P., 2011).

При том, что сведений о первичных нарушениях сна у женщин в перименопаузальном периоде получено достаточно, общепринятым объяснением взаимосвязи между симптомами менопаузы, аффективными нарушениями и инсомнией остается теория «домино», согласно которой сон нарушается ввиду возникновения «приливов» или других симптомов, связанных с менопаузой (Thurston R.C. et al., 2008). В результате развивается инсомния, которая впоследствии приводит к формированию депрессивных расстройств (Eichling P.S., Sahni J., 2005). Тем не менее, вопрос о взаимовлиянии вазомоторных, аффективных и диссомнических явлений у женщин в пери- и постменопаузе остается неразрешенным, поскольку в большинстве научных публикаций перименопаузальные и постменопаузальные нарушения сна изучаются независимо от клинически диагностированных аффективных расстройств.

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

аффективных нарушений у женщин с менопаузальным синдромом с учетом как характера депрессивных и нейроэндокринных нарушений, так и стадии менопаузы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ, а также ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина» ДЗМ и ПНД №7 – филиала ПКБ №4 им. П.Б. Ганнушкина в период с 2021 по 2023 гг. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №33/1 от 29 марта 2021 г.).

Для адекватного решения задач исследования работа выполнялась в виде двух отдельных разделов, в каждом из которых применялись свои методики набора материала, а также был предусмотрен собственный дизайн и методы исследования, соответствующие поставленным задачам. В связи с вышеуказанным, дальнейшее изложение материала приводится по каждому из разделов работы отдельно.

Критерии включения:

1. Возраст 40–60 лет.
2. Наличие нарушений менструального цикла или симптомокомплекса менопаузального перехода/постменопаузы.
3. Информированное согласие на участие в исследовании (II раздел исследования).

4. Наличие текущего эпизода диагностированного аффективного либо тревожного расстройства в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10:

F31. Биполярное аффективное расстройство (БАР);

F32. Депрессивный эпизод (ДЭ);

F33. Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР);

F41.2. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (СТДР).

Критериями исключения являлись:

1. Органические заболевания ЦНС.
2. Декомпенсированные эндокринные заболевания.
3. Тяжелые формы соматических заболеваний.
4. Гормонозаместительная терапия на момент исследования.

**I раздел исследования – определение частоты встречаемости
аффективных расстройств у пациенток амбулаторного звена
психиатрической помощи**

На данном этапе исследования была проведена оценка распространенности и воспроизведена клиническая картина аффективных расстройств у женщин в возрасте 40–60 лет, находящихся на консультативно-лечебном либо диспансерном наблюдении в психоневрологическом диспансере (ПНД) №7 – филиале ПКБ№4 им. П.Б. Ганнушкина.

Данный раздел исследования включал одномоментный сплошной ретроспективный анализ амбулаторных карт пациенток, находящихся на диспансерном наблюдении, либо получающих консультативно-лечебную помощь на 5 территориальных участках, обслуживаемых ПНД №7 г. Москвы в 2023 г. Исследуемые участки включали районы: Останкинский, Алексеевский, Марьино, Роща, Бутырский. Общая численность населения изучаемой территории составляла 283 237 человек. В 2023 г. на участках числилось 715 пациентов, среди них – 364 женщины. Число женщин исследуемой возрастной группы – 121. Для исследования распространенности аффективных нарушений было отобрано 85 амбулаторных карт пациенток возрастом от 40 до 60 лет, соответствующих вышеупомянутым критериям включения. Средний возраст – $52,91 \pm 6,89$ лет.

В ходе изучения частоты встречаемости аффективных расстройств у пациенток, получающих амбулаторную психиатрическую помощь, фиксировались следующие данные: номер амбулаторной карты, наследственная отягощенность психическими заболеваниями, длительность заболевания, сопутствующая эндокринная и гинекологическая патология, клиничко-психопатологическая

структура текущего аффективного эпизода, сопутствующие нейровегетативные и эндокринно-метаболические нарушения. Для статистической обработки результатов применялась компьютерная программа Microsoft Excel 2010 с вычислением относительных величин в процентах, средних значений, стандартного отклонения от среднего.

Дизайн I раздела исследования – поперечное (prevalence study).

II раздел исследования – основная (клинико-психопатологическая и эндокринологическая) часть

2.1 Характеристика исследуемой выборки

Первоначально на участие в исследовании выразили согласие 108 человек, отобранных в соответствии с критериями включения и проходящих стационарное лечение в Московском НИИ психиатрии – филиале ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и ПКБ№4 им. П.Б. Ганнушкина.

В дальнейшем из указанной выборки выбыло 18 человек: 6 из них на момент обследования принимали ГЗТ, 12 отказались заполнять опросники в ходе исследования, в результате чего выборка составила **90 пациенток** (рисунок 2.1). В оставшейся выборке были оценены социально-демографические и анамнестические показатели.

Средний возраст пациенток – $52,57 \pm 0,85$ лет. Среди них работают 42 (46,7%) женщины, не работают – 31 (34,4%), пенсионерок – 17 (18,9 %). 14 пациенток (15,6%) являются инвалидами по психическому заболеванию. По полученному образованию пациентки распределены следующим образом: среднее неоконченное образование – 4 (4,4 %), среднее – 7 (7,8%), среднее специальное – 31 (34,4%), высшее – 48 (53,3%) женщин. Среди исследуемых пациенток 43 (47,8%) состояли в зарегистрированном браке, 16 (17,8%) находились в гражданском браке, 8 (8,9%) пациенток были незамужними, 18 (20%) – в разводе, 5 (5,6%) являлись вдовами.

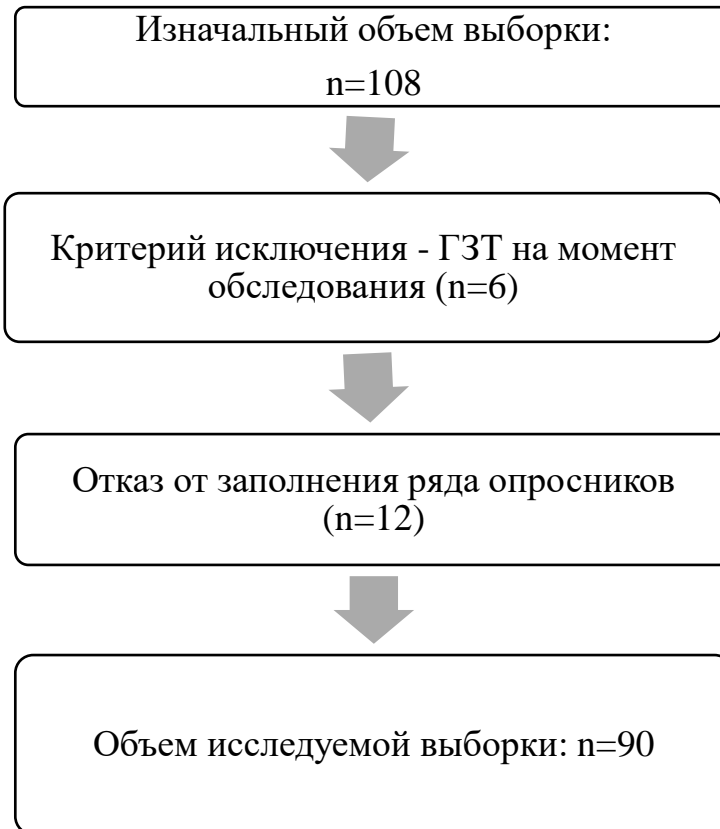


Рисунок 2.1 – Формирование выборки для исследования

Отягощенность психическими заболеваниями встречалась в 40 случаях (44,4%), при этом у 29 пациенток (32,2%) психическими расстройствами страдали ближайшие родственники. У 29 участниц исследования (32,2%) наследственность была отягощена эндокринной патологией, преимущественно дисфункцией щитовидной железы и сахарным диабетом (СД). 20 пациенток (22,2%) сообщали об эндокринных нарушениях среди ближайших родственников.

Среди пациенток данной выборки нозологические формы были представлены следующим образом:

- РДР – 42,2% (n=38);
- ДЭ – 11,1% (n=10);
- СТДР – 25,6% (n=23);
- БАР – 21,1% (n=19).

63 пациентки (70%) ранее принимали антидепрессанты, из них 47 (52,2%) – более полугода. У 54 женщин (60%) отмечались различные побочные эффекты при

приеме антидепрессантов. У 17 пациенток (18,9%) регистрировался гипоманиакальный/маниакальный эпизод, в 24 случаях (26,7%) формировалась резистентность к терапии, в 21 случае (23,3%) – раздражительность и аффективная лабильность, в то время как прочие побочные эффекты (такие как седация, апатия, индуцируемая преимущественно приемом СИОЗС) – у 25 женщин (27,8%). Также стоит отметить, что 36 пациенток (40%) ранее принимали нормотимики, причем 12 из них (13,3%) – длительное время. На момент исследования пациентки получали терапию антидепрессантами различных классов, чаще СИОЗС (сертралин, флувоксамин, эсциталопрам) и СИОЗСН (венлафаксин) в среднетерапевтических дозах. Кроме того, 34% пациенток дополнительно получали антипсихотики второго поколения (кветиапин, арипипразол, карипразин) в малых дозировках; жалоб на нейроэндокринные побочные эффекты выявлено не было.

Суицидальные попытки в анамнезе регистрировались в 16 случаях (17,8%), причем в 5 из них (5,6%) – неоднократные. У 24 пациенток (26,7%) развилось затяжное либо континуальное течение аффективного расстройства. Более чем у половины обследованных женщин течение аффективного расстройства было связано с менструальным циклом ($n=50$, 55,6%). При этом связь изменений характера течения аффективного эпизода с наступлением перименопаузы отмечали 70 пациенток (77,8%):

- 37,8% - депрессивные эпизоды стали развиваться чаще ($n=34$);
- 22,2% – эпизоды стали длительнее ($n=20$);
- 16,7% – ремиссия стала короче ($n=15$);
- 18,9% – депрессия приобрела затяжной характер ($n=17$);
- 5,6% – впервые развились эпизоды гипомании/мании ($n=5$);
- 32,2% – усложнилась структура депрессии ($n=29$);
- 14,4% – депрессивный эпизод был зарегистрирован впервые именно в перименопаузе ($n=13$).

Средний возраст начала заболевания в исследуемой выборке составил $37,78 \pm 12,27$ лет, при этом первый диагноз был установлен в $41,71 \pm 10,70$ лет, а текущий диагноз – в $47,12 \pm 9,63$ лет.

В качестве факторов риска у 37 обследованных (42,2%) определялось курение в анамнезе, у 13 (14,4%) – злоупотребление алкоголем, у 3 (3,3%) – употребление других психоактивных веществ (ПАВ). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в выборке диагностировались в 16 случаях (17,8%), СД – в 4 (4,4%), дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) – в 10 (11,1%), ожирение – в 18 (20%), заболевания желудочно-кишечного тракта – в 30 (33,3%), головные боли напряжения либо мигрени – в 14 случаях (15,6%).

У 24 пациенток исследуемой выборки (26,7%) была диагностирована гинекологическая патология, у 16 (17,8%) – ранняя менопауза, у 6 (6,7%) – раннее либо позднее половое созревание. У большинства пациенток (n=78, 86,7%) в анамнезе была беременность, причем в 27 случаях (30%) у пациенток отмечались перинатальные аффективные эпизоды. Синдром предменструального напряжения отмечался почти у половины (48,9%) пациенток. 46 обследованных (51,1%) в течение жизни принимали комбинированные оральные контрацептивы (КОК), 28 (31,1%) – негормональные препараты, влияющие на репродуктивный цикл.

Пациентки, находящиеся в перименопаузальном периоде, составляли 45,6% выборки (n=41), в то время как стадии ранней постменопаузы достигло 54,4% обследованных (n=49). Именно стадия менопаузы является группирующим признаком в данном исследовании, о чем будет сказано далее.

2.2 Дизайн исследования

Дизайн основного раздела исследования – одномоментное поперечное наблюдательное. Основной сферой применения данного вида исследования считается оценка распространенности заболеваний в популяции, в том числе определенной симптоматики среди женщин в пери- и постменопаузальном периоде, что в дальнейшем позволит сравнить клиническую картину и анамнестические данные у пациенток на разных стадиях менопаузы. Дизайн исследования позволяет изучить не только клинико-психопатологические особенности протекания аффективных расстройств у женщин в пери- и раннем

постменопаузальном периоде, но и ряд биохимических и гормональных показателей, а также соматические проявления менопаузального симптомокомплекса.

На этапе анализа полученных данных пациентки были разделены на две группы, в зависимости от стадии менопаузы. Так, в первую группу вошли пациентки, у которых наблюдались клинически верифицированные признаки менопаузального перехода (перименопаузы), во вторую группу – женщины, у которых менопауза наступила от 1 до 8 лет назад (ранняя постменопауза). Далее производилась оценка и сравнение основных анамнестических, соматических, гинекологических, психических, антропометрических и лабораторных данных между пациентками двух групп.

Средний возраст в 1 группе составил $48,49 \pm 5,69$ лет, во 2-й – $55,98 \pm 6,05$ лет при $p=0,001$. Социально-демографические характеристики обеих групп и их распределение по нозологиям представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Социально-демографические показатели и клинические диагнозы в обеих группах

Показатели	Группа 1		Группа 2		p
	n	%	n	%	
Социальный статус					
Работает	30	73,2	12	24,5	0,001
Не работает	9	22,0	22	44,9	0,023
Пенсионер	2	4,9	15	30,6	0,002
Инвалидность	6	14,6	8	16,3	0,825
Образование					
Среднее незаконченное образование	2	4,9	2	4,1	0,855
Среднее	4	9,8	3	6,1	0,522

Продолжение таблицы 2.1

Показатели	Группа 1		Группа 2		p
	n	%	n	%	
Образование					
Среднее специальное	13	31,7	18	36,7	0,617
Высшее	22	53,7	26	53,1	0,955
Семейное положение					
Замужем	18	43,9	25	51,0	0,450
Гражданский брак	6	14,6	10	20,4	0,510
Не замужем	4	9,8	4	8,2	0,791
Разведена	10	24,4	8	16,3	0,341
Вдова	3	7,3	2	4,1	0,505
Клинический диагноз					
ДЭ	7	17,1	3	6,1	0,1
РДР	18	43,9	20	40,8	0,09
СТДР	10	24,4	13	26,5	0,056
БАР	6	14,6	13	26,5	0,168

Группы были сопоставимы по большинству социо-демографических показателей, таких как уровень образования, семейное положение, а также по нозологическим категориям. Различия в возрасте и, соответственно, социальном статусе могут быть объяснены тем, что что пери- и постменопаузальный периоды, как правило, затрагивают разные возрастные этапы (Smith D.J. et al., 2008; Harlow S.D. et al., 2012).

2.3 Методы исследования и их обоснование

Для оценки структуры и степени выраженности аффективных расстройств у женщин перименопаузального и раннего постменопаузального периода использовались следующие методы:

- клинико-анамнестический;
- клинико-психопатологический;
- клинико-эндокринологический;
- психометрические и другие диагностические шкалы;
- антропометрический;
- биохимический;
- статистический.

Перед началом психофармакотерапии каждая пациентка была однократно обследована в рамках указанных методов; клинический диагноз был верифицирован в соответствии с критериями МКБ-10. Данные, полученные при обследовании пациенток и анализе медицинской документации были внесены в карту обследования больного, содержащую анамнестические, социально-демографические, клинико-эндокринные, антропометрические, психовегетативные и биохимические параметры.

Клинико-анамнестический метод заключается в детальном сборе анамнеза заболевания и жизни, гинекологического анамнеза, как в клинической беседе с пациентками, так и посредством изучения медицинской документации, результатов консультаций специалистов, лабораторных и инструментальных исследований. Отдельно оценивались факторы риска, такие как сопутствующие соматические и эндокринные заболевания, влияние фаз менструального цикла, беременности и родов на начало, длительность, клиническую картину и особенности течения депрессивного эпизода у пациенток.

Клинико-психопатологический метод применялся с целью оценки психического статуса на момент обследования, выявления особенностей клинической структуры текущего депрессивного эпизода. Так, при помощи

данного метода определялся тип депрессии (меланхолическая, атипичная, апато-адинамическая, тревожная), наличие расстройств психотического уровня, других психических нарушений на фоне депрессии – obsessions, панических атак, изолированных и социальных фобий, сенестопатий, ипохондрических идей, расстройств пищевого поведения и других симптомов. С целью определения степени выраженности отдельных, наиболее важных, симптомов применялась порядковая визуально-аналоговая шкала с оценкой от 0 (отсутствие симптома) до 4 (сильно выраженный симптом):

- 1) тревога;
- 2) апатия, уменьшение количества энергии;
- 3) ангедония – отсутствие радости, интереса к окружающему;
- 4) психосенсорные расстройства – ощущение, что окружающий мир потерял краски, время остановилось;
- 5) психическая анестезия – эмоции стали слабее, потеря чувств к окружающим людям;
- 6) соматические симптомы атипичной депрессии – повышение аппетита, сонливость в течение дня;
- 7) неприятные ощущения в теле, боли, жар, потливость;
- 8) ипохондрические идеи.

Клинико-эндокринологический метод

В рамках этого метода производился опрос и соматический осмотр пациенток, оценивались следующие характерные признаки:

- 1) особенности телосложения, тип питания, изменения массы тела в течение жизни;
- 2) наличие отеков, целостность, цвет, тургор кожных покровов, зуд, выраженность подкожной жировой клетчатки;
- 3) жалобы на избыточный либо недостаточный вес, жажду, чувство голода либо отсутствие аппетита, сердцебиение; парестезии, зябкость;

- 4) нарушение менструального цикла, аменорея, боли в области молочных желез, атрофия гениталий, повышение либо угнетение либидо, приливы, потливость, непереносимость высокой температуры;
- 5) особенности терморегуляции, наличие тремора, экзофтальм;
- 6) гемодинамические показатели: пульс на лучевой артерии и артериальное давление. Норма для пульса определялась в диапазоне 60–90 уд/мин, АД – до 139/89 мм рт. ст.

Диагностические шкалы позволяют более наглядно отобразить и систематизировать результаты вышеуказанных методов исследования. Для оценки текущего психического состояния и выявления расстройств сна применялись **психометрические шкалы**, а для диагностики менопаузального симптомокомплекса – специализированные опросники. Все методики представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Диагностические шкалы. В качестве субъективных методик указаны самоопросники, а объективных – опросники, заполняемые исследователем в ходе клинического интервьюирования пациента

Субъективные	Объективные
Оценка аффективных нарушений	
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D)
Опросник гипомании (HCL-32)	Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A)
	Индекс биполярности (ИБ)

Продолжение таблицы 2.2

Оценка качества сна	
Индекс выраженности бессонницы (ISI) Питтсбургский опросник на определение качества сна (PSQI)	Не применялись
Оценка выраженности менопаузального симптомокомплекса	
Шкала С. Н. Хейфеца для оценки тяжести климактерического синдрома	Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана-Уваровой

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) была разработана в 1983 году А. S. Zigmond и R. P. Snaith. Опросник содержит две субшкалы, предназначенные для оценки степени выраженности депрессии и тревоги. Каждая субшкала включает по 7 вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Результаты каждой субшкалы подсчитываются по отдельности:

- 0–7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии;
- 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия;
- 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Данная шкала применяется в стационарных условиях у пациентов с соматическими расстройствами (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983).

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D) широко применяется как с целью оценки эффективности терапии депрессии, так и в качестве объективного инструмента скрининга депрессивной симптоматики и степени ее выраженности у пациентов (Hamilton M.A., 1960; Faravelli C. et al., 1986). Шкала содержит 21 пункт, однако для количественной

оценки используются только первые 17. Вопросы шкалы требуют применения структурированного диагностического интервью (Williams J.B., 1988).

Интерпретация результатов:

- 0–7 — норма;
- 8–13 — лёгкое депрессивное расстройство;
- 14–18 — депрессивное расстройство средней степени тяжести;
- 19–22 — депрессивное расстройство тяжелой степени;
- более 23 — депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени.

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale – НАМ-А) – клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожных расстройств пациента. Состоит из 14 вопросов и позволяет оценить проявления тревоги:

- 1) эмоциональные расстройства;
- 2) инсомния;
- 3) когнитивные нарушения;
- 4) соматические мышечные симптомы;
- 5) сердечно-сосудистые симптомы,
- 6) респираторные симптомы;
- 7) гастроинтестинальные симптомы;
- 8) мочеполовые симптомы;
- 9) вегетативные симптомы;
- 10) поведение при осмотре.

Результат в 17 баллов и менее свидетельствуют об отсутствии тревоги, 18–24 балла – о средней выраженности тревожного расстройства, 25 баллов и выше – о тяжелой тревоге (Hamilton M.A., 1959).

Опросник гипомании (Hypomania Checklist-32 - HCL-32) является одним из наиболее распространенных психометрических инструментов выявления гипоманиакальных эпизодов в анамнезе (Angst J. et al., 2005). HCL-32 – самоопросник, состоящий из трех разделов. Первый раздел включает в себя вопросы, касающиеся текущего самочувствия. Второй, основной, раздел содержит

32 вопроса, связанных с периодом «подъема» и требующих ответа «да» или «нет». Именно эта часть оценивается баллами, пороговым считается значение в 14 баллов (Мосолов С.Н. и соавт., 2015). Третья часть состоит из вопросов о влиянии гипоманиакального эпизода на различные сферы жизни, длительности такого периода, возникновении его на протяжении последних 12 месяцев.

Индекс биполярности – шкала, которая была разработана в качестве инструмента диагностики БАР (Sachs G.S., 2004). Методика также позволяет дифференцировать БАР с униполярной депрессией. Данная шкала включает в себя 5 разделов (описание текущего эпизода, возраст начала заболевания, вариант его течения, ответ на терапию, наследственность), каждый из которых оценивается в баллах. Максимальное количество баллов по шкале – 100. Авторы методики предлагают рассматривать в качестве точки разделения результат ≥ 50 баллов (Aiken C. B. et al., 2015). В то же время, в исследовании С.Н. Мосолова и соавт. (2014) в качестве оптимальной точки разделения было определено значение в 22 балла (Мосолов С.Н. и соавт., 2014).

Индекс выраженности бессонницы (Insomnia Severity Index – ISI) – опросник, предназначенный для самостоятельного заполнения пациентами и позволяющий оценить выраженность ночных и дневных проявлений бессонницы: трудности с засыпанием и поддержанием сна, удовлетворенность качеством сна, самочувствие в течение дня, уровень стресса и беспокойности снижением качества сна. Состоит из семи вопросов. Результат оценивается в баллах:

- 0–7 баллов – норма;
- 8–14 баллов – легкие нарушения сна;
- 15–21 баллов – умеренные нарушения сна;
- 22–28 баллов – выраженные нарушения сна (Charles M.M., Genevieve B. et al., 2011).

Более детализированный **Питтсбургский опросник на определение качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI)** применяется для изучения как субъективной оценки сна пациентами, так и для определения ряда других

показателей (компонентов), каждый из которых, в зависимости от степени выраженности, оценивается от 0 до 3:

1) Компонент 1 – субъективное качество сна. Данный показатель отображает, как пациент оценивает свой сон.

2) Компонент 2 – латентность сна. Демонстрирует, сколько времени в среднем требуется для засыпания.

3) Компонент 3 – продолжительность сна.

4) Компонент 4 – эффективность сна. Определяется как соотношение продолжительности сна, и общего времени, проведенного в постели. Вычисляется в процентах, после чего переводится в баллы. Чем выше показатель в баллах, тем ниже эффективность сна.

5) Компонент 5 – нарушения сна. Данный показатель оценивает диссомнические и парасомнические явления.

6) Компонент 6 – использование препаратов для сна. Отображает частоту применения фармакотерапии с целью засыпания.

7) Компонент 7 – нарушение дневного функционирования. Показывает, насколько расстройства сна нарушают повседневную деятельность.

Опросник содержит 19 основных вопросов, на которые пациент должен ответить самостоятельно, и 5 дополнительных, предназначенных для партнера/соседа по комнате (при наличии такового). Оцениваются только те вопросы, на которые ответил сам пациент. Суммарный балл формируется путем сложения всех компонентов данной шкалы и отражает общий показатель нарушений сна (от 0 до 21 балла) (Buysse D. J. et al., 1989).

Шкала С. Н. Хейфеца для оценки тяжести климактерического синдрома состоит из 18 вопросов и используется в качестве инструмента для мониторинга состояния женщины в пременопаузальный и последующие периоды. Позволяет оценить соматические и нейровегетативные симптомы (Хейфец С.Н., 1983). Результаты интерпретируются следующим образом:

- до 10 баллов – норма;
- 11–20 баллов – легкая форма климактерического синдрома;

- 21–35 баллов – среднетяжелая форма;
- 36 баллов и более – тяжелый климактерический синдром.

Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана-Уваровой применяется с целью оценки тяжести симптомов менопаузы и выраженности отдельных ее проявлений: нейровегетативных, эндокринно-метаболических, психических. Каждому из указанных симптомокомплексов соответствует отдельная субшкала. Субшкала нейровегетативных нарушений содержит 20 симптомов, эндокринно-метаболических и психических – по 7 симптомов. Каждый симптом, в зависимости от степени выраженности оценивается от 0 до 3 баллов.

Значение нейровегетативного симптомокомплекса определяется в зависимости от показателей шкалы:

- 0–10 баллов – отсутствие клинических проявлений;
- 10–20 баллов – легкая степень выраженности;
- 21–30 баллов – средняя степень;
- свыше 30 баллов – тяжелая степень выраженности симптомокомплекса.

Субшкалы эндокринно-метаболических и психических симптомов оцениваются иначе:

- 1–7 баллов – легкая степень;
- 8–14 баллов – средняя степень;
- свыше 14 баллов – тяжелая степень выраженности симптомокомплекса.

Общий показатель выраженности клинических проявлений менопаузы, или собственно ММИ, определяется как сумма баллов трех субшкал:

- менее 12 баллов – норма;
- 12–34 балла – слабая степень;
- 35–58 баллов – умеренная степень;
- свыше 58 – тяжелая степень выраженности менопаузальных симптомов (Сметник В.П., Кулаков В.И., 2001).

Антропометрический метод включал в себя определение роста в см, массы тела (МТ) в кг, ИМТ, окружности талии (ОТ) в см. Индекс массы тела рассчитывается как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (m^2) и измеряется в $кг/м^2$.

Интерпретация показателей ИМТ согласно критериям ВОЗ представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Классификация значений ИМТ (ВОЗ)

ИМТ (Индекс массы тела, $кг/м^2$)	Значение показателя (ВОЗ)
Менее 16,5	Крайний недостаток веса
16,5–18,5	Недостаток в весе
18,5–25	Нормальный вес тела
25–30	Избыточная масса тела
30–35	Ожирение I степени
35–40	Ожирение II степени
Более 40	Ожирение III степени

Средний рост в изучаемой выборке составил $165,19 \pm 5,35$ см, МТ – $70,68 \pm 13,21$ кг. Средняя величина ИМТ – $25,97 \pm 5,15$ $кг/м^2$. ОТ в среднем по выборке составила $86,48 \pm 13,51$ см. Критерием абдоминального ожирения у женщин считается $ОТ=80$ см и выше.

Биохимический метод. Исследовались концентрации глюкозы и общего холестерина в крови, определялся уровень половых гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), эстрадиола, прогестерона, тестостерона. Содержание холестерина и глюкозы определяли на биохимическом анализаторе Eos-bravo (Италия). Определение уровней содержания гормонов в сыворотке крови проводилось в клинической лаборатории Московского НИИ психиатрии иммуноферментным методом. Для этого использовался набор восьмилуночных стрипов с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок моноклональными антителами производства

«АлкорБио» и фотометр вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия). Исключение составили 11 пациенток, которые изначально предоставили результаты исследований на определение уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, произведенных в других медицинских организациях. Все исследуемые показатели, единицы измерения и нормативные значения представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Нормативные значения изучаемых биохимических показателей крови

Показатель	Норма	Единица измерения
Глюкоза	3,3–6,1	ммоль/л
Холестерин общий	до 6,2	ммоль/л
ФСГ	фолликулярная фаза – 3–20; овуляция – 9–26; лютеиновая фаза – 1–12; постменопауза – 18–153	мМЕ/мл
ЛГ	фолликулярная фаза – 1–8,7; овуляция – 13–72; лютеиновая фаза – 0,9–14,4; постменопауза – 18,6–72	МЕ/л
Эстрадиол	фолликулярная фаза – 28–173; лютеиновая фаза – 33–250; постменопауза – 18–64	пг/мл

Продолжение таблицы 2.4

Показатель	Норма	Единица измерения
Прогестерон	фолликулярная фаза – 0,2–6; овуляция – 0,2–4; лютеиновая фаза – 8–89; постменопауза – 0–5	нмоль/л
Тестостерон	0,5–4	нмоль/л

Статистический метод. Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 23. Вычислялись средние величины, стандартное отклонение от среднего, относительные величины в процентах. Для сравнения параметров не связанных групп с неправильным распределением применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 . Критерием статистическом значимости считалось значение $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена; для определения влияния клинических, эндокринно-метаболических и нейроэндокринных факторов на выраженность тревоги и депрессии и отдельные психопатологические симптомы дополнительно использовались методы линейной и бинарной логистической регрессии.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

3.1 Результаты исследования частоты встречаемости аффективных нарушений среди пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи

Частота встречаемости аффективных расстройств на фоне инволюционных изменений репродуктивной системы у пациенток амбулаторного звена оценивалась как отношение числа женщин с диагностированными расстройствами настроения (в соответствии с критериями включения, $n=85$) к общему числу женщин, наблюдающихся в ПНД №7 в 2023 году в возрасте от 40 до 60 лет ($n=121$). Таким образом, данный показатель составил 70,3%, что свидетельствует о высокой распространенности аффективных нарушений среди пациенток, обратившихся за амбулаторной помощью. Полученные нами данные соответствовали средним эпидемиологическим значениям, приведенным в литературе – 45–68% (Maki P. M., et al., 2019). Остальные 29,7% ($n=36$), наблюдавшихся с органическими и личностными расстройствами, шизофренией и шизоаффективным расстройством, не были включены в исследование.

Результаты оценки распространенности различных нозологических категорий в исследованной выборке ($n=85$) представлены на рисунке 3.1. Согласно полученным данным, у пациенток ПНД наиболее часто диагностировались эпизоды униполярной депрессии, как первичные (F32), так и повторные в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F33). Частота их встречаемости составляла 31,8% ($n=27$). СТДР наблюдалось у 29,4% пациенток амбулаторного звена ($n=25$). Реже всего диагностировалось БАР (F31) – всего 7,0 % случаев ($n=6$).

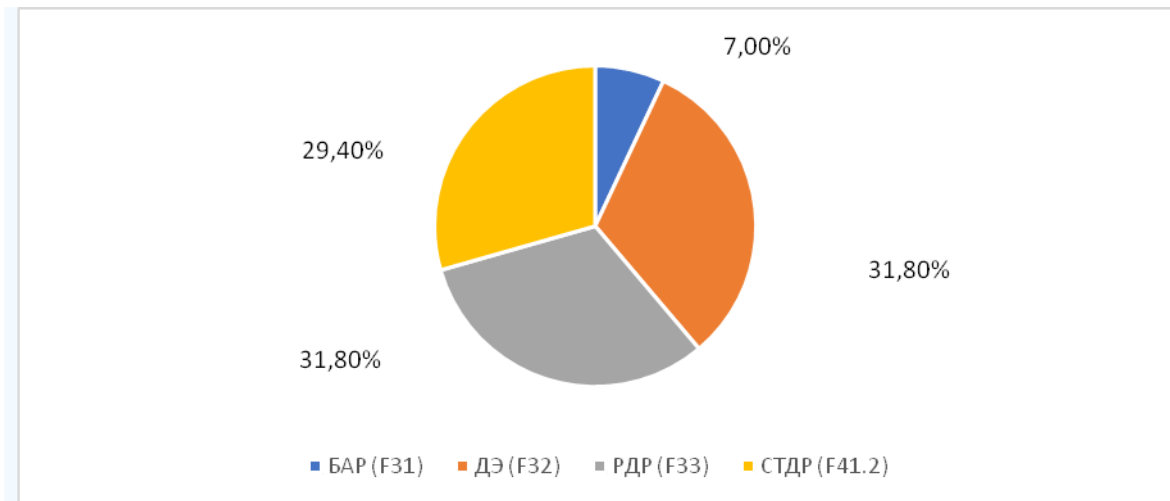


Рисунок 3.1 – Распространенность аффективных нарушений на фоне инволюционных репродуктивных изменений у женщин, находящихся в группах консультативно-лечебной помощи и диспансерного наблюдения (n=85)

Согласно результатам ретроспективного анализа амбулаторных карт пациенток, наблюдавшихся в ПНД №7, наследственная отягощенность психическими заболеваниями отмечалась у 38 женщин (44,7%). Средняя продолжительность заболевания составила $6,33 \pm 2,62$ лет, длительность текущего эпизода – $2,12 \pm 0,12$ лет, что соответствовало затяжному характеру течения расстройства несмотря на то, что у значительной части пациенток (31,8%) аффективный эпизод был зарегистрирован впервые. Сопутствующая эндокринная патология выявлялась у 19 (22,4%) пациенток, в том числе, СД 1 и 2 типа – у 9 (10,6%) пациенток, заболевания ЩЖ – у 11 (12,9%), ожирение – у 15 (17,7%). В 29 (34,1%) случаях регистрировались сопутствующие гинекологические заболевания: эндометриоз (n=12, 14,1%), эрозия шейки матки (n=4; 4,7%), воспалительные заболевания органов малого таза (n=6; 7,1%), миома матки (n=5; 5,9%), кистозные новообразования в яичниках (n=2; 2,35%).

Косвенным подтверждением тяжести течения заболевания можно считать вид наблюдения. Так, под диспансерным наблюдением находились пациентки с тяжелыми, затяжными, хроническими психическими расстройствами, часто госпитализировавшиеся в психиатрический стационар. В исследуемой выборке нами было выявлено 4 пациентки, находящиеся в группе диспансерного

наблюдения (4,7%), остальные получали консультативную помощь (95,3%), причем у всех пациенток, состоявших под диспансерным наблюдением, было диагностировано БАР, континуальный тип течения. Несмотря на высокую среднюю продолжительность течения текущего эпизода, пациентки амбулаторного звена, состоявшие в группе консультативно-лечебной помощи, как правило, сохраняли трудоспособность и возможность обслуживать себя в быту и не требовали динамического наблюдения.

Клинико-психопатологическая структура аффективных нарушений по результатам анализа амбулаторных карт представлена на рисунке 3.2.

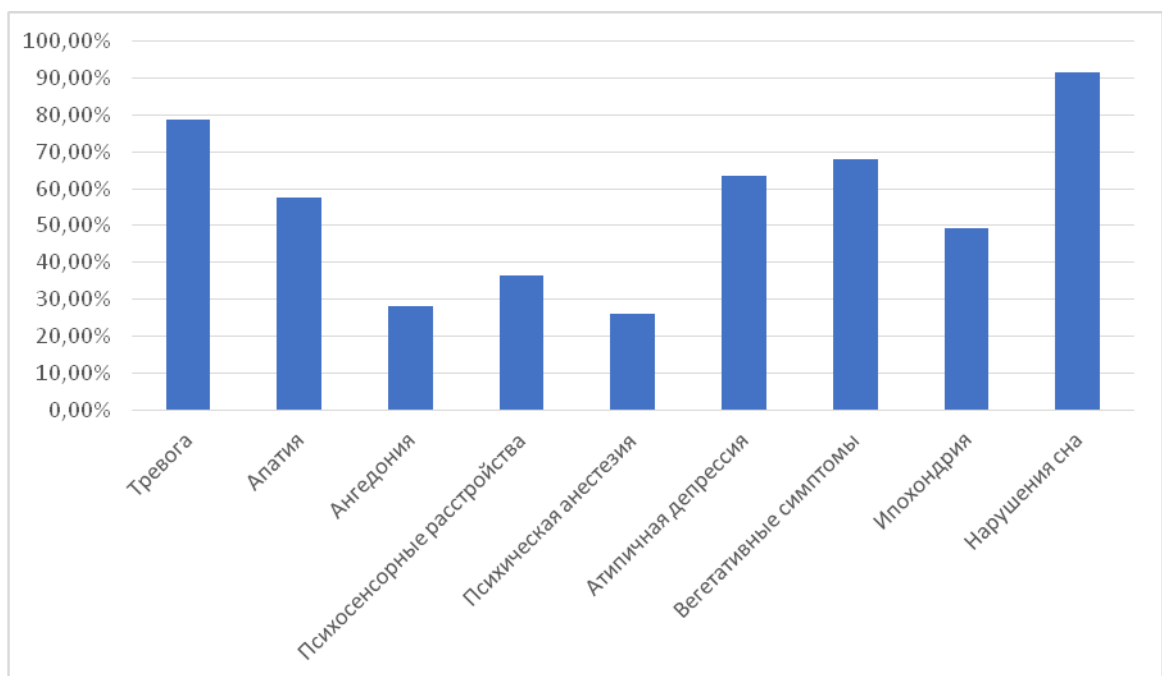


Рисунок 3.2 – Клинико-психопатологическая структура аффективных расстройств у женщин в возрасте от 40 до 60 лет. Результаты анализа клинической картины у пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи

У большинства исследуемых отмечалась тревога (n=67; 78,8%), апатия (n=49; 57,7%), соматические симптомы атипичной депрессии, такие как повышение аппетита, гиперсомния, дневная сонливость (n=54; 63,5%), а также вегетативная симптоматика в виде сердцебиения, одышки, головокружения (n=58; 68,2%), нарушения сна (n=78; 91,7%). Реже встречались ангедония (n=24; 28,2%), психосенсорные расстройства (n=31; 36,5%), психическая анестезия (n=22; 25,9%)

и ипохондрия (n=42; 49,4%). При оценке проявлений менопаузального симптомокомплекса было выявлено 25 (29,4%) случаев развития метаболических симптомов, таких как увеличение МТ, повышение уровней глюкозы и холестерина, боли в суставах, и 69 (81,2%) – нейровегетативных («приливы», потливость, головокружения и т. д.).

По результатам анализа записей в амбулаторных картах пациенток изучаемой выборки было обнаружено, что все обследуемые пациентки с нарушениями сна сталкиваются с двумя и более проявлениями диссомнии. Структура нарушений сна отображена на рисунке 3.3. В 70 (82,4%) случаях выявлялись нарушения процесса засыпания. 64 (75,3%) пациентки жаловались на прерывистость сна, около половины (n=42, 49,4%) – на ранние пробуждения. Об отсутствии чувства отдыха после сна сообщалось в 77 (90,6%) случаях. Также нами было зарегистрировано 17 (20%) случаев нарушения дыхания во сне и 21 (24,7%) – гиперсомнии.

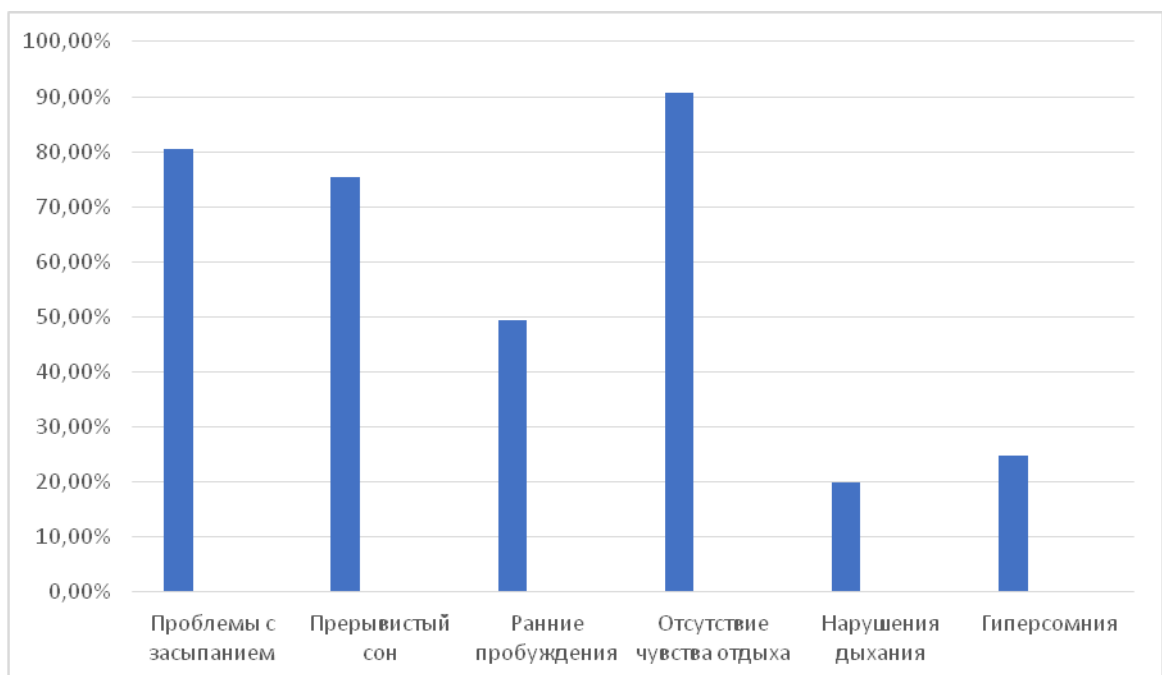


Рисунок 3.3 – Распространенность нарушений сна среди пациенток в возрасте 40–60 лет, получающих психиатрическую помощь в амбулаторных условиях

3.2 Результаты сравнительного анализа клинико-анамнестических данных у пациенток с аффективными нарушениями в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде (основной раздел исследования)

В основном (клинико-психопатологическом и эндокринологическом) разделе исследования представлены результаты межгруппового сравнения основных анамнестических данных и клинических особенностей проявления аффективных расстройств и нарушений сна в зависимости от стадии менопаузы. Данные о наследственной отягощенности психическими и эндокринными заболеваниями отражены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Данные семейного анамнеза у пациенток с аффективными расстройствами в перименопаузе и раннем постменопаузальном периоде

Показатель	1 группа	2 группа
Психические расстройства, отягощенность	12 (29,3%)*	28 (57,1%)*
Психические расстройства среди ближайших родственников (родители, дети, сиблинги)	9 (22,0%)	20 (40,8%)
Психические расстройства среди других родственников	4 (9,8%)	11 (22,4%)
Эндокринные заболевания, отягощенность	4 (9,8%)*	25 (51,0%)*
Эндокринные заболевания среди ближайших родственников (родители, дети, сиблинги)	3 (7,3%)*	17 (34,7%)*
Эндокринные заболевания среди других родственников	1 (2,4%)*	11 (22,4%)*

Примечание: * – $p < 0,001$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Наследственная отягощенность психическими расстройствами у женщин в период менопаузального перехода встречалась реже по сравнению с группой женщин, находящихся на этапе ранней постменопаузы, причем различия между группами достигали уровня статистической значимости ($p=0,008$). Необходимо

отметить, что распространенность психических расстройств среди родственников вне зависимости от степени родства существенно не различалась. Семейная отягощенность эндокринными заболеваниями чаще наблюдалась среди женщин, находящихся в периоде ранней постменопаузы при $p=0,001$. При этом во 2 группе частота встречаемости эндокринных заболеваний была выше как среди родителей, детей и сиблингов, так и среди прочих родственников пациенток в сравнении с 1 группой. Указанные различия были статистически значимыми ($p=0,002$ и $p=0,005$ соответственно).

Распределение пациенток по диагностированным в соответствии с критериями МКБ-10 психическим расстройствам в каждой группе представлено на рисунке 3.4.

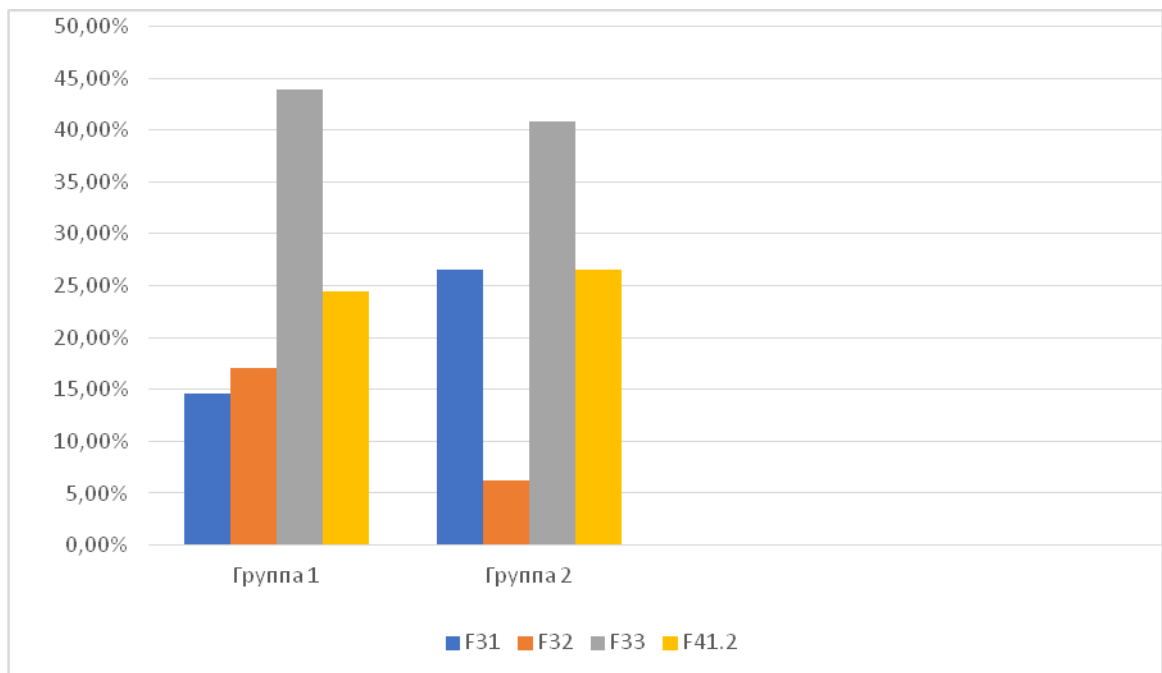


Рисунок 3.4 – Представленность аффективных расстройств среди женщин в пери- и постменопаузальном периоде

По данным приведенной диаграммы, у пациенток обеих групп чаще диагностировался повторный эпизод рекуррентного депрессивного расстройства (F33): в 1 группе – у 18 обследованных (43,9%), во второй – у 20 (40,8%). Первый депрессивный эпизод (F32) диагностировался чаще в перименопаузальном периоде – у 7 обследованных (17,1%), в то время как в постменопаузе – у 3 (6,2%). СТДР

(F41.2) было выявлено у 10 пациенток 1 группы (24,4%) и 13 пациенток 2 группы (26,5%). БАР (F31) встречалось среди женщин в перименопаузальном периоде в 6 случаях (14,6%), в ранней постменопаузе – в 13 (26,5%). Средние межгрупповые показатели по нозологическим характеристикам не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

Сроки начала заболевания, постановки текущего диагноза, характер и особенности течения аффективных расстройств у обследованных приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Сравнительный анализ особенностей течения и других клинико-анамнестических характеристик аффективных расстройств у пациенток в пери- и раннем постменопаузальном периоде

Показатели	1 группа	2 группа	p
Возраст начала заболевания, лет	34,83±10,01	40,27±13,49	0,031*
Возраст появления первых симптомов, лет	33,88±10,59	39,73±13,73	0,029*
Возраст, когда был установлен первый диагноз, лет	39,27±8,79	43,76±11,77	0,034*
Возраст, когда установлен текущий диагноз, лет	44,76±8,30	49,10±10,29	0,029*
Число госпитализаций	2,68±3,25	7,45±6,43	0,001**
Количество аффективных эпизодов	3,68±3,40	9,96±7,59	0,001**
Количество депрессивных эпизодов	3,37±3,31	8,31±6,00	0,001**
Количество эпизодов гипомании/мании	0,20±0,56	1,35±2,92	0,092
Длительность текущего эпизода, мес	17,71±27,01	4,68±5,36	0,001**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Согласно приведенным данным, статистически значимые различия между группами отмечались по возрасту начала заболевания; возрасту, когда пациентки стали отмечать у себя первые симптомы заболевания; возрасту установления первого в жизни и текущего диагноза. Текущий диагноз устанавливался спустя несколько лет после первичного обращения за психиатрической помощью как в перименопаузе, так в раннем постменопаузальном периоде.

У пациенток, находящихся в перименопаузе, обнаруживалась более ранняя манифестация аффективных расстройств в сравнении с постменопаузальным периодом ($p=0,03$). Кроме того, во 2 группе значимо чаще регистрировались аффективные эпизоды, в том числе депрессивные при $p < 0,05$. Пациентки на этапе постменопаузы чаще госпитализировались в психиатрические стационары ($p=0,001$).

Эпизоды мании или гипомании в анамнезе были зарегистрированы у 5 обследованных в 1 группе (12,2%), во 2 группе – у 12 обследованных (24,5%), но различия ($p=0,1$) не были статистически значимыми. Континуальный тип течения был более характерен для пациенток в перименопаузальном периоде и отмечался у 19 (46,3%) обследованных, в то время как в постменопаузе он обнаружился в 5 (10,2%) случаях. Уровень статистической значимости различий составил $p=0,001$. Континуальное либо затяжное течение аффективного расстройства у 12 (29,3%) пациенток 1 группы и 4 (8,2%) пациенток 2 группы отмечалось с самого начала заболевания ($p=0,5$).

Статистически значимые различия определялись по частоте суицидальных попыток в анамнезе ($p=0,003$). Так, в 1 группе о суицидальных попытках сообщили 2 (4,9%) пациентки, в то время как во 2 группе – 14 (28,6%). Кроме того, во 2 группе пациентки чаще совершали более одной суицидальной попытки ($n=4$; 8,2%), в то время как в 1 группе об этом сообщила одна обследованная (2,4%). Различия между группами по повторным суицидальным попыткам в анамнезе не достигали уровня статистической значимости ($p=0,5$).

Результаты сравнительного анализа клинико-терапевтических сведений отражены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Клинико-терапевтические показатели пациенток в пери- и раннем постменопаузальном периоде

Показатель	1 группа	2 группа
Терапия АД в анамнезе	26 (63,4%)**	47 (95,9%)**
Длительность приема АД до 1 мес	0 (0,0%)	2 (4,1%)
Длительность приема АД 1–3 мес	5 (12,2%)	5 (10,2%)
Длительность приема АД 3–6 мес	7 (17,1%)	8 (16,3%)
Длительность приема АД более 6 мес	15 (36,6%)**	32 (65,3%)**
ПЭ и другие клинически значимые реакции на прием АД	18 (43,9%)**	36 (73,5%)**
Развитие мании/гипомании в ответ на прием АД	1 (2,4%)**	16 (32,7%)**
Резистентность к терапии АД	3 (7,3%)**	21 (42,9%)**
Неустойчивое настроение в ответ на прием АД	18 (43,9%)**	3 (6,1%)**
Апатия в ответ на прием АД	0 (0,0%)**	25 (51,0%)**
Терапия нормотимиками в анамнезе	10 (24,4%)**	28 (57,1%)**
Длительность приема нормотимиков до 1 мес	3 (7,3%)	5 (10,2%)
Длительность приема нормотимиков 1–3 мес	5 (12,2%)	5 (10,2%)
Длительность приема нормотимиков 3–6 мес	0 (0,0%)*	6 (12,2%)*
Длительность приема нормотимиков более 6 мес	2 (4,9%)*	10 (20,4%)*

Примечания: АД – антидепрессанты; ПЭ – побочные эффекты; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.
Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

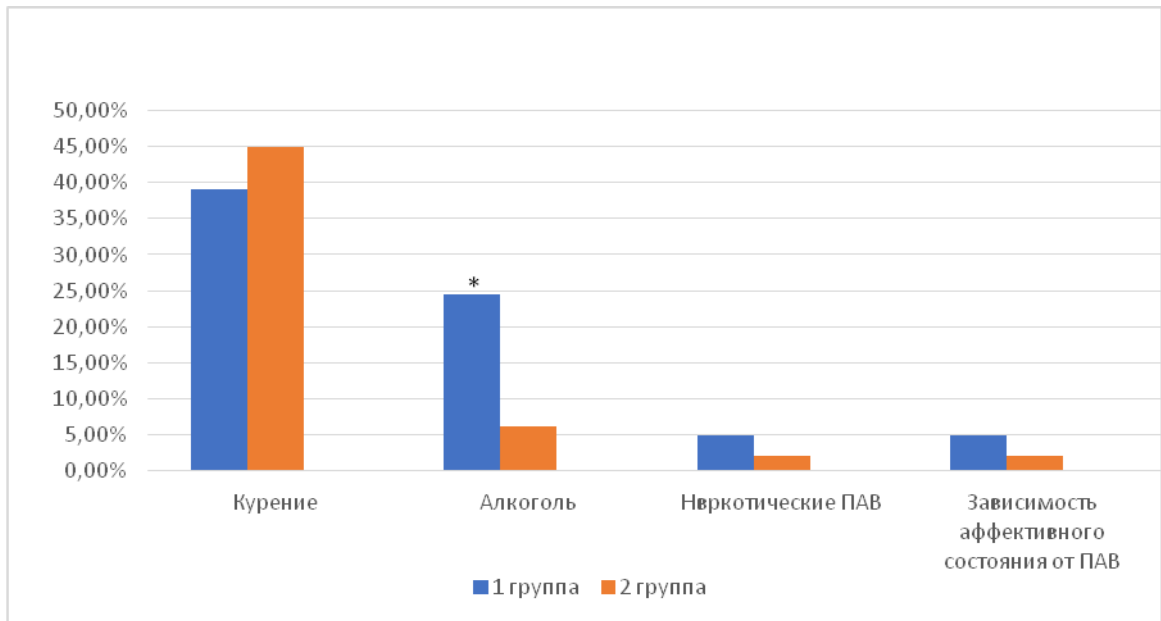
Из полученных данных следует, что в обеих группах большинство пациенток ранее уже принимали антидепрессанты, однако во второй группе частота приема антидепрессантов в анамнезе оказалась выше, при статистической значимости выявленных различий ($p=0,001$). Также обнаружилось, что большинство пациенток ранее принимали антидепрессанты на протяжении длительного времени (более 6 месяцев), причем в постменопаузе в 2 раза чаще, в сравнении с перименопаузой ($p=0,007$). Большинство пациенток принимали более одного антидепрессанта на протяжении всей жизни: 19 (46,3%) в 1 группе и 39 (79,6%) во 2 группе, $p=0,002$. Среди них 13 (31,7%) пациенток 1 группы и 33 (67,4%) пациентки 2 группы принимали антидепрессанты различных классов: СИОЗС (сертралин, флувоксамин, эсциталопрам), СИОЗСН (венлафаксин), норадренергические и специфические серотонинергические – НаССА (миртазапин), трициклические (амитриптилин, кломипрамин), агомелатин.

При оценке распространенности побочных эффектов, а также других клинически значимых реакций при приеме антидепрессантов было установлено, что во 2 группе они развивались значительно ($p=0,004$) чаще. Оценка отдельных показателей эффективности терапии выявила статистически значимое ($p=0,001$) преобладание числа случаев развития резистентности, инверсии аффективной фазы, апатии в ответ на прием антидепрессантов среди пациенток 2 группы. В свою очередь, неустойчивость настроения чаще наблюдалась в 1 группе ($p=0,001$).

Прием нормотимиков в анамнезе чаще регистрировался у женщин, находящихся на этапе ранней постменопаузы ($p=0,002$), и, соответственно, доля пациенток данной группы, принимавших эти препараты более 3 месяцев, была выше по сравнению с пациентками в перименопаузе.

В качестве сопутствующих факторов была исследована частота употребления психоактивных веществ (ПАВ) и наличие сопутствующих соматических заболеваний на момент обследования. Частота употребления ПАВ

среди женщин, находящихся на этапе менопаузального перехода и ранней постменопаузы приведена на рисунке 3.5.



Примечание: * – $p < 0,05$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

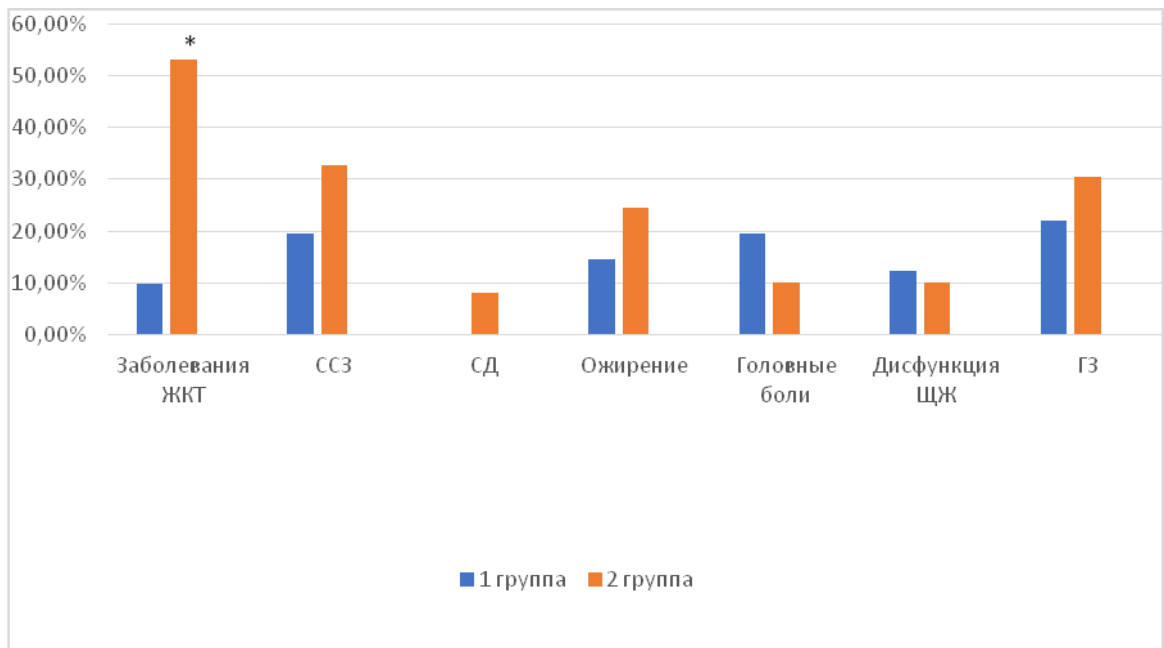
Рисунок 3.5 – Распространенность употребления ПАВ среди женщин в перименопаузальном периоде и ранней постменопаузе

Среди пациенток 1 и 2 группы не было выявлено статистически значимых различий в распространенности курения ($p=0,6$). В 1 группе о курении в анамнезе либо в настоящее время сообщало 16 (39,0%) пациенток, во 2 группе – 22 (44,9%). Большинство пациенток, злоупотреблявших алкоголем, находились на этапе менопаузального перехода ($n=10$, 24,4%), в то время как среди женщин в ранней постменопаузе установлено 3 (6,1%) случая пагубного употребления алкоголя. Выявленные различия оказались статистически значимыми ($p=0,01$). Среди пациенток 1 группы 2 (4,9%) употребляли наркотические ПАВ, во 2 группе их употребляла 1 (2,0%) обследованная, при этом различия не были статистически значимыми ($p=0,5$). Кроме того, не удалось обнаружить статистически значимой разницы во влиянии ПАВ на течение аффективных расстройств между группами ($p=0,5$), однако у всех пациенток обеих групп, принимавших наркотические ПАВ, отмечалась связь периодов их употребления с аффективными эпизодами.

При оценке распространенности сопутствующих заболеваний статистически значимые ($p=0,001$) межгрупповые различия обнаруживались среди числа случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Среди женщин в перименопаузе патология ЖКТ встречалась реже – в 4 (9,8%) случаях, в то время как в периоде ранней постменопаузы – в 26 (53,1%).

Статистически значимых различий в распространенности большинства сопутствующих заболеваний не определялось ($p \geq 0,05$). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) диагностировались у женщин в перименопаузе в 8 (19,5%) случаях, в постменопаузе – в 16 (32,7%). Среди обменных нарушений преобладало ожирение и СД. Так, ожирение выявлялось у 6 (14,6%) пациенток на этапе перименопаузы и у 16 (24,5%) – в ранней постменопаузе. В 1 группе не выявлено ни одного случая коморбидности с СД, во 2 группе – диагноз СД установлен у 4 (8,2%) пациенток.

Головные боли отмечались у 8 (19,5%) пациенток в перименопаузе и у 5 (10,2%) – в постменопаузе. Исследуемые группы значимо не различались и по частоте встречаемости дисфункции ЩЖ и распространенности гинекологических заболеваний. У 5 пациенток из каждой группы (12,2% от 1 группы, 10,2% – от 2 группы) были диагностированы компенсированные нарушения функционирования ЩЖ. В группе женщин, находящихся на этапе менопаузального перехода, гинекологическая патология диагностирована у 9 (22,0%) обследованных, в то время как среди женщин в ранней постменопаузе – у 15 (30,6%). Все полученные данные представлены на рисунке 3.6.



Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Рисунок 3.6 – Соматическая отягощенность среди обследованных в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде

3.3 Сравнительный анализ гинекологических анамнестических данных у женщин с аффективными нарушениями в перименопаузальном периоде и ранней постменопаузе

Сведения, полученные при изучении гинекологического анамнеза пациенток, приведены в таблицах 3.4 и 3.5. Согласно таблице 3.4, возраст наступления менархе в обеих группах существенно не различался ($p=0,9$). Значимые различия наблюдались в количестве беременностей, в том числе прерванных ($p=0,006$ и $p=0,001$ соответственно). Ввиду того, что стадия менопаузы обследованных являлась определяющей при формировании групп исследования, значимые различия были выявлены и в сроках наступления последней менструации ($p=0,001$).

Таблица 3.4 – Гинекологический анамнез пациенток с аффективными расстройствами в пери- и раннем постменопаузальном периоде

Показатель	1 группа	2 группа	p
Менархе (лет)	12,83±1,20	12,86±1,22	0,926
Количество беременностей	2,10±1,87	3,00±1,97	0,006*
Количество прерванных беременностей	0,56±0,98	1,59±1,59	0,001*
Последняя менструация (лет назад)	0,83±0,50	5,17±2,74	0,001*

Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

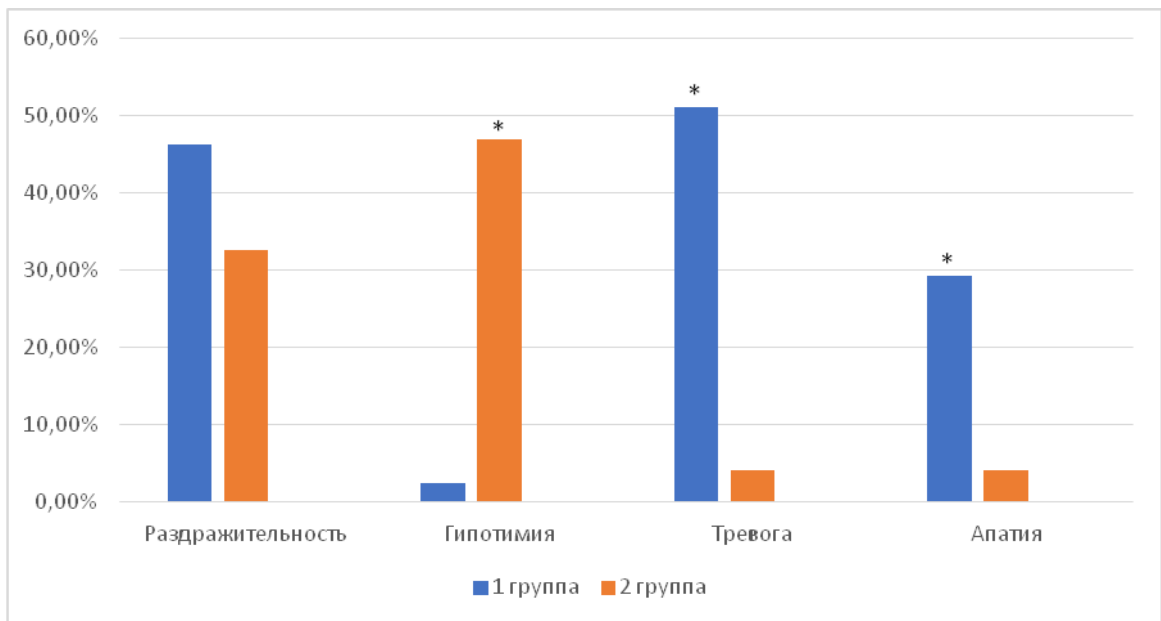
Для пациенток, находящихся в периоде менопаузального перехода, был более характерен прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), а также негормональных препаратов (в частности, содержащих фитоэстрогены), влияющих на репродуктивный цикл, в течение жизни ($p=0,001$). Среди КОК пациенткам чаще назначались препараты, содержащие в качестве гестагена ципротерон, диеногест, дроспиренон, левоноргестрел. У обследованных в перименопаузе чаще выявлялось раннее наступление менопаузы (до 45 лет), при этом различия были статистически значимыми при $p=0,009$ (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Гинекологический анамнез пациенток с аффективными расстройствами в пери- и раннем постменопаузальном периоде (продолжение)

Показатель	1 группа	2 группа
Нарушения полового созревания	3 (7,3%)	3 (6,1%)
Синдром предменструального напряжения	18 (49,3%)	26 (53,1%)
Беременности	33 (80,5%)	45 (91,8%)
Прием КОК в анамнезе	31 (75,6%)*	15 (30,6%)*
Прием негормональных препаратов, влияющих на гормональный статус	25 (61,0%)*	3 (6,1%)*
Ранняя менопауза	12 (29,3%)*	4 (8,2%)

Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Как было указано ранее (см. главу 1), аффективные расстройства, связанные с менопаузой, могут развиваться в рамках единого патогенетического эндотипа наряду с перинатальными депрессиями и предменструальным дисфорическим расстройством. С целью оценки роли репродуктивных изменений в формировании аффективных симптомов в изучаемых группах нами был проведен сравнительный анализ анамнестических сведений о протекании у пациенток предменструального периода, а также аффективного состояния во время беременности и после родов. Так, в обеих группах более половины пациенток сообщали о зависимости аффективного состояния от фазы менструального цикла (58,5% и 53,1% соответственно в 1 и 2 группах), при этом межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,6$). В первой группе в рамках синдрома предменструального напряжения чаще отмечались тревога и апатия ($p=0,001$), в то время как отличительной особенностью предменструальных нарушений у пациенток 2 группы была гипотимия ($p=0,001$). Так, в перименопаузальном периоде о предменструальной гипотимии в анамнезе сообщала 1 обследованная (2,4%), в то время как в постменопаузе таких пациенток было 23 (46,9%). 21 (51,2%) пациентка 1 группы и 2 (4,1%) пациентки 2 группы сообщали о симптомах тревоги, апатию отмечали 12 (29,3%) женщин в 1 группе и 2 (4,1%) – во 2 группе. Раздражительность проявлялась в 19 (46,3%) случаях в 1 группе и в 16 (32,7%) – во 2 группе. Межгрупповые различия в случае с симптомом раздражительности не достигали уровня статистической значимости ($p=0,2$). Сведения о протекании предменструального периода указаны на рисунке 3.7.



Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Рисунок 3.7 – Сравнительный анализ ведущих аффективных предменструальных симптомов в анамнезе у пациенток исследуемых групп

Значимых межгрупповых различий в распространенности перинатальных аффективных нарушений на протяжении репродуктивного периода не определялось ($p=0,7$). Изменения эмоционального состояния во время беременности или в послеродовом периоде отмечались у 13 (31,7%) женщин в 1 группе и 14 (28,6%) – во 2 группе. В обеих группах преобладали тревога и гипотимия, развивавшиеся как в ante-, так и в постнатальном периоде.

3.4 Психопатологическая характеристика текущего аффективного эпизода у пациенток в перименопаузальном и раннем постменопаузальном период

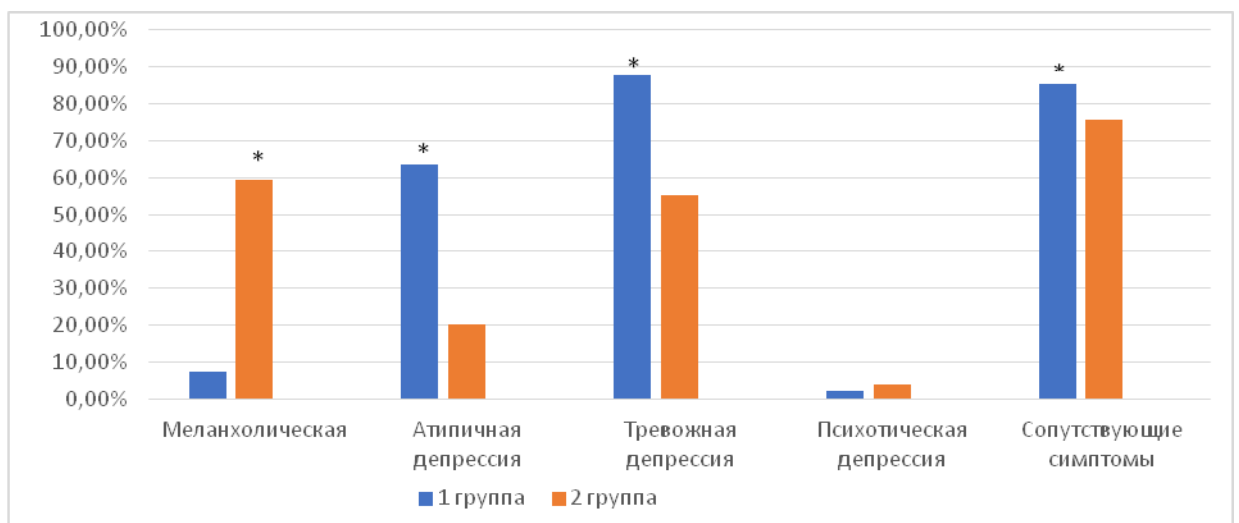
Анализ клинико-психопатологических особенностей текущего депрессивного эпизода показал, что депрессия с меланхолическими чертами чаще наблюдалась среди пациенток в раннем постменопаузальном периоде ($p=0,001$). В перименопаузе выраженная меланхолическая депрессия с психомоторной заторможенностью определялась лишь у 3 (7,3%) обследованных, в то время как в

постменопаузе – у 29 (59,2%). Напротив, у пациенток, находящихся в перименопаузе, преобладали признаки атипичной ($p=0,001$), либо тревожной депрессии ($p=0,001$). Так, у 26 (63,4%) пациенток 1 группы и 10 (20,4%) пациенток 2 группы отмечались признаки атипичной депрессии, такие как гиперсомния, повышение аппетита, ощущение тяжести в конечностях. В свою очередь, симптомы тревожной депрессии в 1 группе регистрировались в 36 (87,8%) случаях, а во 2 группе – в 27 (55,1%).

В перименопаузальном периоде обследованные жаловались преимущественно на раздражительность, подавленность, гневливость. Тревога у них проявлялась в виде психического возбуждения, режес – ажитации, ожидания негативных событий, проблемами с концентрацией внимания, а также сердцебиением и тремором. Кроме того, нередко у пациенток данной группы обнаруживался специфичный для менопаузы синдром «on-off», характеризующийся резким началом и прекращением состояния тревоги и тоски. Пациентки в постменопаузе чаще сообщали о наличии у них тоскливого настроения, ощущения «душевной боли», сниженного аппетита, утраты интересов.

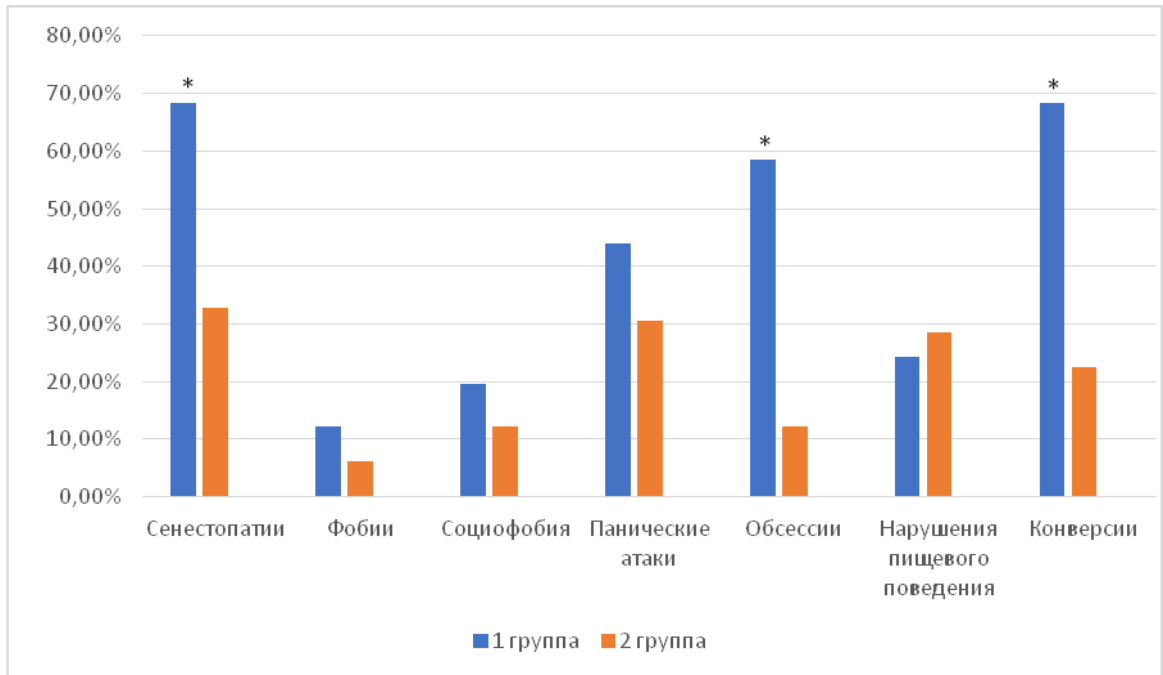
На фоне тревоги у пациенток в перименопаузальном периоде значительно чаще ($p=0,001$) регистрировалась сопутствующая симптоматика: у 35 (85,4%) обследованных 1 группы, у 37 (75,5%) – 2 группы. Сенесто-ипохондрические симптомы в виде болезненных ощущений, не имеющих четкой локализации, парестезий в отсутствие неврологических расстройств проявлялись в 1 группе у 28 (68,3%) женщин, во 2 группе – у 16 (32,7%) при $p=0,001$. Такие пациентки часто обращались к терапевтам и неврологам, безрезультатно принимали ноотропную терапию. Различия в частоте встречаемости изолированных фобий не достигали уровня статистической значимости: в 1 группе фобии наблюдались у 5 (12,2%) обследованных, во 2 группе – у 3 (6,1%) при $p=0,3$. Социальная фобия наблюдалась у 8 (19,5%) женщин в перименопаузальном периоде и у 6 (12,2%) – в постменопаузе, при $p=0,3$. Для обеих групп была характерна высокая распространенность панических атак, однако межгрупповые различия не были статистически значимыми ($p=0,1$): в перименопаузе синдром наблюдался у 18

(43,9%) обследованных, в постменопаузе – у 15 (30,6%). Статистически значимые различия обнаруживались в частоте встречаемости obsessions в виде идей самообвинения, опасений остаться в одиночестве, быть покинутой ($p=0,001$): в перименопаузе – 24 (58,5%) обследованных, в ранней постменопаузе – 6 (12,2%). Нарушения пищевого поведения, в особенности психогенное переедание, встречались в группах примерно с равной частотой ($p=0,7$): у 10 (24,4%) пациенток в 1 группе, у 14 (28,6%) – во 2 группе. Конверсионная симптоматика была более характерна для перименопаузального периода по сравнению с постменопаузой: 28 (68,3%) и 11 (22,4%) в 1 и 2 группах соответственно при $p=0,001$. Конверсионные расстройства носили преимущественно нестойкий характер и чаще формировались у демонстративных, либо у тревожно-мнительных пациенток в виде онемения рук и ног, потери чувствительности, причем локализация нарушений менялась. Клинико-психопатологические особенности аффективных нарушений у пациенток обеих групп представлены на рисунках 3.8 и 3.9.



Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Рисунок 3.8 – Клинико-психопатологические особенности депрессий перименопаузы и ранней постменопаузы



Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Рисунок 3.9 – Клинико-психопатологическая структура сопутствующих симптомов, развивающихся в рамках аффективного эпизода у пациенток в перименопаузе и ранней постменопаузе

Также следует отметить, что у пациенток в обеих группах происходили изменения в клиническом течении аффективных расстройств. Так, в перименопаузальном периоде преимущественно отмечалась тенденция к усложнению клинической структуры депрессии, в то время как в ранней постменопаузе возникало учащение депрессивных эпизодов ($p=0,001$). В обеих группах у приблизительно одинакового числа пациенток (12,2% в первой группе и 16,3% во второй) первый аффективный эпизод развился после наступления менопаузы. Различия между группами не достигали уровня статистической значимости ($p=0,42$). Эти данные представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Клинико-психопатологическая структура и особенности течения депрессий перименопаузы и ранней постменопаузы

Показатели	1 группа	2 группа
Сходство ДЭ	13 (31,7%)	12 (24,5%)
Изменение ДЭ в связи с МП	30 (73,2%)	40 (81,6%)
Учащение ДЭ	1 (2,4%)	33 (67,3%)*
Удлинение ДЭ	8 (19,5%)	12 (24,5%)
Укорочение ремиссии	7 (17,1%)	8 (16,3%)
Затяжное течение	11 (26,8%)	6 (12,2%)
Регистрация эпизодов гипомании/мании	2 (4,9%)	3 (6,1%)
Усложнение структуры ДЭ	24 (58,5%)*	5 (10,2%)*
Эпизод развился впервые после МП	5 (12,2%)	8 (16,3%)

Примечания: ДЭ – депрессивный эпизод; МП – менопауза; * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Сравнительный анализ баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) показал ряд особенностей психопатологии депрессий в пери- и ранней постменопаузе. Так, в 1 группе средние показатели тревоги, соматических симптомов атипичной депрессии (повышение аппетита, сонливость в течение дня), а также неприятные ощущения в теле (боли, жар, потливость и т.д.) оказались значимо выше ($p < 0,01$), в то время как во второй группе определялись высокие показатели апатии, отмечаемой пациентками наряду с анергическими проявлениями, и ангедонии (отсутствие радости, интереса к окружающему), психической анестезии с утратой чувств по отношению к окружающим, а также психосенсорных расстройств в виде депрессивной дереализации, изменения ощущения времени, и ипохондрии. Ипохондрические идеи были, как правило,

довольно стойкими и значительно нарушали качество жизни пациенток, приводя к социальной дезадаптации. Чаще всего ипохондрические переживания были связаны с тем, что пациентки подозревали у себя наличие сердечно-сосудистых либо онкологических заболеваний. Количественные данные по визуально-аналоговой шкале приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Выраженность отдельных психопатологических симптомов по ВАШ у пациенток в пери- и ранней постменопаузе

Показатель ВАШ	1 группа	2 группа	p
Тревога	2,90±1,00	2,14±1,24	0,003*
Апатия	1,17±0,97	2,96±1,14	0,003*
Ангедония	1,12±1,05	2,76±1,25	0,001*
Психосенсорные расстройства	1,10±1,07	2,10±1,39	0,001*
Психическая анестезия	1,12±1,05	2,82±1,32	0,001*
Соматические симптомы атипичной депрессии	2,32±1,57	0,58±1,03	0,001*
Неприятные ощущения в теле	3,49±0,90	1,51±1,24	0,001*
Ипохондрия	0,63±1,02	3,08±1,17	0,001*

Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты обследования пациенток по психометрическим шкалам отражены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Психометрические показатели у пациенток в перименопаузальном периоде и ранней постменопаузе

Шкала	1 группа	2 группа	p
HADS-A	12,34±4,92	9,18±4,53	0,003*
HADS-D	10,10±3,65	15,02±3,05	0,001*
HAM-D	12,39±3,46	20,04±2,41	0,001*

Продолжение таблицы 3.8

Шкала	1 группа	2 группа	p
НАМ-А	17,46±4,17	14,98±4,28	0,010*
HCL-32	11,95±4,15	14,14±5,42	0,065
ИБ	22,98±14,52	27,88±19,09	0,273
ISI	8,90±3,25	16,06±4,27	0,001*
PSQI	10,56±2,42	12,22±3,08	0,009
PSQI-1. Субъективное качество сна	1,90±0,86	1,92±0,81	1,000
PSQI-2. Длительность засыпания (латентность сна)	0,49±0,68	2,49±0,68	0,001*
PSQI-3. Продолжительность сна	1,32±0,99	1,27±1,04	0,764
PSQI-4. Эффективность сна	2,71±0,56	0,43±0,50	0,001*
PSQI-5. Нарушения сна	0,39±0,54	2,65±0,72	0,001*
PSQI-6. Использование препаратов для сна	1,95±1,05	1,88±1,17	0,919
PSQI-7. Нарушение дневного функционирования	1,71±0,84	1,61±0,93	0,637

Примечание: * – $p \leq 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

В соответствии с полученными данными, статистически значимые различия выявлялись по опросникам тревоги и депрессии, при том, что различий в распространенности симптоматики БАР в обеих группах определить не удалось. В 1 группе показатели по субшкале тревоги HADS и шкале НАМ-А были значимо выше по сравнению со 2 группой ($p=0,003$ и $p=0,01$ соответственно). В то же время,

во 2 группе отмечались более высокие показатели по субшкале депрессии HADS и шкале HAM-D при $p=0,001$ в обоих случаях.

Анализ результатов исследования расстройств сна по шкалам определил, что по индексу выраженности бессонницы (ISI) средний показатель второй группы значимо превышал показатель первой группы ($p=0,001$). Общий результат по более детализированному Питтсбургскому опроснику (PSQI) также оказался значимо выше во 2 группе ($p=0,009$). При оценке нарушений сна по отдельным компонентам данной шкалы были выявлены статистически значимые различия в длительности засыпания, эффективности сна и других расстройств сна, таких как пробуждения среди ночи, апноэ во сне, кашель и храп и др. В 1 группе определялась более низкая эффективность сна, в то время как во 2 группе длительность засыпания была выше, а диссомнические явления встречались значимо чаще ($p=0,001$).

Приведем клинический пример манифестации депрессии в период менопаузального перехода и дальнейшим присоединением тревоги и сенестопатических переживаний на фоне выраженного нейровегетативного симптомокомплекса.

Клинический пример 1.

Пациентка Э., 46 лет. Обратилась с жалобами на раздражительность, лабильность настроения, апатию, снижение активности, утрату интересов, неприятные телесные ощущения в виде «приливов», особенно в ночное время суток, «ползание мурашек», онемение конечностей, «выкручивание в позвоночнике».

Из анамнеза: Наследственность психическими и эндокринными заболеваниями неотягощена. Не работает, ведет домашнее хозяйство. Замужем, имеет двух детей. Первый депрессивный эпизод развился в возрасте 43 лет, что совпало с нарушением регулярности менструального цикла: последняя менструация – около 12 месяцев назад, состояние сопровождается дневными и ночными «приливами», эмоциональной лабильностью, частыми головными болями, головокружением, сердцебиением. Ранее взаимосвязь между своим

аффективным состоянием и фазой менструального цикла не отмечала. Известно, что пациентка перенесла пять депрессивных эпизодов, трижды госпитализировалась в плановом порядке. В такие периоды отмечала снижение настроения, раздражительность, уменьшение активности, тревогу. Принимала амитриптилин, эсциталопрам, с положительным эффектом. Состояние ухудшилось около месяца назад, когда пациентка вновь начала ощущать подавленность, утрату интереса к происходящему, стала хуже справляться с домашними делами. На фоне снижения настроения и активности у пациентки усилилась тревога за свое здоровье и будущее, появилось ощущение «ползания мурашек» по телу, преходящие покалывания, онемение в конечностях. Из гинекологического анамнеза известно, что менархе с 12 лет, цикл установился сразу, регулярный, не отмечала каких-либо выраженных симптомов, связанных с менструацией. В анамнезе 9 беременностей, из них 7 прерванных. Беременности и послеродовой период протекали физиологически, изменений эмоционального фона в этот период не отмечала. Гормональную терапию не принимала. В настоящее время наблюдается гинекологом по поводу климактерического симптомокомплекса, от ГЗТ отказалась. В связи с ухудшением психического состояния обратилась в клинко-диагностическое отделение Московского НИИ психиатрии, была госпитализирована.

При осмотре: пациентка гиперстенического телосложения, повышенного питания. Рост – 1,68 м, МТ – 80 кг, ИМТ – 28,3 кг/м², ОТ – 86 см. Лицо и веки несколько отечны, кожные покровы влажные, отмечается выраженная потливость, усиливающаяся к ночи. Пульс – 91 уд/мин, АД – 110/80 мм рт. ст. Грубой очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В позе Ромберга устойчива, пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Дермографизм красный.

Результаты лабораторных исследований: холестерин – 4,96 ммоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л; ЛГ – 39,94 Ме/мл, ФСГ – 75,34 Ме/мл, тестостерон – 0,14 нмоль/л, прогестерон – 0,29 нмоль/л, эстрадиол – 38,64 пг/мл.

Психический статус: Ориентирована всесторонне верно. Продуктивному контакту доступна, к обследованию привлекается. Внешне опрятна, волосы убраны

в хвост. Двигательно слегка беспокойна, перебирает складки на халате, периодически отмечается легкий мелкокоразмашистый тремор. Мимика живая, адекватна беседе и эмоциональному фону. Зрительный контакт поддерживает, на протяжении всей беседы пациентка наблюдает за реакцией врача. На вопросы отвечает развернуто, склонна к излишней детализации, особенно при обсуждении субъективно значимых тем. Сообщает, что на протяжении последних трех лет «бросает то в жар, то в холод», поначалу каждую неделю, впоследствии – ежедневно, до 10–12 приступов в день, беспокоит потливость, причем сила и интенсивность «приливов» зависит от эмоционального состояния. Утверждает также, что примерно столько же лет отмечает у себя периоды «подавленности, когда «ничего не хочется делать», испытывает постоянное необъяснимое «беспокойство», «сердцебиение», «по вечерам отнимаются руки и ноги», «тяжело ходить», «выкручивает спину», при том, что подвижность позвоночника не нарушена. Также заявляет, что стала «более раздражительной», «требовательной к близким», высказывает беспокойство о том, что дети не всегда могут находиться рядом с пациенткой. Мышление целенаправленное, обстоятельное. Когнитивно-мнестические функции сохранены, однако пациентка отмечает субъективное ухудшение памяти. Объем внимания несколько сужен. Фон настроения неустойчивый с преобладанием тревоги и гипотимии, с суточной динамикой (состояние ухудшается к вечеру). Суицидальные мысли категорически отрицает. Аппетит несколько повышен, ночной сон прерывистый, не приносящий чувства отдыха, с последующей сонливостью в течение дня.

Результаты обследования по шкалам: HADS, субшкала тревоги – 9 баллов, субшкала депрессии – 12 баллов; HAM-A – 11 баллов; HAM-D – 11 баллов; HCL-32 – 6 баллов; ИБ – 7 баллов; шкала Хейфеца – 15 баллов; ММИ – 31 балл, нейровегетативная субшкала – 20 баллов, эндокринно-метаболическая – 2 балла, психическая – 9 баллов; ISI– 10 баллов; PSQI – 10 баллов, PSQI-1 – 1 балл, PSQI-2 – 1 балл, PSQI-3 – 1 балл, PSQI-4 – 2 балла, PSQI-5 – 0 баллов, PSQI-6 – 2 балла, PSQI-7 – 3 балла.

Клиническая картина определяется умеренно выраженной тревожно-депрессивной симптоматикой с сенестопатическими и конверсионными симптомами у пациентки с клинически и лабораторно верифицированным менопаузальным симптомокомплексом.

Диагноз: F33.1. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени.

Ниже описан клинический случай рецидива РДР после наступления менопаузы с усложнением структуры заболевания.

Клинический пример 2.

Пациентка И., 53 лет. Поступила с жалобами на сниженное настроение, утомляемость, утрату интересов, переживание печали, беспомощности, трудности с засыпанием, утрату аппетита, чувство нереальности окружающего мира, приступы страха и паники.

Из анамнеза: наследственность психическими заболеваниями не отягощена; отец страдал СД 2 типа. Раннее развитие – без особенностей, по характеру всегда была активной, жизнерадостной. Имеет высшее экономическое образование, долгое время работала по специальности, на данный момент инвалид по психическому заболеванию, не работает. Состоит в гражданском браке, детей не имеет. Впервые ухудшение психического состояния стала отмечать в возрасте 32 лет, когда без каких-либо внешних причин снизилось настроение, стала хуже справляться с работой, возникло сильное чувство тревоги за своих близких, обвиняла себя в несостоятельности и «профнепригодности». На протяжении последующих 15 лет повторные состояния развивались раз в два года, длились около 2 месяцев, по сведениям пациентки, редуцировались самостоятельно, либо «с помощью психолога», а также «после длительного отдыха». В возрасте 49 лет заметила, что эпизоды сниженного настроения стали возникать чаще и длиться дольше (от 6 месяцев до года), усилилась утомляемость, появились нарушения сна, мысли о том, что больна тяжелым, неизлечимым заболеванием, неоднократно проходила амбулаторное и стационарное лечение в НИИ психиатрии, в ПКБ №4, принимала эсциталопрам, флувоксамин, amitriptilin, тразодон, миртазапин,

амисульприд, а также ламотриджин и карбамазепин. После добавления нормотимиков в схему лечения состояние ненадолго улучшалось, но спустя несколько месяцев симптоматика вновь возвращалась, независимо от приема терапии. Около 2 лет назад стала отмечать кратковременные, длящиеся не более 2 суток, эпизоды повышенного настроения, сопровождающиеся психической, двигательной активностью, избыточной общительностью, отсутствием сна. Данные периоды, как правило, сменялись подавленностью, тоской. Текущее ухудшение состояния – около 1 месяца назад, когда у пациентки возникли мысли о нежелании жить, усилилась слабость, вернулось чувство тоски, усугубилась нейровегетативная симптоматика (сердцебиение, головокружения). Из гинекологического анамнеза: менархе с 13 лет, цикл установился к 16 годам. С этого момента пациентка отмечала снижение настроения, раздражительность, тошноту, отеки, повышение температуры тела до 37 °С за неделю до менструации. С момента первого депрессивного эпизода данные проявления стали более выраженными. В анамнезе 2 беременности, обе с искусственным прерыванием. Ранее длительное время принимала КОК, на данный момент гормональную терапию не получает. Менопауза – более 4 лет (с 49 лет); перименопаузальный переход сопровождался приливами (10 раз в сутки), потливостью по ночам, отеками, после наступления менопаузы симптомы стали менее выражены, при этом появились мышечно-суставные боли. Пациентка госпитализирована в НИИ психиатрии.

При осмотре: Пациентка нормостенического телосложения, нормального питания. Рост – 1,72 м, МТ – 73 кг, ИМТ – 24,7 кг/м², ОТ – 74 см. Кожные покровы сухие, с участками шелушения в области локтевых сгибов и колен. Веки несколько отечны. Пульс – 89 уд/мин, АД – 125/60 мм рт. ст. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В позе Ромберга устойчива, пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Умеренный белый дермографизм.

Результаты лабораторных исследований: холестерин – 8,26 ммоль/л, глюкоза – 4,89 ммоль/л; ЛГ – 14,48 Ме/мл, ФСГ – 41,2 Ме/мл, тестостерон – 0,99 нмоль/л, прогестерон – 0,59 нмоль/л, эстрадиол – 18,46 пг/мл.

Психический статус: Ориентирована всесторонне верно. Передвигается неуверенно, на протяжении обследования сидит, не меняя положения: ссутулившись, сложив руки на коленях, опустив голову. Лицо гипомимично, взгляд безучастный. Голос тихий, слабомодулированный. На вопросы отвечает в плане заданного, ответы краткие. Жалуется на плохое настроение, нарушенный сон, «гнетущее состояние», которое характеризует как «безнадежное». Утверждает, что есть ощущение «тяжелого физического недуга», хотя при этом понимает, что «все анализы в норме, ничего ужасного не нашли», говорит, что «болят мышцы и тяжесть какая-то в голове», по утрам беспокоят головокружения. Тяготится «безразличием ко всему», «слабостью», добавляет, что «раньше была раздражительность – чувствовала себя лучше». Мышление в замедленном темпе, целенаправленное. Когнитивно-мнестические функции несколько снижены. Внимание истощаемо, объем его сужен. Фон настроения снижен, с выраженной суточной динамикой (к вечеру становится легче). Высказывает антивитальные мысли, при этом суицидальные намерения отрицает. В отделении ничем себя не занимает, с соседкой по палате общается редко, по мере необходимости («нет сил что-то обсуждать»). Appetit снижен («ем понемногу, потому что здесь контролируют, а так – вся еда как резина»). Сон с ранними пробуждениями и сложностями засыпания (более 30 мин), не приносящий чувства отдыха.

Результаты обследования по шкалам: HADS, субшкала тревоги – 16 баллов, субшкала депрессии – 19 баллов; HAM-A – 13 баллов; HAM-D – 20 баллов; HCL-32 – 17 баллов; ИБ – 50 баллов; шкала Хейфеца – 39 баллов; ММИ – 39 баллов, нейровегетативная субшкала – 19 баллов, эндокринно-метаболическая – 8 баллов, психическая – 12 баллов; ISI – 21 балл; PSQI – 14 баллов, PSQI-1 – 3 балла, PSQI-2 – 2 балла, PSQI-3 – 3 балла, PSQI-4 – 0 баллов, PSQI-5 – 2 балла, PSQI-6 – 3 балла, PSQI-7 – 1 балл.

Клиническая картина определяется тяжелой депрессивной симптоматикой со смешанными меланхолическими и апато-адинамическими чертами, на фоне клинически выраженной тревоги и сенесто-ипохондрической симптоматики. С наступлением менопаузального перехода депрессия приобрела затяжное течение и

резистентный к психофармакотерапии характер, с тенденцией к усложнению симптоматики (регистрация эпизодов гипертимии, не достигающих критериев для установления диагноза биполярного аффективного расстройства, усиление тоскливо-апатического аффекта, с последующей социальной и трудовой дезадаптацией).

Диагноз: F33.2. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов.

Приведенные клинические примеры демонстрируют выявленные нами различия в психопатологической картине депрессий и расстройств сна, протекающих на фоне менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Так, у пациентки в перименопаузе (см. Клинический пример 1) на первый план выходили тревожно-депрессивные симптомы, такие как моторное беспокойство, страх за свое здоровье и будущее на фоне снижения настроения и чувства подавленности, при этом текущему аффективному эпизоду были свойственны особенности атипичной депрессии: характерная суточная динамика с ухудшением состояния к вечеру, эмоциональная лабильность, усиление аппетита. Расстройства сна в данном случае были представлены прерывистостью сна, снижением его эффективности, дневной сонливостью и высоким показателем нарушения функционирования в течение дня. В то же время, у пациентки в раннем постменопаузальном периоде (см. Клинический пример 2) отмечались упомянутые выше проявления меланхолической и апато-адинамической депрессии, такие как состояние тоски, ощущение безнадежности, выраженная идеаторная и моторная заторможенность, чувство безразличия, «слабости». Нарушения сна у данной пациентки были более выражены и неоднородны: среди них преобладали как характерные для постменопаузы сложности с засыпанием, так и неспецифичные показатели неудовлетворительного субъективного качества и продолжительности сна, частый прием лекарственных препаратов для засыпания.

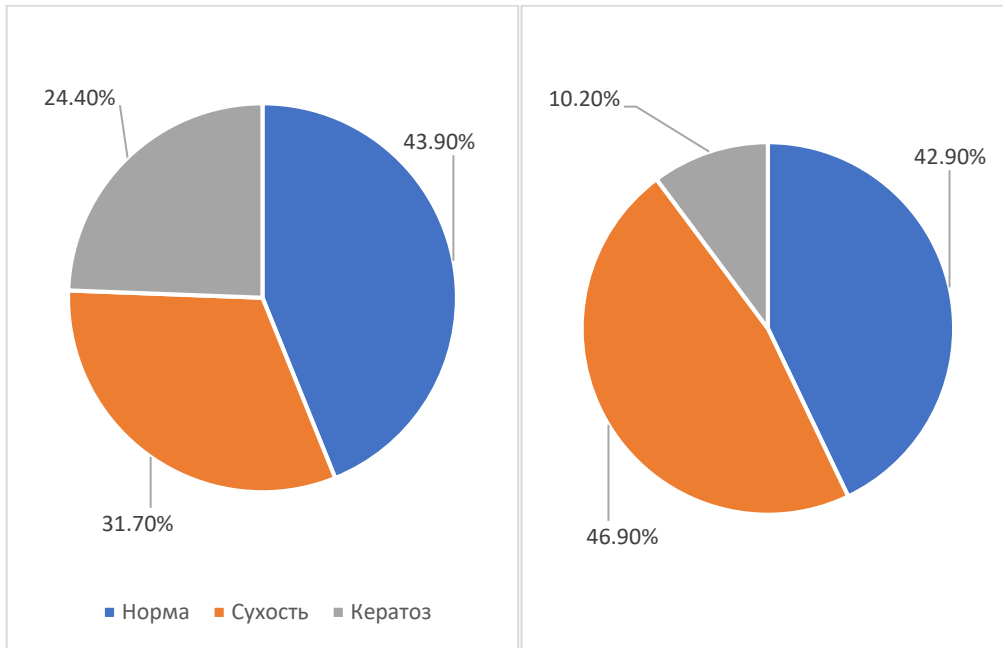
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. СВЯЗЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ И РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

4.1 Данные соматического обследования пациенток

Результаты проведенного соматического обследования пациенток на этапах менопаузального перехода и ранней постменопаузы показали ряд особенностей, связанных с состоянием кожных покровов, антропометрическими данными, значениями гемодинамических параметров, а также биохимических и гормональных показателей.

По результатам осмотра было выявлено, что у 61,1% пациенток, обследованных в ходе основного, клинико-эндокринологического, этапа исследования (n=90), подкожная жировая клетчатка была распределена по женскому типу: в перименопаузе у 29 (70,7%) обследованных, в постменопаузе – у 26 (53,1%). Распределение подкожной жировой клетчатки по мужскому типу выявлялось у 12 (29,3%) пациенток, находящихся в перименопаузе, и у 23 (46,9%) – в постменопаузе. Статистически значимых различий по данному признаку не определялось ($p=0,1$).

У большинства женщин в пери- и постменопаузе наблюдались инволюционные изменения кожных покровов, снижение тургора: у 13 (31,7%) пациенток в перименопаузе и у 23 (46,9%) – в постменопаузе умеренная сухость; у 10 (24,4%) и 5 (10,2%) пациенток в перименопаузе и постменопаузе соответственно – кератоз. Уровень статистической значимости указанных различий между группами составил $p=0,1$ и $p=0,07$ соответственно. Нормальное состояние кожных покровов, без нарушения тургора, с одинаковой частотой отмечалось у пациенток на этапе менопаузального перехода и ранней постменопаузы: у 18 (43,9%) обследованных 1 группы и у 21 (42,9%) – 2 группы при $p=0,9$ (рисунок 4.1).



Примечание: Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 .

Рисунок 4.1 – Состояние кожных покровов в перименопаузе (слева) и ранней постменопаузе (справа)

Согласно результатам оценки антропометрических показателей исследуемой выборки, средняя МТ в 1 группе составила $71,06 \pm 11,51$ кг, во 2 группе – $70,38 \pm 14,59$ кг при $p=0,5$. ОТ в среднем составляла $85,41 \pm 11,76$ см у обследованных в перименопаузе и $87,37 \pm 14,88$ см – в ранней постменопаузе ($p=0,5$). Средний ИМТ в пери- и постменопаузе был равен $25,59 \pm 4,42$ кг/м² и $26,28 \pm 5,71$ кг/м² соответственно ($p=0,8$). Несмотря на то, что по большинству показателей антропометрии статистически значимых различий между группами обнаружено не было, необходимо отметить, что в обеих группах средние показатели ИМТ превышали норму и соответствовали избыточному весу (ИМТ > 25 кг/м²), а средняя величина ОТ была выше 80 см, что является критерием абдоминального ожирения.

4.2 Результаты сравнительного анализа менопаузальных симптомов

Количественная оценка менопаузальных симптомов по шкале Хейфеца определила, что в обеих группах средние показатели превышали пороговые, но межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,9$). В то же время среднее значение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) оказалось выше у женщин в перименопаузе, с преобладанием нейровегетативной симптоматики, тогда как метаболические симптомы оказались более выражены у женщин в ранней постменопаузе при $p=0,001$. Результаты приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Сравнительный анализ менопаузального симптомокомплекса в перименопаузе и раннем постменопаузальном периоде

Шкалы	1 группа	2 группа	p
Хейфец	26,95±10,84	25,78±8,28	0,955
ММИ	32,17±7,68	28,33±7,06	0,032*
Нейровегетативные симптомы (ММИ)	20,95±5,45	10,78±3,93	0,001**
Метаболические симптомы (ММИ)	1,88±1,45	8,55±2,89	0,001**
Психические симптомы (ММИ)	9,32±3,39	9,06±3,40	0,723

Примечания: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Среди нейровегетативных расстройств пациентки отмечали «приливы», потливость, особенно в ночное время суток, колебания АД, тахикардию, реже – приступы удушья, «гусиную кожу», тремор. Метаболические и соматические дисфункции, как правило, были представлены увеличением МТ и ожирением,

отеками, гиперплазией молочных желез, а также проявлениями СД (повышение уровня глюкозы, колебания МТ, жажда, полидипсия, полиурия), дистиреоза (субклинически выраженные гипер- и гипотиреоз), болями в мышцах и суставах.

4.3. Сравнительный анализ лабораторных и гемодинамических показателей у пациенток в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы

При анализе гемодинамических показателей в исследуемой выборке было обнаружено, что в группе пациенток, находящихся на этапе перименопаузы, средняя ЧСС значительно превышала таковую в раннем постменопаузальном периоде ($p=0,001$). Средние показатели артериального давления значительно не различались и соответствовали норме ($p>0,05$). Данные параметры представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Гемодинамические параметры у пациенток в перименопаузе и ранней постменопаузе

Показатель	1 группа	2 группа	p
САД, мм рт.ст.	129,27±19,51	128,10±16,68	0,733
ДАД мм рт. ст.	83,85±8,74	81,39±10,11	0,249
ЧСС, уд./мин	91,88±9,84	84,12±10,21	0,001*

Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; * – $p<0,01$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

В то же время, в ранней постменопаузе средний уровень глюкозы и общего холестерина был выше, причем межгрупповые различия оказались статистически значимыми при $p=0,001$. Необходимо отметить, что средние уровни как холестерина, так и глюкозы в группе пациенток, находящихся на стадии ранней постменопаузы, превышали нормальные значения, что свидетельствует о большей выраженности метаболических нарушений в постменопаузальном периоде. Результаты биохимического исследования крови представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ биохимических показателей крови у пациенток в перименопаузе и раннем постменопаузальном периоде

Показатель	1 группа	2 группа	p
Глюкоза, ммоль/л	5,24±0,97	6,22±1,36	0,001*
Холестерин общий, ммоль/л	5,84±1,48	8,48±1,65	0,001*

Примечание: * – $p < 0,01$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

В таблице 4.4 представлены результаты гормональных исследований, из которых следует, что только различия в средних значениях концентрации эстрадиола и ФСГ достигали уровня статистической значимости. Так, в перименопаузальном периоде уровень эстрадиола был выше в сравнении с постменопаузой ($p=0,043$). Напротив, уровень ФСГ был выше в постменопаузальном периоде ($p=0,12$).

Таблица 4.4 – Уровни репродуктивных гормонов в перименопаузе и раннем постменопаузальном периоде

Показатели	1 группа	2 группа	p
Эстрадиол	71,26±81,44	24,03±19,55	0,043*
Прогестерон	2,05±2,84	1,41±1,57	0,715
Тестостерон	0,73±0,57	0,68±0,42	0,903
ФСГ	34,58±29,13	70,06±44,95	0,012*
ЛГ	18,41±16,30	30,79±23,93	0,166

Примечание: * – $p < 0,05$. Различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

4.4 Результаты корреляционного анализа

Оценка корреляционных взаимосвязей между показателями аффективного состояния и данными соматического, биохимического, антропометрического обследования производилась при помощи критерия Спирмена (r). Теснота связи между показателями определялась следующим образом:

- $r < 0,3$ – очень слабая;
- $0,3 \leq r < 0,5$ – слабая;
- $0,5 \leq r < 0,7$ – средняя;
- $0,7 \leq r < 0,9$ – сильная;
- $0,9 \leq r < 1$ – очень сильная.

Среди обследованных пациенток, проходящих стадию *перименопаузы*, были обнаружены следующие закономерности:

1) Уровень тревоги, определяемый по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), положительно коррелировал с возникновением неприятных телесных ощущений, болью, жаром, потливостью ($r=0,50$, $p<0,05$). Также обнаружилась положительная корреляционная связь уровня тревоги с нейровегетативной симптоматикой по шкале ММИ ($r=0,47$, $p<0,05$).

2) Показатель апатии, определенный с помощью ВАШ, у пациенток в периоде менопаузального перехода положительно коррелировал с ангедонией в рамках данной шкалы ($r=0,52$, $p<0,05$).

3) Высокие нейровегетативные показатели соответствовали высокой степени выраженности ипохондрического симптомокомплекса, что определялось положительной корреляционной связью между средним баллом соответствующей субшкалы ММИ и выраженностью ипохондрии по ВАШ ($r=0,43$, $p<0,05$).

4) Показатели тревоги по шкале HADS положительно коррелировал с суммарным баллом ММИ ($r=0,55$, $p<0,05$), показателями нейровегетативной субшкалы ММИ ($r=0,55$, $p<0,05$).

5) Уровень тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А) положительно коррелировал с менопаузальными симптомами, выявляемыми по шкале Хейфеца ($r=0,60$, $p<0,05$), ММИ ($r=0,87$, $p\leq 0,05$), нейровегетативными симптомами ММИ ($r=0,90$, $p<0,05$).

6) Повышенная МТ соответствовала высоким показателям длительности засыпания ($r=0,42$, $p<0,05$) и нарушений сна (в частности, апноэ во сне) по шкале PSQI ($r=0,39$, $p\leq 0,05$).

7) Обнаружилась прямая корреляционная связь между нарушениями дневного функционирования (PSQI-7) и нейровегетативными симптомами, определяемыми по шкале ММИ ($r=0,46$, $p\leq 0,05$).

8) Выявлена положительная взаимосвязь концентрации эстрадиола в сыворотке с выраженностью психосенсорных расстройств в клинической картине ($r=0,62$, $p<0,05$).

9) Уровень прогестерона у женщин в перименопаузальном периоде отрицательно коррелировал с показателями нарушений субъективного качества сна по шкале PSQI ($r=-0,85$, $p<0,05$) и шкалы депрессии Гамильтона НАМ-D ($r=-0,56$, $p<0,05$).

10) Уровень ЛГ положительно коррелировал с выраженностью ипохондрической симптоматики по ВАШ ($r=0,56$, $p<0,05$), баллами НАМ-D ($r=0,57$, $p<0,05$) и отрицательно – с индексом биполярности ($r=-0,58$, $p<0,05$).

В группе женщин, находящихся на этапе *ранней постменопаузы*, были обнаружены следующие корреляционные взаимосвязи:

1) Показатель уровня тревоги по ВАШ положительно коррелировал со степенью выраженности ипохондрической симптоматики ($r=0,47$, $p<0,05$), а также с баллами нейровегетативной субшкалы ММИ ($r=0,47$, $p<0,05$).

2) Высокие показатели апатии соответствовали повышенным показателям ангедонии по ВАШ ($r=0,57$, $p<0,05$). Положительная корреляционная взаимосвязь определялась и между уровнями ангедонии и психической анестезии ($r=0,58$, $p\leq 0,05$).

3) Степень выраженности неприятных ощущений в теле положительно коррелировала с показателями депрессии по шкале HADS ($r=0,46$, $p<0,05$), тревоги по шкале HAM-A ($r=0,53$, $p<0,05$). Корреляция данного параметра с показателями сна ISI и субъективного качества сна PSQI оказалась слабopоложительной: $r=0,31$, $p<0,05$ и $r=0,30$, $p<0,05$ соответственно.

4) Уровень выраженности ипохондрии, определяемый по ВАШ, положительно коррелировал с показателями шкал HADS ($r=0,33$, $p<0,05$), HAM D ($r=0,40$, $p<0,05$), HAM-A ($r=0,38$, $p<0,05$), Хейфеца ($r=0,35$, $p<0,05$), ММИ ($r=0,39$, $p<0,05$), нейровегетативной ($r=0,44$, $p<0,05$) и метаболической ($r=0,36$, $p<0,05$) субшкал ММИ.

5) Показатель шкалы HAM-A оказался связан с результатами нейровегетативной субшкалы ММИ ($r=0,76$, $p<0,05$). Слабopоложительная связь определялась между показателем тревоги по шкале HADS и нейровегетативной субшкалы ММИ ($r=0,48$, $p<0,05$).

6) Выявлена умеренно положительная корреляция между баллами ММИ и нарушениями сна по шкале ISI ($r=0,52$, $p<0,05$). Кроме того, показатель ISI положительно коррелировал с данными по шкале Хейфеца ($r=0,46$, $p<0,05$) и нейровегетативной субшкалы ММИ ($r=0,45$, $p<0,05$).

7) При анализе взаимовлияния гормональных показателей и клинических параметров было установлено, что пониженному уровню эстрадиола соответствуют более высокие показатели нарушения субъективного качества сна, определяемого по шкале PSQI ($r=-0,56$, $p\leq 0,05$) и уровня дневного функционирования ($r=-0,60$, $p\leq 0,05$).

8) В свою очередь, сниженному уровню прогестерона в постменопаузе соответствовали возросшие показатели HAM-A ($r=-0,57$, $p<0,05$), а также ММИ ($r=-0,63$, $p<0,05$), в частности по нейровегетативной субшкале ($r=-0,58$, $p<0,05$).

9) Уровень тестостерона, в свою очередь, отрицательно коррелировал с метаболическими проявлениями менопаузы по шкале ММИ ($r=-0,64$, $p<0,05$).

10) При этом уровень ЛГ положительно коррелировал с показателями выраженности тревоги по ВАШ ($r=0,76$, $p<0,05$).

4.5 Данные регрессионного анализа

С целью определения зависимости аффективного состояния от нейроэндокринных изменений и расстройств сна, сопровождающих менопаузу, а также вероятности развития отдельных психопатологических симптомов под их влиянием, нами был проведен регрессионный анализ. Так, путем множественной линейной регрессии были определены характер и степень зависимости количественных показателей тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона от выраженности менопаузального симптомокомплекса, определявшегося по шкалам Хейфеца, ММИ, нейровегетативной и метаболической субшкалам ММИ, ISI, PSQI и отдельным компонентам данной шкалы, уровней репродуктивных гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона, ФСГ, ЛГ).

Уравнение множественной линейной регрессии построено следующим образом:

$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n$, где Y – зависимая переменная, а X_1, X_2, \dots, X_n – независимые признаки (предикторы), a – константа, b_1, b_2, \dots, b_n – коэффициенты регрессии.

Зависимость показателей *тревоги по шкале НАМ-А* от нейроэндокринных факторов и нарушений сна продемонстрирована с помощью многофакторной регрессионной модели, полученной в результате отбора факторов методом исключения:

$Y_{\text{НАМ-А}} = -4,3 + 1,2 * X_{\text{Хейфец}} - 2,2 * X_{\text{ММИ}} + 2,7 * X_{\text{НВ}} + 2,3 * X_{\text{Мет.}} + 0,4 * X_{\text{ISI}} - 2,3 * X_{\text{PSQI}} + 3,9 * X_{\text{ЛГ}} - 3,2 * X_{\text{Тест.}} + 0,3 * X_{\text{ФСГ}} - 0,6 * X_{\text{Прог.}} - 3,7 * X_{\text{PSQI-1}} + 10,8 * X_{\text{PSQI-2}} + 4,9 * X_{\text{PSQI-3}} + 5,5 * X_{\text{PSQI-4}} + 8,3 * X_{\text{PSQI-5}} - 5,1 * X_{\text{PSQI-6}}$, где НВ – это нейровегетативная субшкала ММИ, Мет. – субшкала метаболическим симптомов ММИ, Прог. – прогестерон, Тест. – тестостерон, Эстр. – эстрадиол, PSQI-1 – субъективное качество сна, PSQI-2 – длительность засыпания (латентность сна), PSQI-3 – продолжительность сна, PSQI-4 – эффективность сна, PSQI-5 – нарушения сна, PSQI-6 – использование препаратов для сна, PSQI-7 – нарушение дневного функционирования.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,98$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока ($0,9 \leq r < 1$). Уровень статистической значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации ($R^2 = 0,96$), модель учитывает 96% факторов, определяющих изменения уровня тревоги по шкале Гамильтона.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, факторами риска развития тревоги являлись следующие показатели:

- шкала Хейфеца ($\beta = 1,2$, $p < 0,001$);
- нейровегетативные симптомы по шкале ММИ ($\beta = 2,7$, $p < 0,001$);
- метаболические симптомы по шкале ММИ ($\beta = 2,3$, $p < 0,001$);
- ISI ($\beta = 0,4$, $p < 0,001$);
- ЛГ ($\beta = 3,9$, $p < 0,001$);
- ФСГ ($\beta = 0,3$, $p < 0,001$);
- латентность сна ($\beta = 10,8$, $p < 0,001$);
- продолжительность сна ($\beta = 4,9$, $p < 0,001$);
- эффективность сна ($\beta = 5,5$, $p < 0,001$);
- нарушения сна ($\beta = 8,3$, $p < 0,001$).

Снижению риска развития тревоги способствовали:

- ММИ ($\beta = -2,2$, $p < 0,001$);
- PSQI ($\beta = -2,3$, $p < 0,001$);
- тестостерон ($\beta = -3,2$, $p < 0,001$);
- прогестерон ($\beta = -0,6$, $p < 0,001$);
- субъективное качество сна ($\beta = -3,7$, $p < 0,001$);
- использование препаратов для сна ($\beta = -5,1$, $p < 0,001$).

Для оценки влияния менопаузальных симптомов, нарушений сна и уровней гормонов на показатели *шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D)* построено следующее уравнение регрессии:

$$Y_{\text{НАМ-D}} = 12,9 + 0,6 * X_{\text{Хейфец}} - 1,8 * X_{\text{ММИ}} + 1,6 * X_{\text{НВ}} + 3,0 * X_{\text{Мет.}} + 0,4 * X_{\text{ISI}} + 1,7 * X_{\text{PSQI}} + 0,03 * X_{\text{Эстр.}} + 1,8 * X_{\text{ЛГ}} - 4,4 * X_{\text{Тест.}} - 0,1 * X_{\text{Прог.}} - 6,4 * X_{\text{PSQI1}} + 1,9 * X_{\text{PSQI2}} + 8,6 * X_{\text{PSQI5}}$$

Полученная модель множественной линейной регрессии построена также посредством исключения наименее информативных независимых показателей. Данная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,96$, что говорит о высокой тесноте связи по шкале Чеддока ($0,9 \leq r < 1$). Уровень статистической значимости составил $p < 0,001$. В соответствии со значением коэффициента детерминации $R^2 = 0,92$, данная модель учитывает 92% факторов, влияющих на изменения показателей шкалы депрессии Гамильтона.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, риск формирования высоких показателей депрессии зависел от следующих факторов:

- шкала Хейфеца ($\beta = 0,6$, $p < 0,001$);
- нейровегетативные симптомы по шкале ММИ ($\beta = 1,6$, $p < 0,001$);
- метаболические симптомы по шкале ММИ ($\beta = 3,0$, $p < 0,001$);
- ISI ($\beta = 0,4$, $p < 0,001$);
- PSQI ($\beta = 1,7$, $p < 0,001$);
- эстрадиол ($\beta = 0,3$, $p < 0,001$);
- ЛГ ($\beta = 1,8$, $p < 0,001$);
- латентность сна ($\beta = 1,9$, $p < 0,001$);
- нарушения сна ($\beta = 8,6$, $p < 0,001$).

Риск депрессии снижался при наличии высоких значений следующих показателей:

- ММИ ($\beta = -1,8$, $p < 0,001$);
- тестостерон ($\beta = -4,4$, $p < 0,001$);
- прогестерон ($\beta = -0,1$, $p < 0,001$);
- субъективное качество сна ($\beta = 6,4$, $p < 0,001$).

Влияние симптомов, связанных с менопаузой, на клинико-психопатологические проявления аффективных нарушений, такие как тревога,

апатия, ангедония, психосенсорные расстройства, психическая анестезия, соматические симптомы атипичной депрессии, неприятные ощущения в теле (боль, жар, потливость), ипохондрия у пациенток в пери- и постменопаузе оценивалось нами с помощью метода бинарной логистической регрессии. Для точности и удобства проведения регрессионного анализа количественные характеристики данных симптомов были преобразованы в качественные в соответствии с бинарной шкалой:

- 0 – отсутствие клинически выраженного симптома (0–1 балл по ВАШ);
- 1 – симптом отчетливо проявляется в клинической картине (2–4 балла по ВАШ).

В качестве предикторов риска развития психопатологической симптоматики были выделены показатели шкал Хейфеца, ММИ (в т. ч. нейровегетативной и метаболической субшкал), показатели АД и ЧСС, ИМТ, уровни глюкозы, общего холестерина, гормонов ГГГ-оси. Кроме того, в качестве предикторов риска формирования аффективных симптомов выступали нарушения сна, диагностированные по шкалам: ISI, PSQI и ее компоненты. Отбор факторов для построения регрессионных моделей выполнялся методом исключения с использованием статистики Вальда. Важно отметить, что построение регрессионных моделей для определения вероятности развития ангедонии, неприятных ощущений в теле (боли, жар, потливость) и ипохондрии оказалось невозможным, поскольку все независимые переменные были исключены в результате отбора.

Для определения вероятности возникновения *тревоги* в зависимости от указанных выше факторов была построена регрессионная функция:

$$P = 1 / (1 + e^{-y})$$

при стандартном уравнении регрессии $Y = 6,29 - 0,33 * X_{\text{ИМТ}} + 0,23 * X_{\text{НВ}}$, где P – вероятность возникновения тревоги, e – основание натуральных логарифмов 2,71...; Y – стандартное уравнение регрессии ($y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$), $X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела, $X_{\text{НВ}}$ – показатель нейровегетативной субшкалы ММИ.

Характеристики отдельных факторов, вошедших в регрессионную модель, представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Характеристики взаимосвязи факторов риска с вероятностью возникновения тревоги

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
ИМТ	0,72; 0,64-0,97	0,03*
Нейровегетативные симптомы (ММИ)	1,26; 1,00-1,58	0,04*

Примечание: * – связь предиктора с вероятностью развития тревоги – статистически значима ($p < 0,05$).

Таким образом, высокие показатели ИМТ были связаны с низким риском развития тревоги, а повышенные показатели нейровегетативной субшкалы ММИ увеличивали этот риск.

Построенная прогностическая модель определялась как статистически значимая ($p < 0,001$) и характеризовалась коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, равным 0,55, что свидетельствует об учете в модели 55% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития тревоги. Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа (рисунок 4.2).

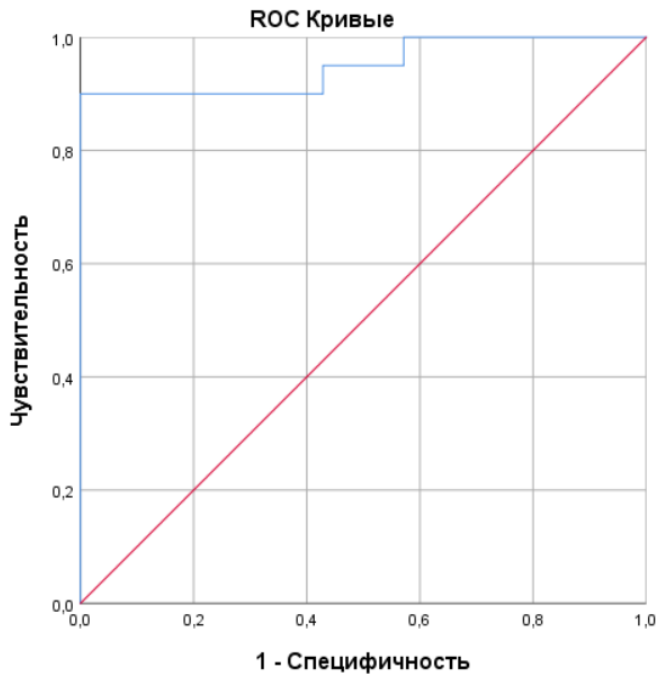


Рисунок 4.2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития тревоги от значений логистической функции P

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой $AUC=0,95\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,87–1,00). Значение прогностической функции P в точке cut-off (пороговое значение) было определено на уровне 0,831. При значениях функции 0,831 и выше прогнозировался высокий риск возникновения тревоги, при значениях ниже 0,831 – низкий риск.

Чувствительность модели при заданном пороговом значении функции P составила 90%, а специфичность – 100%.

Вероятность развития в клинической картине **апатии** в качестве ведущего симптома определялось с помощью регрессионной функции:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

при стандартном уравнении регрессии $Y = 4,01 + 1,36 * X_{PSQI2} - 0,27 * X_{НВ}$, где P – вероятность возникновения апатии, e – основание натуральных логарифмов 2,71...; Y – стандартное уравнение регрессии ($y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_nx_n$), X_{PSQI2} – длительность засыпания (латентность сна), $X_{НВ}$ – показатель нейровегетативной субшкалы ММИ.

В таблице 4.6 продемонстрированы показатели отношения шансов (ОШ) и доверительные интервалы (95% ДИ) для отобранных факторов.

Таблица 4.6 – Характеристики взаимосвязи факторов риска с вероятностью возникновения апатии

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
Длительность засыпания (PSQI-2)	3,89; 0,87-17,33	0,04*
Нейровегетативные симптомы (ММИ)	0,76; 0,59-1,00	0,04*

Примечание: * – связь предиктора с вероятностью развития апатии – статистически значима ($p < 0,05$).

Согласно полученным коэффициентам регрессии и данным, приведенным в таблице 4.6, высокие показатели длительности засыпания PSQI усиливали вероятность развития апатии, а повышенные нейровегетативные показатели ММИ – напротив, снижали ее.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), $R^2 = 0,70$. Значение коэффициента детерминации говорит о том, что 70% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития апатии, были включены в данную регрессионную модель. ROC-кривая приведена на графике (рисунок 4.3).

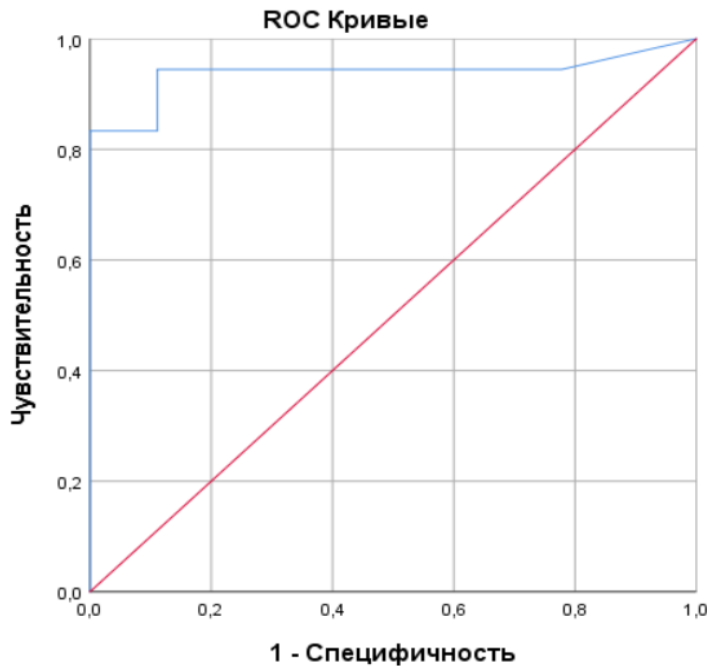


Рисунок 4.3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития апатии от значений логистической функции P

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,94\pm 0,05$ (95% ДИ: 0,84–1,00). Пороговое значение прогностической функции P определялось на уровне 0,426. Таким образом, при значениях функции 0,426 и выше прогнозировался высокий риск возникновения апатии (соответственно, при значениях ниже 0,426 риск снижался).

Чувствительность прогностической модели при заданном пороговом значении функции P- 94,4%, специфичность – 88,9%.

Влияние нейроэндокринных, биохимических факторов и расстройств сна на вероятность возникновения *психосенсорных расстройств* у женщин в перименопаузальном периоде и ранней постменопаузе продемонстрировано с помощью следующей функции:

$$P = 1 / (1 + e^{-y})$$

при стандартном уравнении регрессии $Y = -4,80 + 0,54 * X_{ISI} - 0,09 * X_{ЛГ}$, где P – вероятность возникновения психосенсорных расстройств, e – основание натуральных логарифмов 2,71...; Y – стандартное уравнение регрессии ($y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_nx_n$), X_{ISI} – показатель шкалы ISI, $X_{ЛГ}$ – уровень ЛГ.

Характеристики отдельных предикторов, повлиявших на развитие психосенсорных расстройств, представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Характеристики взаимосвязи факторов риска с вероятностью возникновения психосенсорных расстройств

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
ISI	1,71; 1,11-2,63	0,02*
ЛГ	0,92; 0,83-1,01	0,04*

Примечание: * – связь предиктора с вероятностью развития психосенсорных расстройств – статистически значима ($p < 0,05$).

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии и данными ОШ, риск развития психосенсорных расстройств снижался при невысоких уровнях ЛГ, и напротив, высокие показатели ISI увеличивали этот риск. Данная логистическая функция являлась статистически значимой ($p < 0,001$). $R^2 = 0,63$ (рисунок 4.4).

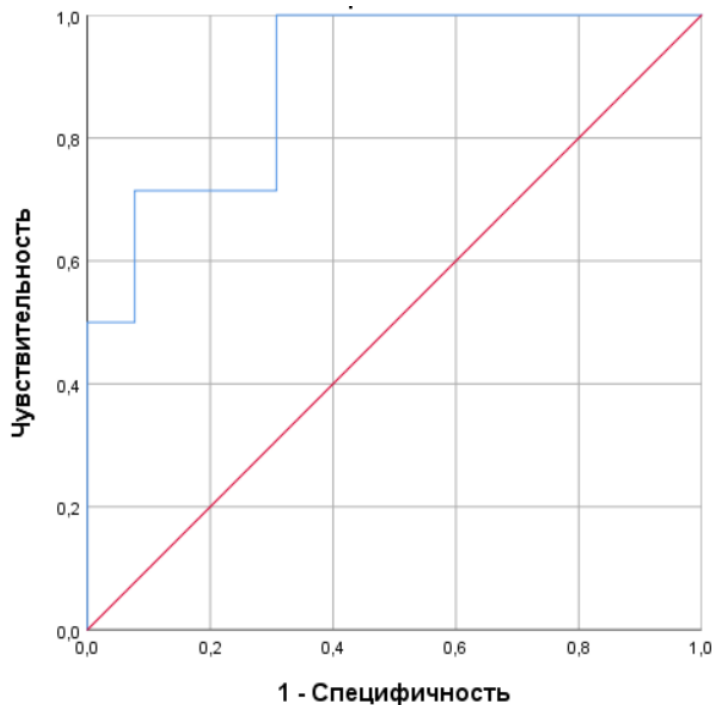


Рисунок 4.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития психосенсорных расстройств от значений логистической функции P

По результатам ROC-анализа, полученная кривая характеризовалась значением $AUC=0,90\pm 0,06$ (95% ДИ: 0,78–1,00). Значение прогностической функции P в точке cut-off было определено на уровне 0,309. Таким образом, при значении P, превышающем 0,309, прогнозировался высокий риск возникновения психосенсорных расстройств. При значениях ниже 0,309 вероятность развития данного симптома снижалась.

Чувствительность модели при указанном пороговом значении функции P составила 92,9%, а специфичность – 70,0%.

Влияние упомянутых выше прогностических факторов на развитие *психической анестезии* отражала функция логистической регрессии, приведенная ниже.

$$P = 1 / (1 + e^{-y})$$

при стандартном уравнении регрессии $Y = 1,34 + 3,80 * X_{PSQI7} - 0,44 * X_{НВ}$, где P – вероятность развития психической анестезии, e – основание натуральных логарифмов 2,71...; Y – стандартное уравнение регрессии ($y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$), X_{PSQI7} – нарушение функционирования в течение дня, $X_{НВ}$ – показатель нейровегетативной субшкалы ММИ.

Характеристики отдельных предикторов, включенных в модель, представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Характеристики взаимосвязи факторов риска с вероятностью возникновения психической анестезии

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
Нарушение дневного функционирования (PSQI-7)	44,53; 2,14-928,60	0,02*
Нейровегетативные симптомы (ММИ)	0,64; 0,44-0,95	0,03*

Примечание: * – связь предиктора с вероятностью развития психической анестезии – статистически значима ($p < 0,05$).

В соответствии с полученными данными (коэффициенты регрессии, ОШ), высокий риск психической анестезии был связан с нарушением дневного функционирования на фоне расстройств сна, в то время как выраженные нейровегетативные проявления снижали вероятность развития данного симптома.

Регрессионная модель характеризовалась статистической значимостью ($p < 0,001$). R^2 Найджелкера составил 0,70. Данные проведенного ROC-анализа представлены на графике (рисунок 4.5).

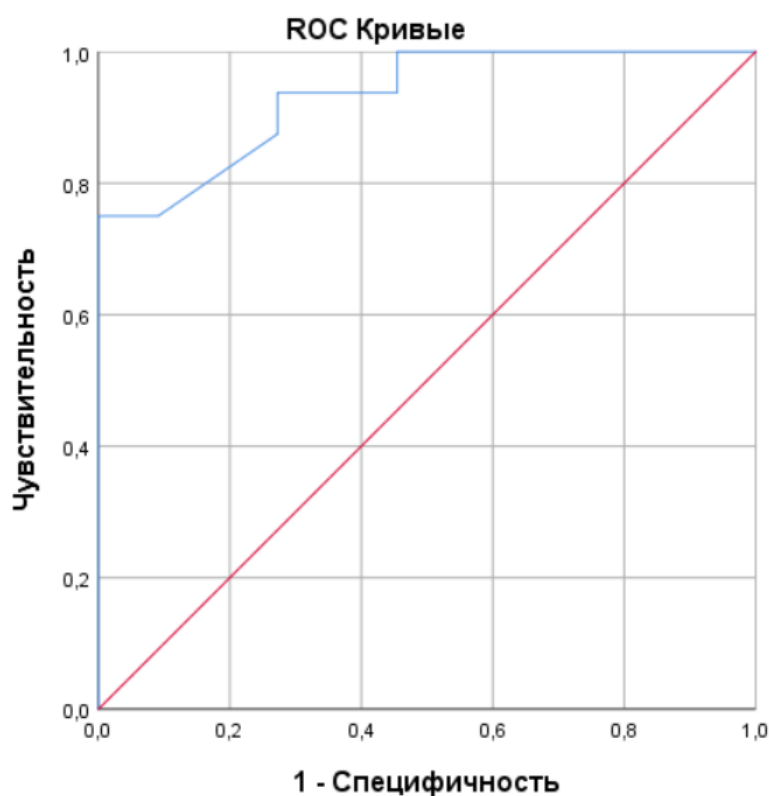


Рисунок 4.5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития психической анестезии от значений логистической функции P

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,93 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,84–1,00). Значение прогностической функции P в точке cut-off было определено на уровне 0,831. При значениях функции 0,831 и выше прогнозировался высокая вероятность развития психической анестезии. При значении ниже 0,831 – вероятность, соответственно, уменьшалась.

Чувствительность регрессионного анализа при заданном пороговом значении функции P составила 73,0%, специфичность – 100,0%.

Влияние нейроэндокринных и биохимических факторов риска, а также расстройств сна на формирование *соматического симптомокомплекса атипичной депрессии* определялось с помощью построения регрессионной модели, приведенной ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-y})$$

при стандартном уравнении регрессии $Y = -35,16 + 2,67 * X_{PSQI4} + 0,73 * X_{НВ} + 2,78 * X_{Хол}$, где P – вероятность развития соматических симптомов атипичной депрессии, e – основание натуральных логарифмов 2,71...; Y – стандартное уравнение регрессии ($y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$), X_{PSQI4} – показатель нарушения эффективности сна, $X_{НВ}$ – показатель нейровегетативной субшкалы ММИ, $X_{Хол}$ – уровень общего холестерина.

Особенности влияния отдельных факторов риска, вошедших в анализ, отражены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Характеристики взаимосвязи факторов риска с вероятностью возникновения соматических симптомов атипичной депрессии

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
Эффективность сна (PSQI-4)	14,48; 1,41-148,38	0,02*
Нейровегетативные симптомы (ММИ)	2,07; 1,03-4,15	0,04*
Общий холестерин	16,09; 0,81-321,58	0,05

Примечание: * – связь предиктора с вероятностью развития соматических симптомов атипичной депрессии – статистически значима ($p < 0,05$).

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, а также связью указанных предикторов с зависимым показателем, выраженная нейровегетативная симптоматика и высокие показатели нарушений эффективности сна по шкале PSQI увеличивали вероятность формирования соматических симптомов атипичной депрессии, в частности повышение аппетита, сонливость в течение дня, гиперсомния).

Уровень значимости прогностической модели был ниже 0,001, $R^2=0,70$, что свидетельствовало об учете в модели 70% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития соматических симптомов атипичной депрессии.

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа (рисунок 4.6).

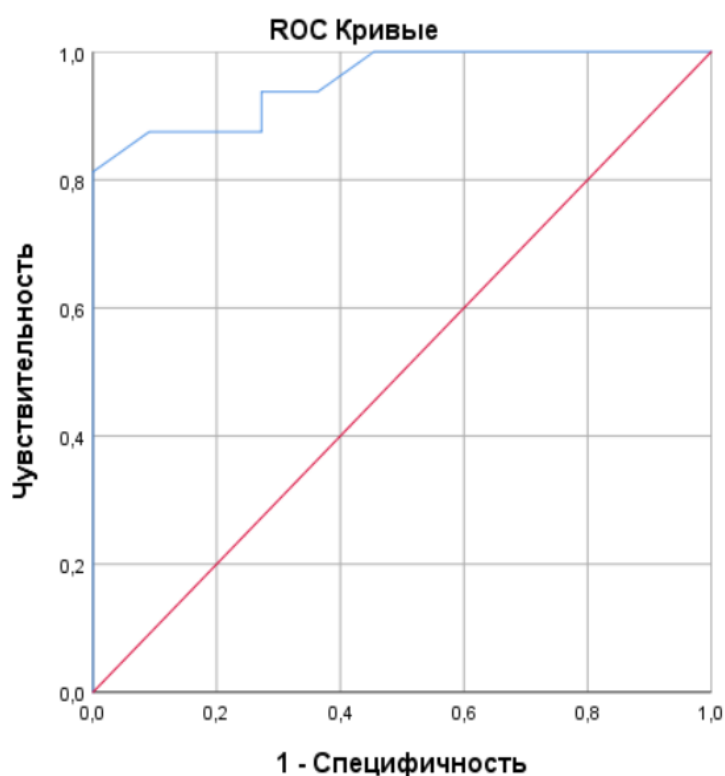


Рисунок 4.6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития соматических симптомов атипичной депрессии от значений логистической функции P

Полученная ROC-кривая определялась значением $AUC=0,96\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,88–1,00). Функции P в точке cut-off характеризовалась значением было на уровне 0,222, т. е. при значениях функции 0,222 и выше прогнозировался высокий риск возникновения соматических симптомов атипичной депрессии и наоборот.

Чувствительность данной регрессионной модели при заданном пороговом значении функции P была равна 93,8%, а специфичность – 72,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность аффективных нарушений среди женщин, находящихся в пери- и ранней постменопаузе, согласно данным крупных эпидемиологических исследований высока и составляет от 45 до 68% (Bromberger J.T. et al., 2004; Brown J.P. et al., 2009; Timur S., Sahin N.H., 2010; Maki P.M. et al., 2012; Lin H.L. et al., 2013; Mauas V., Korala-Sibley D.C., Zuroff D.C., 2014). В ходе данного исследования нами было установлено, что распространенность аффективных нарушений среди пациенток амбулаторной психиатрической службы в возрасте от 40 до 60 лет не отличалась от показателей в общей популяции и составляла 70,3%, что несколько превышает показатели, приводимые в зарубежных исследованиях. При этом в большей части исследований изучалась частота встречаемости именно депрессивных симптомов у женщин указанной возрастной группы, а не установленных с помощью диагностических критериев аффективных расстройств. Кроме того, если большинство авторов сходятся во мнении, что с наступлением менопаузы депрессивные симптомы действительно встречаются чаще (Bromberger J.T. et al., 2004, 2007, 2010, 2011; Freeman E.W. et al., 2006, 2008, 2014; Woods N.F. et al., 2008; Morrison M.F. et al., 2011; Willi J., Ehlert U., 2019), то выводы по распространенности отдельных аффективных расстройств неоднозначны. Так, возрастание риска развития клинически выраженной депрессии в перименопаузе оценивалось как незначительное, в сравнении с пременопаузой (de Kruif M. et al., 2016). Отсутствие различий в распространенности первого ДЭ в сравнении с повторным в изучаемой популяции подтвердилось в первом разделе данного исследования: частота встречаемости ДЭ и РДР была одинаковой и составляла 31,8%. В клинической картине текущего депрессивного эпизода у пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи преобладали тревога, апатия, соматические проявления атипичной депрессии (повышение аппетита, сонливость в течение дня), вегетативные расстройства и нарушения сна. В ряде публикаций подтверждается, что для депрессивных эпизодов на фоне менопаузы характерны

проявления беспокойства (Bromberger J.T. et al., 2003), атипичной депрессии (Тювина Н.А., 2011), инсомнии (Avis N.E., 2015). Однако другие авторы отмечают, что менопаузальным депрессиям более свойственна враждебность и раздражительность, нежели тревога (Gibbs Z. et al., 2015).

Как правило, депрессивные проявления у женщин в пери- и постменопаузе исследовались в контексте униполярной депрессии, и лишь немногие работы были посвящены особенностям течения БАР у данной группы пациенток (Marsh W.K. et al., 2012; Szeliga A. et al., 2021). В части исследования, посвященной частоте встречаемости аффективных нарушений у пациенток, получающих психиатрическую помощь в амбулаторных условиях, нам удалось выявить 6 (7,0%) пациенток с диагностированным БАР, причем 4 из них находились под диспансерным наблюдением, что подтверждает неблагоприятное течение данного расстройства у изучаемой категории пациенток. В основном, клинико-психопатологическом и эндокринологическом, разделе исследования, проводившемся среди пациенток стационара, отмечалась более высокая распространенность БАР: 14,6% в перименопаузе и 26,5% – в постменопаузе.

Согласно данным о репродуктивных расстройствах настроения (Schmidt P.J. et al., 2004), существует патогенетическая и клиническая связь между аффективными нарушениями в предменструальном, анте- и постнатальном, пери- и постменопаузальном периодах. Проведенный нами сравнительный анализ анамнестических и клинико-психопатологических сведений выявил, что более половины пациенток как в период менопаузального перехода (58,5%), так и после наступления менопаузы (53,1%) отмечали зависимость аффективного состояния от фазы менструального цикла в анамнезе. Частота встречаемости тревожных, депрессивных и субдепрессивных проявлений в перинатальном периоде оказалась ниже и составила 31,7% и 28,6% соответственно.

Кроме того, у большинства пациенток с наступлением менопаузы произошли изменения и в клиническом течении аффективного расстройства: так, на этапе менопаузального перехода чаще усложнялась структура депрессии с присоединением тревоги, сенесто-ипохондрической симптоматики, повышения

аппетита и дневной сонливости, а в постменопаузе происходило учащение аффективных эпизодов. Полученные данные, в совокупности с анамнестическими сведениями о достаточно высокой распространенности предменструальных и перинатальных аффективных нарушений у обследованных пациенток, могут свидетельствовать в пользу наличия у ряда женщин особой уязвимости к физиологическим изменениям в репродуктивной системе в рамках менструального цикла, беременности и послеродового периода, менопаузы.

В последнее время в научной литературе был накоплен ряд сведений о различиях в клинических особенностях аффективных нарушений на этапах пери- и постменопаузы. Считается, что для перименопаузы наиболее характерны дисфория, беспокойство и утомляемость, в то время как в постменопаузе аффективные симптомы менее выражены, однако чаще отмечается хроническое течение депрессии и регистрируются суицидальные мысли (Freeman E.W. et al., 2004; Kornstein S.G. et al., 2010; Weber M.T. et al., 2014).

В ходе исследования нам удалось выявить ряд особенностей протекания аффективных расстройств в зависимости от стадии менопаузы. Во время менопаузального перехода аффективные расстройства преимущественно характеризовались затяжным течением и высокой длительностью текущего эпизода. Необходимо отметить, что несмотря на длительное течение одного эпизода депрессии, такие пациентки чаще отвечали на терапию антидепрессантами, в сравнении с группой пациенток, находящихся в ранней постменопаузе.

В то же время, в постменопаузе аффективные, в том числе маниакальные и гипоманиакальные, эпизоды регистрировались чаще, чем в перименопаузе, и с большей вероятностью сопровождалась госпитализацией. На данном этапе эффективность терапии антидепрессантами была ниже в связи с повышенным риском инверсии фаз и формирования резистентности. Терапевтическая резистентность, бóльшая частота развития маниакальных либо гипоманиакальных эпизодов объясняют более частый и длительный прием нормотимиков данной категорией пациенток.

Литературные данные о соотношении тревожных и депрессивных проявлений в перименопаузе оказались неоднозначными. Тем не менее, есть сведения о наибольшей выраженности беспокойства в период менопаузального перехода (Bromberger J.T. et al., 2003), а ангедония, напротив, менее характерна для данного этапа (Ozturk O. et al., 2006). При этом, независимо от стадии менопаузы, депрессии могут протекать как субклинически (Bromberger J.T. et al., 2010), так и по типу инволюционной меланхолии (Смулевич А.Б., 2015). Согласно результатам данного исследования, в перименопаузальном периоде в клинической картине текущего аффективного эпизода преобладала атипичная и тревожно-депрессивная симптоматика с преимущественно сенесто-ипохондрическими и конверсионными проявлениями, синдромом навязчивых состояний. Кроме того, аффективная симптоматика чаще сопровождалась выраженными нейровегетативными симптомами, такими как «приливы», ночная потливость, снижением эффективности сна.

На этапе ранней постменопаузы депрессивный эпизод характеризовался более тяжелым течением, а клиническая картина соответствовала меланхолическому типу депрессии. В структуре текущего депрессивного эпизода превалировали апатия, ангедония, психическая анестезия, психосенсорные расстройства и ипохондрические идеи, причем аффективные нарушения сопровождалось увеличением длительности засыпания и диссомническими проявлениями, такими как ночные пробуждения, нарушения дыхания, кошмарные сновидения и болевые ощущения. О прогрессирующем характере расстройств сна в постменопаузе свидетельствуют и многие авторы, отмечая учащение апноэ, синдрома беспокойных ног, увеличение времени, необходимого для засыпания (Kalleinen N. et al., 2008; Galvan T. et al., 2017; Zolfaghari S. et al., 2019).

В формировании менопаузального симптомокомплекса ведущая роль отводится репродуктивным гормонам, в первую очередь, ФСГ (Harlow S.D. et al., 2012). Перед началом менопаузального перехода уровень эстрадиола может оставаться неизменным, либо немного повышаться (Lee S.J. et al., 1988; Klein N.A. et al., 2004). На данном этапе повышение уровня ФСГ, вероятно, обусловлено

сокращением числа овариальных фолликулов и снижением концентрации ингибина В (Reame N.E. et al., 1996). По мере увеличения числа ановуляторных циклов в перименопаузе постепенно снижается и уровень эстрадиола. При наступлении постменопаузы концентрация гонадотропинов нарастает, а эстрадиола и прогестерона – снижается (Hale G.E. et al., 2014). В нашем исследовании значимые различия ($p < 0,05$) были отмечены в концентрации уровней ФСГ и эстрадиола в зависимости от стадии менопаузы. Так, в перименопаузе концентрация ФСГ составила $34,58 \pm 29,13$ мМЕ/мл, а эстрадиола – $71,26 \pm 81,44$ пг/мл, в постменопаузе – $70,06 \pm 44,95$ мМЕ/мл и $24,03 \pm 19,55$ пг/мл соответственно.

Колебания уровней репродуктивных гормонов приводят к формированию ВМС («приливы», ночная потливость, головокружения), персистирующих на протяжении пери- и постменопаузы, притом, что чаще они выявляются в перименопаузальном периоде, в соответствии с диагностическими критериями STRAW + 10 (Hale G.E. et al., 2014). В данном исследовании вазомоторная симптоматика была включена в нейровегетативный симптомокомплекс и определялась соответствующей субшкалой ММИ: «приливы», потливость, приступы удушья, дермографизм, уровень АД и т.д. В перименопаузе данная симптоматика оказалась более выраженной по сравнению с постменопаузой. Кроме того, средний показатель ЧСС ($91,88 \pm 9,84$ уд/мин) соответствовал тахикардии.

По-прежнему остается неоднозначной роль место метаболических дисфункций и соматических нарушений (избыточный вес или ожирение, возрастание уровней глюкозы и общего холестерина, сахарный диабет, тиреоидная дисфункция, остеопороз, мышечно-суставные боли и др.) в перименопаузе. Считается, что нарастание метаболических симптомов более характерно для постменопаузального периода (Janssen I. et al., 2008). Кроме того, в постменопаузе отмечались положительные корреляции между уровнем ФСГ, остеопорозом и ожирением (Sun L. et al., 2006; Zhu L. L. et al., 2012; Liu, P. et al., 2017). Однако в исследовании Zhang C. et al. (2020) обнаруживалась взаимосвязь между уровнем ФСГ и ОТ, а также риском развития метаболических симптомов и в перименопаузе

(Zhang C. et al., 2020). В проведенной нами оценке метаболических дисфункций было установлено, что они наиболее выражены в постменопаузальном периоде.

Существует ряд исследований, подтверждающих взаимосвязь между аффективными нарушениями и нейроэндокринными изменениями, сопровождающими менопаузу. Согласно теории «домино» именно нейроэндокринные изменения приводят к нарушениям сна, а те, в свою очередь, к формированию психических симптомов (Freeman E.W. et al., 2004; Perry V.L. et al., 2008). Нами было установлено, что на выраженность тревоги и в пери-, и в постменопаузальном периоде оказывали влияние нейровегетативные и метаболические нарушения, развивающиеся на фоне менопаузы. Отдельно необходимо отметить, что высокие уровни ФСГ и ЛГ и сниженные показатели прогестерона и тестостерона увеличивали риск развития тревоги, что может быть обусловлено как опосредованным влиянием гормонов ГТГ-оси на клинические проявления тревоги (Freeman E.W. et al., 2006), так и непосредственно анксиолитическим влиянием прогестерона (Gordon J.L. et al., 2015). Роль тестостерона в формировании тревожной симптоматики недостаточно изучена, однако есть сведения о том, что по мере снижения уровня тестостерона уменьшается реактивность миндалевидного тела, что может увеличивать уязвимость к аффективным расстройствам (van Wingen G., et al., 2009).

Как в пери-, так в ранней постменопаузе невысокие показатели нейровегетативных нарушений повышали риск формирования апатии и психической анестезии. Кроме того, апатия, ангедония и психическая анестезия формировали общий для постменопаузальной депрессии симптомокомплекс.

Следует также отметить, что в перименопаузе уровень эстрадиола положительно коррелирует с выраженностью психосенсорных расстройств, что, может говорить о том, что структура аффективных расстройств в перименопаузе связана не столько со снижением уровня данного гормона, сколько с его колебаниями (Schmidt P.J. et al., 2004).

Также установлено, высокие показатели нейровегетативных и метаболических нарушений у пациенток в периоде менопаузального перехода и в

ранней постменопаузе являются факторами риска формирования депрессивных расстройств. Кроме того, риск развития депрессии в пери- и постменопаузе усиливают и повышенные концентрации ЛГ и эстрадиола. Напротив, показатели уровня прогестерона в пери- и ранней постменопаузе отрицательно коррелируют с психометрическими параметрами депрессии, что, вероятно, обусловлено влиянием данного гормона на поддержание устойчивости к стрессовым факторам (Süss H. et al., 2021).

Отдельное место в клинической картине аффективных эпизодов у женщин в пери- и постменопаузе занимают ипохондрические проявления. Так, в перименопаузе показатели ипохондрии по ВАШ положительно коррелируют с уровнем ЛГ, а в ранней постменопаузе высокие показатели ипохондрии отмечаются наряду с повышенными показателями тревожной симптоматики, а также нейровегетативных и метаболических проявлений менопаузального симптомокомплекса.

Нарушения сна, характерные для перименопаузы и раннего постменопаузального периода, были ассоциированы с рядом нейроэндокринных факторов, характерных для данного этапа (Gervais N.J. et al., 2017; Silvestri R. et al., 2019). Так, у пациенток в перименопаузе повышенная МТ ассоциировалась с большей длительностью засыпания и ухудшением показателей таких расстройств сна, как апноэ и ночные пробуждения. Вероятно, это обусловлено как изменением общего соматического благополучия, так и непосредственным усилением респираторных нарушений во сне в связи с повышением массы тела (Baker F.C. et al., 2018).

Высокие показатели нейровегетативных нарушений в перименопаузе регистрировались наряду с нарушением дневного функционирования, а низкие уровни прогестерона были связаны с повышенными показателями нарушения субъективного качества сна, что могло быть обусловлено воздействием данного гормона на бензодиазепиновые рецепторы (Deurveilher S. et al., 2013; de Zambotti M. et al., 2015).

В постменопаузе высокие показатели нейровегетативных симптомов сопровождают высокие показатели нарушения субъективного качества сна, а повышенный уровень эстрадиола связаны как с более низким качества сна, так и со сниженным уровнем функционирования в течение дня, что может быть связано с опосредованной регуляцией данным гормоном циркадных ритмов (Mong J.A., Cusmano D.M., 2016).

Важным результатом данной работы является подтверждение актуальности проблемы аффективных нарушений на фоне репродуктивной инволюции у пациенток, получающих амбулаторную психиатрическую помощь. Кроме того, в результате исследования установлены взаимосвязи между нейроэндокринными, метаболическими, гормональными показателями менопаузы и проявлениями аффективных расстройств и диссомническими симптомами, а также выделены клинические особенности депрессивных нарушений на этапе пери- и постменопаузы. Выявлены дис- и парасомнические нарушения, характерные для аффективных расстройств, протекающих на фоне менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Вместе с тем проблема диагностики аффективных расстройств в пери- и раннем постменопаузальном периоде, в особенности впервые возникших эпизодов, а также динамики данных нарушений в постменопаузальном периоде по-прежнему остается актуальной и требующей уточнения.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости и клиническая картина аффективных нарушений у пациенток амбулаторного звена психиатрической помощи, находящихся на этапе менопаузального перехода и ранней постменопаузы, определялась следующими особенностями:

1.1 Частота встречаемости аффективных расстройств среди пациенток в возрасте 40–60 лет составила 70,3%.

1.2 У пациенток в менопаузе диагностировались: эпизоды униполярной депрессии – как первичные (31,8%) так и повторные в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (31,8%); СТДР – 29,4% случаев; БАР – 7,0 % случаев.

1.3 В клинической картине аффективных расстройств у пациенток данной возрастной группы преобладали: тревога (78,8%), апатия (57,7%), соматические симптомы атипичной депрессии (63,5%), вегетативная симптоматика (68,2%), нарушения сна (91,7%).

2. Сравнительный анализ клинико-психопатологической структуры аффективных расстройств у женщин в пери- и постменопаузальном периоде выявил ряд различий в клинической картине аффективных эпизодов.

2.1 В перименопаузе у пациенток преобладает симптоматика атипичной (63,4%) и тревожной (87,8%) депрессии, сопровождающаяся сенесто-ипохондрическими (68,3%) и конверсионными (68,3%) проявлениями, obsessions (58,5%), выраженными нейровегетативными симптомами в виде неприятных телесных ощущений, боли, жара, потливости.

2.2 У пациенток на этапе раннего постменопаузального периода депрессия определяется преимущественно меланхолическими проявлениями (59,2%), а в структуре текущего депрессивного эпизода преобладают апатия, ангедония, психосенсорные расстройства, психическая анестезия, и ипохондрические идеи.

При этом степень выраженности аффективной симптоматики соответствует тяжелому депрессивному эпизоду.

3. В перименопаузе и ранней постменопаузе на фоне аффективных расстройств выявлены нарушения сна, выраженность и структура которых различается в зависимости от стадии менопаузы:

3.1 Для перименопаузы более характерно снижение эффективности сна.

3.2 В ранней постменопаузе определяется высокая степень выраженности нарушений сна, увеличение длительности засыпания и такие расстройства, как ночные пробуждения, апноэ во сне, кошмарные сновидения, болевые ощущения.

3.3 Взаимосвязь степени выраженности нарушений сна с нейровегетативными, метаболическими и гормональными показателями в перименопаузе определяется следующими особенностями:

а) увеличение длительности засыпания, апноэ и пробуждениями среди ночи характерны для пациенток с повышенной массой тела, а высокие показатели нарушений субъективного качества сна сопровождаются низкими уровнями прогестерона;

б) ухудшение дневного функционирования сопровождается выраженными нейровегетативными проявлениями.

3.4 В постменопаузе нарушения субъективного качества сна сопровождаются высокой степенью выраженности неприятных телесных ощущений и нейровегетативных симптомов и низкой концентрацией эстрадиола.

4. Выявлены следующие особенности нейроэндокринных, психовегетативных и биохимических параметров менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с аффективными расстройствами:

4.1 В перименопаузе нейровегетативные проявления (колебания АД и ЧСС, приливы жара, потливость и др.) отличаются большей выраженностью в сравнении с постменопаузой.

4.2 В рамках симптомокомплекса раннего постменопаузального периода преобладают показатели метаболической субшкалы ММИ (ожирение, СД, тиреоидная дисфункция, мышечно-суставные боли и др.), что наряду с

повышенными уровнями глюкозы и общего холестерина, свидетельствует о большей выраженности обменных нарушений у данной категории пациенток.

5. В формировании аффективных расстройств у пациенток в менопаузе участвуют следующие факторы: нейровегетативные и метаболические проявления менопаузального симптомокомплекса, а также гормональные параметры.

5.1 Факторами риска развития тревоги как в пери-, так и в постменопаузе являются выраженные нейровегетативные расстройства и метаболические симптомы, а также повышенные уровни гонадотропных гормонов – ФСГ и ЛГ.

5.2 Как в пери-, так и в постменопаузе высокий риск развития апатии и психической анестезии связан с низкой степенью выраженности нейровегетативных проявлений.

5.3 Высокая степень выраженности ипохондрической симптоматики в перименопаузе соответствует повышенной концентрации ЛГ, а в постменопаузе – высоким показателями нейровегетативных и метаболических проявлений менопаузального симптомокомплекса.

5.4 В качестве основных факторов риска развития депрессии в пери- и постменопаузе выделены нейровегетативные и метаболические проявления менопаузального симптомокомплекса, а также высокие уровни ЛГ и эстрадиола.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проведение комплексного клинического обследования с изучением гормонального профиля, антропометрических и гемодинамических показателей у женщин с аффективными расстройствами в возрасте 40–60 лет с привлечением полипрофессиональной команды врачей (психиатра, гинеколога, эндокринолога) для адекватной диагностики и разработки оптимальной терапевтической тактики.

2. На этапе менопаузального перехода женщинам, находящимся в группе риска развития аффективных расстройств (наличие аффективных расстройств в анамнезе, в том числе предменструального дисфорического расстройства либо перинатальной депрессии; клинически выраженные нейровегетативные и метаболические симптомы менопаузы), необходимо проводить скрининг на выявление аффективной симптоматики и нарушений сна по психометрическим шкалам (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, индекс выраженности бессонницы, Питтсбургский опросник на определение качества сна), а также определять степень выраженности менопаузального симптомокомплекса по шкалам Хейфеца и Модифицированному менопаузальному индексу (ММИ).

3. Пациенткам с аффективными нарушениями, протекающими на фоне менопаузального перехода и ранней постменопаузы, требуется динамический контроль метаболических показателей (масса тела, окружность талии, индекс массы тела, уровень глюкозы и липидный профиль), которые необходимо учитывать при назначении психофармакотерапии.

4. Оценка уровней репродуктивных гормонов у пациенток, получающих психиатрическую помощь в возрасте 40–60 лет целесообразна только при наличии выраженной нейровегетативной симптоматики (приливы, потливость, жар, головокружения), а также при решении вопроса о назначении гормонозаместительной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

БАР – биполярное аффективное расстройство

БДР – большое депрессивное расстройство

ВМС – вазомоторные симптомы

ГГА – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ось)

ГГГ – гипоталамо-гипофизарно-гонадная (ось)

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЭ – депрессивный эпизод

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ММИ – модифицированный менопаузальный индекс

МТ – масса тела

ОТ – окружность талии

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СТДР – смешанное тревожное и депрессивное расстройство

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ALLO – аллопрегнанолон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бек, А. Когнитивная терапия депрессии / А. Бек, А. Раш., Б. Шо, Г. Эмери. - СПб.: Питер, 2003. - 298 с.
2. Введение в психиатрическую клинику / Э. Крепелин. - М.: Бином, 2004. - 493 с.
3. Психиатрия: руководство для врачей и студентов / В.А. Гиляровский. - 4-е издание, исправленное и дополненное. - Москва: Государственное издательство медицинской литературы МЕДГИЗ, 1954. - 520 с.: ил.
4. Мазо, Г.Э. Депрессивное расстройство / Г.Э. Мазо, Н.Г. Незнанов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 112 с.
5. Мазо, Г.Э. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода / Г.Э. Мазо, М.А. Ганзенко // Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал им. П.Б.Ганнушкина). - 2016. - Т. 18, № 6. - С. 30–36.
6. Менопауза. Доклад научной группы ВОЗ / Всемирная организация здравоохранения. - Женева, 1984. - 124 с. - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41526/4/WHO TRS 670 rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41526/4/WHO_TRS_670_rus.pdf).
7. Мосолов, С.Н. Валидизация российской версии опросника NCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства / С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова, А.А. Шафаренко, П.В. Алфимов, А.Б. Костюкова, А.А. Курсаков, Л.В. Образцова // Социальная и клиническая психиатрия. - 2015. - Т. 25, №1. - С. 21–30.
8. Мосолов, С.Н. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства / С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова // Современная терапия психических расстройств. - 2014. - №2. - С. 2–12.

9. Пайнз, Д. Бессознательное использование своего тела женщиной / Д. Пайнз. - СПб.: Восточно-европейский институт психоанализа, 1997. - 195 с.
10. Сметник, В.П. Руководство по климактерию / В.П. Сметник, В.И. Кулаков. - М.: МИА, 2001.- 120 с.
11. Смулевич, А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях / А.Б. Смулевич. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. - 640 с.
12. Сухих, Г.Т. Менопауза и климактерическое состояние у женщин: клинические рекомендации / Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, С.В. Юренева [и др.]. - Москва: Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2016. - 38 с.
13. Тювина, Н.А. Депрессии у женщин, манифестирующие в период климактерия / Н.А. Тювина, В.В. Балабанова, Е.О. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117, № 3. - С. 22–27.
14. Тювина, Н.А. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия / Н.А. Тювина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2011. - № 1. - С. 66–71.
15. Хейфец, С.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии: Учеб.-метод. пособие / С.Н. Хейфец - Барнаул: Томск: ТГМИ, 1983. - 62 с.
16. Юренева, С.В. Депрессивные расстройства у женщин в перименопаузе и постменопаузе / С.В. Юренева, Г.Я. Каменецкая // Гинекология. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 40–43.
17. Achermann, P. The two-process model of sleep regulation revisited / P. Achermann // Aviat. Space Environ. Med. - 2004. - Vol.75. - P. A37-43.
18. Ahmady, F. Quality of sleep in women with menopause and its related factors / F. Ahmady, M. Niknami, Z.B. Khalesi // Sleep Sci. - 2022. - Vol. 15(1). - P. 209-214.
19. Aiken, C.B. The Bipolarity Index: a clinician-rated measure of diagnostic confidence / C.B. Aiken, R.H. Weisler, G.S. Sachs // J. Affect. Disord. - 2015. - Vol. 177. - P. 59-64.

20. Angst, J. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients / J. Angst, R. Adolfsson, F. Benazzi et al. // *J. Affect. Disord.* - 2005. - Vol. 88 (2). - P. 217-233.
21. Avis, N.E. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts women's health study / N.E. Avis, D. Brambilla, S.M. McKinlay, K. Vass // *Ann. Epidemiol.* - 1994. - Vol. 4. - N 3. - P. 214 - 220.
22. Avis, N.E. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition / N.E. Avis, S.L. Crawford, G. Greendale et al. // *JAMA Intern. Med.* - 2015. - Vol.175. - P. 531-539.
23. Baker, F.C. Sleep and sleep disorders in the menopausal transition / F.C. Baker, L. Lampio, T. Saareanta et al. // *Sleep Med. Clin.* - 2018. - Vol.13. - P.443-456.
24. Bianchi, M.T. Nocturnal hot flashes: relationship to objective awakenings and sleep stage transitions / M.T. Bianchi, S. Kim, T. Galvan et al. // *J. Clin. Sleep Med.* - 2016. - Vol.12. - P. 1003-1009.
25. Blumel, J.E. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study / J.E. Blumel, P. Chedraui, G. Baron et al. - *Climacteric.* - 2012. - Vol.15. - P.542 -551.
26. Bonanni, E. Insomnia and hot flashes / E. Bonanni, A. Schirru, M.C. Di Perri et al. // *Maturitas.* - 2019. - Vol.126. - P. 51-54.
27. Bromberger, J.T. Depression during and after the perimenopause / J.T. Bromberger, C.N. Epperson // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* - 2018. - Vol. 45. - N 4. - P. 663-678.
28. Bromberger, J.T. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women / J.T. Bromberger, S.F. Assman, N.E. Avis et al. // *Am. J. Epidemiol.* - 2003. - Vol. 158. - P. 347 -356.
29. Bromberger, J.T. Depressive symptoms during the menopausal transition: the study of women's health across the nation (SWAN) / J.T. Bromberger, K.A. Matthews, L.L.Schott et al. // *J. Affect. Disord.* - 2007. - Vol. 103. - P. 267-272.

30. Bromberger, J.T. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / J.T. Bromberger, L.L. Schott, H.M. Kravitz et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2010. - Vol. 67. - P. 598-607.

31. Bromberger, J.T. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / J.T. Bromberger, H.M. Kravitz, Y.F. Chang et al. // *Psychol. Med.* - 2011. - Vol. 41. - P. 1879-1888.

32. Bromberger, J.T. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / J.T. Bromberger, S. Harlow, N. Avis et al. // *Am. J. Public Health.* - 2004. - Vol. 94. - P. 1378-1385.

33. Bromberger, J.T. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? / J.T. Bromberger, L. Schott, H.M. Kravitz, H. Joffe // *Psychol. Med.* - 2015. - Vol. 45. - P. 1653-1664.

34. Brown, J.P. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife / J.P. Brown., L. Gallicchio, J.A. Flaws. et al. // *Maturitas.* - 2009. - Vol.62. - P. 184-189.

35. Bruyneel, M. Sleep disturbances in menopausal women: aetiology and practical aspects / M. Bruyneel // *Maturitas.* - 2015. Vol.81. P.406-409.

36. Burcusa, S. L. Risk for recurrence in depression / S.L. Burcusa, W. Giacono // *Clin. Psychol. Rev.* - 2007. - Vol. 27(8). - P. 959-985.

37. Burger, H.G. Cycle and hormone changes during perimenopause: The key role of ovarian function / H.G. Burger, G.E. Hale, L. Dennerstein, D.M. Robertson // *Menopause.* - 2008. - Vol.15(4). - P.603-612.

38. Buysse, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D.J. Buysse, C.F. Reynolds 3rd, T.H. Monk et al. // *Psychiatry Res.* - 1989. - Vol. 28 (2). - P. 193-213.

39. Cagnacci, A. Role of melatonin in circadian rhythm at menopause / A. Cagnacci // *Climacteric.* - 2017. - Vol.20. - P. 183.

40. Campbell, S.S. The nature of spontaneous sleep across adulthood / S.S. Campbell, P.J. Murphy // *J. Sleep Res.* - 2007. - Vol.16. - P. 24-32.
41. Caretto, M. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women / M. Caretto, A. Giannini, T. Simoncini // *Maturitas.* - 2019. - Vol. 128. - P. 1-3.
42. Carranza-Lira, S. Melatonin and climactery / S. Carranza-Lira, F. Garcia Lopez // *Med. Sci Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* - 2000. - Vol.6. - P. 1209-1212.
43. Carrier, J. Sex differences in age-related changes in the sleep-wake cycle / J. Carrier, K. Semba, S. Deurveilheret al. // *Front. Neuroendocrinol.* - 2017. - Vol.47. - P. 66-85.
44. Cavanagh, A. Differences in the expression of symptoms in men versus women with depression: a systematic review and meta-analysis / A. Cavanagh et al. // *Harv. Rev. Psychiatry.* - 2017. - Vol. 25. - N 1. - P. 29-38.
45. Chu, K. Biopsychosocial risk factors of depression during menopause transition in southeast China / K. Chu, J. Shui, L. Ma et al. // *BMC Women's Health.* - 2022. - Vol. 22 (1). - P. 273.
46. Clayton, A.H. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women / A.H. Clayton, P.T.Ninan // *Primary Care Companion to the J. Clin. Psychiatry.* - 2010. - Vol.12(1). - PCC 08r00747.
47. Cohen, L.S. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles / L.S. Cohen, C.N. Soares, A.F. Vitonis et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2006. - Vol. 63. - N 4. - P. 385-390.
48. Cray, L.A. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study / L.A. Cray, N.F. Woods, J.R. Herting et al. // *Menopause.* - 2012. - Vol.19. - P. 864-869.
49. Culpepper, L. Secondary insomnia in the primary care setting: review of diagnosis, treatment, and management / L. Culpepper // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2006. - Vol. 22(7). - P. 1257-1268.

50. Da Fonseca, A.M. Impact of age and body mass on the intensity of menopausal symptoms in 5968 Brazilian women / A.M. Da Fonseca, V.R. Bagnoli, M.A. Souza et al. // *Gynecol. Endocrinol.* - 2013. - Vol.29. - P. 116-118.

51. Deecher, D. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes / D. Deecher, T.H. Andree, D. Sloan, L.E. Schechter // *Psychoneuroendocrinology.* - 2008.- Vol. 33. - N 1. - P. 3-17.

52. De Kruif, M. Depression during the perimenopause: A meta-analysis / M. de Kruif, A.T. Spijker, M.L. Molendijk // *J. Affect. Disord.* - 2016. - Vol. 206. - P. 174-180.

53. Dennerstein, L. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and reentering the home / L. Dennerstein, E. Dudley, J. Guthrie // *Psychol. Med.* 2002. - Vol.32(3). - P.545-550.

54. Deurveilher, S. Ovarian hormones promote recovery from sleep deprivation by increasing sleep intensity in middle-aged ovariectomized rats / S. Deurveilher, M.E. Seary, K. Semba // *Horm. Behav.* - 2013. - Vol.63. - P. 566-576.

55. De Zambotti, M. Interaction between reproductive hormones and physiological sleep-in women / M. De Zambotti, I.M. Colrain, F.C. Baker // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2015. - Vol.100. - P. 1426-1433.

56. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2nd ed (DSM-II). - Washington DC: American Psychiatric Association, 1968. -119p.

57. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. - Arlington: American Psychiatric Association, 2013. - 992 p.

58. Eichling, P.S. Menopause Related Sleep Disorders / P.S. Eichling, J. Sahni // *J. Clin. Sleep Med.* - 2005. - Vol. 1. - N 3. - P. 291-300.

59. El Khoudary, S.R. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / S.R. El Khoudary, G. Greendale, S.L. Crawford et al. // *Menopause.* - 2019. - Vol. 26(10). - P.1213-1227.

60. Faravelli, C. Assessment of depression: A comparison of rating scales / C. Faravelli, G. Albanesi, E. Poli // *J. Affect. Disord.* - 1986. - Vol. 11(3). - P. 245-253.

61. Freedman, R.R. Core body temperature during menopausal hot flushes / R.R. Freedman, S. Woodward // *Fertil. Steril.* - 1996. - Vol.65. - P. 1141-1144.
62. Freeman, E.W. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression / E.W. Freeman, M.D. Sammel, H. Lin, D.B. Nelson // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2006. - Vol. 63. - P. 375-382.
63. Freeman, E.W. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause / E.W. Freeman, M.D. Sammel, L. Liu et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2004. - Vol. 61. - P. 62-70.
64. Freeman, E.W. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause / E.W. Freeman, M.D. Sammel, D.W. Boorman, R. Zhang // *JAMA Psychiatry.* - 2014. - Vol. 71. - N 1. - P. 36-43.
65. Freeman, E.W. Poor sleep in relation to natural menopause: a population-based 14-year follow-up of midlife women / E.W. Freeman, M.D. Sammel, S.A. Gross et al. // *Menopause.* - 2015. - Vol. 22. - P. 719-726.
66. Freeman, E.W. Symptoms in the menopausal transition: Hormone and behavioral correlates / E.W. Freeman, M.D. Sammel, H. Lin et al. // *Obstet. Gynecol.* - 2008. - Vol. 111. - N 1. - P. 127-136.
67. Galvan, T. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study / T. Galvan, J. Camuso, K. Sullivan et al. // *Menopause.* - 2017. - Vol.24 - P.112-117.
68. Gervais, N.J. Ovarian hormones, sleep and cognition across the adult female lifespan: an integrated perspective / N.J. Gervais, J.A. Mong, A. Lacreuse. // *Front. Neuroendocrinol.* - 2017. - Vol.47. - P. 134-153.
69. Gibbs, Z. Factors associated with depression during the perimenopausal transition / Z. Gibbs, S. Lee, J. Kulkarni // *Women's Health Issues.* - 2013. - Vol. 23. - N 5. - P. 301-307.
70. Gibbs, Z. The unique symptom profile of perimenopausal depression / Z. Gibbs, S. Lee, J. Kulkarni // *Clinical Psychologist.* - 2015. - Vol. 19. - N 2. - P. 76-84.

71. Gold, E.B. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multiracial/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.

72. Gordon, J.L. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model / J.L. Gordon, S.S. Girdler, S.E. Meltzer-Brody et al. // *Am. J. Psychiatry.* - 2015. - Vol. 172. - P. 227-236.

73. Gordon, J.L. The role of estradiol fluctuation in the pathophysiology of perimenopausal depression: A hypothesis paper / J.L. Gordon, B. Sander // *Psychoneuroendocrinology.* - 2021. - Vol. 133. - P.105418.

74. Guidozi, F. Sleep and sleep disorders in menopausal women / F. Guidozi // *Climacteric.* - 2013. - Vol.16. - P.214-219.

75. Hakimi, S. Comparing the pattern of menopausal symptoms, concern and attitudes in urban and rural postmenopausal Iranian women / S. Hakimi, H.B. Haggi, S.K. Shojai, M. Farahbakhsh, F. Farhan // *J. Menopausal Med.* - 2018. - Vol. 24(1). P. 50-55.

76. Hale, G.E. The perimenopausal woman: endocrinology and management / G.E. Hale, D.M. Robertson, H.G. Burger // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* - 2014. - Vol. 142. - P. 121-131.

77. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 1960. - Vol. 23(1). - P. 56-62.

78. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *Br. J. Med. Psychol.* - 1959. - Vol. 32. - P. 50-55.

79. Harder, J.A. Brain-derived neurotrophic factor and mood in perimenopausal depression / J.A. Harder, R.N. Fichorova, A. Srivastava et al. // *J. Affect. Disord.* - 2022. - Vol. 300. - P. 145-149.

80. Harlow, B.L. Association of medically treated depression and age at natural menopause / B.L. Harlow, D.W. Cramer, K.M. Annis // *Am. J. Epidemiol.* - 1995. - Vol. 141. - P. 1170-1176.

81. Harlow, B.L. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods

and Cycles / B.L. Harlow, L.A. Wise, M.W. Otto et al. // Arch. Gen. Psychiatry. - 2003. - Vol.60. - P.29-36.

82. Harlow, B.L. Early life menstrual characteristics and pregnancy experiences among women with and without major depression: The Harvard study of moods and cycles / B.L. Harlow, L.S. Cohen, M.W. Otto, D. Spiegelman, D.W. Cramer // J. Affect. Disord. - 2004. - Vol.79(1-3). - P. 167-176.

83. Harlow, S.D. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of Staging Reproductive Aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2012. - Vol. 97. - N4. - P. 1159-1168.

84. Heidari, M. Comparing quality of life of elderly menopause living in urban and rural areas / M. Heidari, R.A. Sheikhi, P. Rezaei, A.S. Kabirian // J. Menopausal Med. – 2019. - Vol. 25(1). - P. 28-34.

85. Hickey, M. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study / M. Hickey, D.A. Schoenaker, H. Joffe, G.D. Mishra // Menopause. - 2016. - Vol. 23. - N 12. - P. 1287-1293.

86. Janssen, I. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. / I. Janssen, L.H. Powell, S. Crawford et al. // Arch. Intern. Med. - 2008. - Vol. 168(14). - P. 1568-1575.

87. Javaheri, S. Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease / S. Javaheri, S. Redline // Chest. - 2017. - Vol.152. - P. 435-444.

88. Joffe, H. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition / H. Joffe, A. Massler, K.M. Sharkey // Semin. Reprod. Med. - 2010. - Vol.28. - P.404-421.

89. Joffe, H. Impact of estradiol variability and progesterone on mood in perimenopausal women with depressive symptoms / H. Joffe, A. de Wit, J. Coborn // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2020. - Vol.105(3). - P. 42-50.

90. Kalleinen, N. Sleep and the menopause – Do postmenopausal women experience worse sleep than premenopausal women? / N. Kalleinen, P. Polo-Kantola, S.L. Himanen et al. // Menopause Int. - 2008. - Vol. 14. - P. 97-104.

91. Kische, H. Sex hormones and sleep in men and women from the general population: a cross-sectional observational study / H. Kische, R. Ewert, I. Fietze et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2016. - Vol.101. - P. 3968-3977.
92. Klein, N.A. Age-related analysis of inhibin A, inhibin B, and activin a relative to the intercycle monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal ovulatory women / N.A. Klein, B.S. Houmard, K.R. Hansen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 89(6). - P. 2977-2981.
93. Kornstein, S.G. The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women / S.G. Kornstein, E.A.Young, A.T.Harvey et al. // *Menopause.* - 2010. - Vol. 17. - P. 828-839.
94. Kravitz, H.M. Risk of high depressive symptoms after the final menstrual period: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / H.M. Kravitz, A.B. Colvin, N.E. Avis et al. // *Menopause.* - 2022. - Vol.29(7). - P.805-815.
95. Kravitz, H.M. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition / H.M. Kravitz, P.A. Ganz, J. Bromberger et al. // *Menopause.* - 2003. - Vol.10. - P.19-28.
96. Kravitz, H.M. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women / H.M. Kravitz, X. Zhao, J.T. Bromberger et al. // *Sleep.* - 2008. - Vol.31. - P. 979-990.
97. Kravitz, H.M. Sleep during the perimenopause: a SWAN story / H.M. Kravitz, H. Joffe // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* - 2011. - Vol.38. - P.567-586.
98. Kurpius, S.E.R. Mood, marriage and menopause / S.E.R. Kurpius, M.F. Nicpon, S.E. Maresh // *J. Couns. Psychol.* - 2001. - Vol.48(1). - P.77-84.
99. Lampio, L. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms / L. Lampio, P. Polo-Kantola, O. Polo et al. // *Menopause.* - 2014. - Vol.21. - P. 1217-1224.
100. LeBlanc, M. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample / M. LeBlanc, C. Merette, J. Savard et al. // *Sleep.* - 2009. - Vol.32. - P. 1027-1037.

101. Lee, K.A. Sleep and women's health across the lifespan / K.A. Lee, F.C. Baker // *Sleep Med. Clin.* - 2018. - Vol.13. P.15-16.
102. Lee, S.J. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles / S.J. Lee, E.A. Lenton, L. Sexton, I.D. Cooke // *Hum. Reprod.* - 1988. - Vol. 3(7). - P. 851-855
103. Li, R.X. 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. - N 32. - P. e4466.
104. Lin, H.L. Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population-based study in Taiwan / H.L. Lin, M.C. Hsiao, Y.T. Liu, C.M. Chang // *Climacteric*. - 2013. - Vol. 16. - P. 381-386.
105. Liu, P. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat / P. Liu, Y. Ji, T. Yuen et al. // *Nature*. - 2017. - Vol. 546. P. 107-112.
106. Llana, P. Depressive disorders and the menopause transition / P. Llana, M.P. Garcia-Portilla, D. Llana-Suárez et al. // *Maturitas*. - 2012. - Vol. 71. - P. 120-130.
107. Lokuge, S., Frey B.N., Foster J.A. et al. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin / S. Lokuge, B.N. Frey, J.A. Foster et al. // *J. Clin. Psychiatry*. - 2011. - Vol. 72. - N 11. - P. 1563-1569.
108. Maguire, J. Neuroactive steroids and GABAergic involvement in the neuroendocrine dysfunction associated with major depressive disorder and postpartum depression / J. Maguire // *Front. Cell. Neurosci.* - 2019. - Vol. 13. - Article 83.
109. Maki, P.M. Depressive symptoms are increased in the early perimenopausal stage in ethnically diverse human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus uninfected women / P.M. Maki, L.H. Rubin, M. Cohen et al. // *Menopause*. - 2012. - Vol. 19. - P. 1215-1223.
110. Maki, P.M. The North American Menopause Society and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers / P.M. Maki, S.G. Kornstein, H. Joffe et al. // *J. Womens Health*. - 2019. - Vol. 28, N 2. - P. 117-134.

111. Manber, R. Sex, steroids, and sleep: a review / R. Manber, R. Armitage // *Sleep*. - 1999. - Vol.22. - P. 540-555.
112. Marsh, W.K. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: age and gender comparison / W.K. Marsh, T.A. Ketter, N.L. Rasgon // *J. Psychiatr. Res.* - 2009. - Vol. 43. - N 8. - P.798-802.
113. Marsh, W.K. Progression of female reproductive stages associated with bipolar illness exacerbation / W.K. Marsh, T.A. Ketter, S.L. Crawford et al. // *Bipolar Disord.* - 2012. - Vol. 14. - N 5. - P. 515-526.
114. Martínez, J.A. Urban–rural differences in Spanish menopausal women / J.A. Martínez, S. Palacios, F. Chavida, M. Pérez // *Rural Remote Health*. - 2013. - Vol. 13(2): 1865.
115. Mauas, V. Depressive symptoms in the transition to menopause: the roles of irritability, personality vulnerability, and self-regulation / V. Mauas, D.C. Kopala-Sibley, D.C. Zuroff // *Arch. Womens Ment. Health*. - 2014. - Vol. 17. - P. 279-289.
116. Mitchell, B.A. The empty nest syndrome in midlife families: A multimethod exploration of parental gender differences and cultural dynamics / B.A. Mitchell, L.D. Lovegreen // *J. Fam. Issues*. - 2009. - Vol.30. - P.1651-1670.
117. Mong, J.A. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids / J.A. Mong, D.M. Cusmano // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* - 2016. - Vol.371. - P. 20150110.
118. Monteleone, P. Symptoms of menopause-global prevalence, physiology and implications / P. Monteleone et al. // *Nat. Rev. Endocrinol.* - 2018. - Vol. 14 (4). - P. 199-215.
119. Morin, C.M. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors / C.M. Morin, M. LeBlanc, M. Daley et al. // *Sleep Med*. 2006. Vol.7. - P.123-130.
120. Morin, C.M. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response / C.M. Morin, G. Belleville, L. Bélanger, H. Ivers // *Sleep*. - 2011. - Vol. 34(5). - P. 601-608.

121. Morrison, M.F. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal transition: results from the PENN Ovarian Aging Study / M.F. Morrison, E.W. Freeman, H. Lin, M.D. Sammel // Arch. Womens Ment. Health. - 2011. - Vol. 14. - P. 375-382.

122. Moustafa, A.A. Depression following major life transitions in women: a review and theory / A.A. Moustafa, J.J. Crouse, M.M. Herzallah // Psychol. Rep. - 2020. - Vol.123(5). - P. 1501-1517.

123. Ohayon, M.M. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia / M.M. Ohayon // Arch. Intern. Med. - 2006. - Vol.166. - P. 262-268.

124. Ozturk, O. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression / O. Ozturk, D. Eraslan, H.E. Mete, S. Ozsener // Maturitas. - 2006. - Vol. 55. - N 2. - P. 180-186.

125. Padda, J. Depression and its effect on the menstrual cycle / J. Padda, K. Khalid, G. Hitawala et al. // Cureus. - 2021. - Vol.13 (7). - P.e16532.

126. Papazisis, G. Prevalence of post-menopausal depression and associated factors: A web-based cross-sectional study in Greece / G. Papazisis, I. Tsakiridis, A. Ainatzoglou et al. // Maturitas. - 2022. - Vol. 156. - P. 12-17.

127. Parry, B.L. Late, but not early, wake therapy reduces morning plasma melatonin: relationship to mood in Premenstrual Dysphoric Disorder / B.L. Parry, C.J. Meliska, L.F. Martinez et al. // Psychiatry Res. - 2008. - Vol.161. - P. 76-86.

128. Parry, B.L. Perimenopausal depression / B.L. Parry // Am. J. Psychiatry. - 2008. - Vol. 165(1). - P. 23-27.

129. Paulose, B. Quality of life of postmenopausal women in urban and rural communities / B. Paulose, N. Kamath // J. Menopausal Med. - 2018. - Vol.24(2). - P.87-91.

130. Pines, A. Circadian rhythm and menopause / A. Pines // Climacteric. - 2016. - Vol. 19. - P. 551-552.

131. Pinkerton, J.V. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters / J.V. Pinkerton, L. Abraham, A.G. Bushmakin et al. // Menopause. - 2016. - Vol.23. - P. 1060-1066.

132. Polo-Kantola, P. Sleep problems in midlife and beyond / P. Polo-Kantola // *Maturitas*. - 2011. - Vol.68. - P. 224-232.

133. Proserpio, P. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments / P. Proserpio, S. Marra, C. Campana et al. // *Climacteric*. - 2020. - Vol. 23 (6). - P. 539-549.

134. Rasgon, N. Perimenopausal mental disorders: Epidemiology and phenomenology / N. Rasgon, S. Shelton, U. Halbreich // *CNS Spectrums*. - 2005. - Vol.10(6). - P.471-478.

135. Reimherr, F.W. Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression / F.W. Reimherr, R.E. Strong, B.K. Marchant et al. // *J. Clin. Psychiatry*. - 2001. - Vol.62 (Suppl 22). - P. 16-23.

136. Rekkas, P.V. Greater monoamine oxidase a binding in perimenopausal age as measured with carbon 11-labeled harmine positron emission tomography / P.V. Rekkas, A.A. Wilson, V.W. Lee et al. // *JAMA Psychiatry*. - 2014. - Vol. 71. - N 8. - P. 873-879.

137. Ripa, P. Migraine in menopausal women: A systematic review / P. Ripa, R. Ornello, D. Degan et al. // *Int. J. Womens Health*. - 2015. - Vol.7. - P.773-782.

138. Rosenthal, S. The involitional depressive syndrome / S. Rosenthal // *Am J Psychiatry*. - 1968. - Vol. 124. - P. 21-35.

139. Rossler, W. Does menopausal transition really influence mental health? Findings from the prospective long-term Zurich study / W. Rossler, V. Ajdacic-Gross, A. Riecher-Rossler et al. // *World Psychiatry*. - 2016. - Vol.15(2). -P.146-154.

140. Rubinow, D.R., Roca C.A., Schmidt P.J. Estrogens and depression in women (Chapter 24)/ R.A. Lobo. - *Treatment of the Postmenopausal Woman (Third Edition)*. - Washington DC: Academic Press, 2007. - P. 307-320.

141. Sachs, G.S. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management / G.S. Sachs // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl*. - 2004. - Vol. 110. - P. 7-17.

142. Schiller, C.E. Reproductive steroid regulation of mood and behavior / C.E. Schiller, S.L. Johnson, A.C. Abate et al. // *Compr. Physiol.* - 2016. - Vol. 6. - N 3. - P. 1135-1160.

143. Schmidt, P.J. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial / P.J. Schmidt, R. Ben Dor, P.E. Martinez et al. // *JAMA Psychiatry.* - 2015. - Vol. 72. - P. 714-726.

144. Schmidt, P.J. Stressful life events, personal losses, and perimenopause-related depression / P.J. Schmidt, J. Murphy, N. Haq et al. // *Arch. Womens Ment. Health.* - 2004. - Vol. 7. - N 1. - P. 19-26.

145. Schweizer-Schubert, S. Steroid hormone sensitivity in reproductive mood disorders: on the role of the GABAA receptor complex and stress during hormonal transitions / S. Schweizer-Schubert, J.L. Gordon, T.A. Eisenlohr-Moul et al. // *Front. Med. (Lausanne).* - 2021. - Vol. 7:479646.

146. Sharma, S. Menopausal symptoms and its effect on quality of life in urban versus rural women: a cross-sectional study / S. Sharma, N. Mahajan // *J. Midlife Health.* - 2015. - Vol. 6(1). - P. - 16-20.

147. Shea, A.K. Depression in midlife women attending a menopause clinic is associated with a history of childhood maltreatment / A.K. Shea, B.N. Frey, N. Gervais et al. // *Climacteric.* - 2021. - Vol. 5. - P. 1-5.

148. Silvestri, R. Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders / R. Silvestri, I. Aricò, E. Bonanni et al. // *Maturitas.* - 2019. - Vol. 129. - P. 30-39.

149. Slopian, R. Correlation between allopregnanolone levels and depressive symptoms during late menopausal transition and early postmenopause / R. Slopian, N. Pluchino, A. Warenik-Szymankiewicz et al. // *Gynecol. Endocrinol.* - 2018. - Vol. 34. - N 2. - P. 144-147.

150. Smith, D.J. Differences in depressive symptom profile between males and females / D.J. Smith, S. Kyle, L. Forty et al. // *J. Affect. Disord.* - 2008. - Vol. 108. - P. 279-284.

151. Soares, C. N. Depression in peri-and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management / C.N. Soares // *Drugs Aging*. - 2013. - Vol. 30(9). - P. 677-685.

152. Soules, M.R. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July 2001 / M.R. Soules, S. Sherman, E. Parrott et al. // *Menopause*. - 2001. - Vol. 8. - N 6. - P. 402-407.

153. Sowers, M.R. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition / M.R. Sowers, A.D. Eyvazzadeh, D. McConnell et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2008. - Vol.93. - P. 3478-3483.

154. Strauss, J.R. The reciprocal relationship between menopausal symptoms and depressive symptoms: A 9-year longitudinal study of American women in midlife / J.R. Strauss // *Maturitas*. - 2011. - Vol. 70. - P. 302-306.

155. Stute, P. Management of depressive symptoms in peri-and postmenopausal women: EMAS position statement / P. Stute et al. // *Maturitas*. - 2020. - Vol. 131. - P. 91-101.

156. Su, D. Depression and social support between China rural and urban empty-nest elderly / D. Su, X.N. Wu, Y.X. Zhanget al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* - 2012. - Vol.55(3). - P.564-569.

157. Sun, L. FSH directly regulates bone mass /L. Sun, Y. Peng, A.C. Sharrow et al. // *Cell*. - 2006. -Vol. 125. - N 2. - P. 247-260.

158. Süß, H. Estradiol and progesterone as resilience markers? - Findings from the Swiss Perimenopause Study / H. Süß, J. Willi, J. Grub, U. Ehlert // *Psychoneuroendocrinology*. - 2021. - Vol. 127. - P. 105177.

159. Szeliga, A. Menopause in women with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder / A. Szeliga, B. Stefanowski, B. Meczekalskiet al. // *Maturitas*. - 2021. - Vol. 152. - P. 57-62.

160. Taşkıran, G. Individual characteristics associated with menopausal symptom severity and menopause-specific quality of Life: a rural perspective / G. Taşkıran, S. Özgül // *Reprod. Sci.* - 2021. - Vol. 28. - P.2661-2671.

161. Thurston, R.C. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? / R.C. Thurston, J.T. Bromberger, H. Joffe et al. // *Menopause*. - 2008. - Vol.15. - P. 841-847.
162. Timur, S. The prevalence of depression symptoms and influencing factors among perimenopausal and postmenopausal women / S. Timur, N.H. Sahin // *Menopause*. - 2010. - Vol. 17. - P. 545-551.
163. Toffol, E. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life / E. Toffol, N. Kalleinen, J. Haukka et al. // *Menopause*. - 2014. - Vol.21. - P. 493-500.
164. Utian, W.H. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review / W.H. Utian // *Health Qual Life Outcomes*. - 2005. Vol.3. - P.47.
165. VanWingen, G. Testosterone increases amygdala reactivity in middle-aged women to a young adulthood level /G. vanWingen, S. Zylicz,S. Pieters et al. // *Neuropsychopharmacol*. - 2009. - Vol. 34. - P. 539-547.
166. Walters, J.F. Effect of menopause on melatonin and alertness rhythms investigated in constant routine conditions / J.F. Walters, S.M. Hampton, G. Ferns, D.J. Skene // *Chronobiol. Int*. - 2005. - Vol.22. - P. 859-872.
167. Weber, M.T. Cognition and mood in peri- menopause: A systematic review and meta-analysis / M.T. Weber, P.M. Maki, M.P. McDermott // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. - 2014. - Vol.142. - P. 90-98.
168. Weissman, M.M. The myth of involuntional melancholia / M.M. Weissman // *JAMA*. - 1979. Vol. 242. - P. 742-744.
169. Wesstrom, J. Restless legs syndrome among women: prevalence, comorbidity and possible relationship to menopause / J. Wesstrom, S. Nilsson, I. Sundstrom-Poromaa et al. // *Climacteric*. - 2008. - Vol.11. - P.422-428.
170. Willi, J. Assessment of perimenopausal depression: A review / J. Willi, U. Ehlert // *J. Affect. Disord*. - 2019. - Vol. 249. - P. 216-222.

171. Willi, J. Biopsychosocial predictors of depressive symptoms in the perimenopause-findings from the Swiss Perimenopause Study / J. Willi, H. Süss, J. Grub, U. Ehlert // *Menopause*. - 2021. - Vol. 28. - N 3. - P. 247-254.

172. Willi, J. Symptoms assessed in studies on perimenopausal depression: A narrative review / J. Willi, U. Ehlert // *Sex. Reprod. Healthc.* - 2020. - Vol. 26. - P. 100559.

173. Williams, J.B. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale / J.B. Williams // *Arch. Gen. Psychiatry*. - 1988. - Vol. 45(8). - P. 742-747.

174. Woods, N.F. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study / N.F. Woods, K. Smith-DiJulio, D.B. Percival et al. // *Menopause*. - 2008. - Vol. 15. - P. 223-232.

175. Woods, N.F. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study / N.F. Woods, E.S. Mitchell // *Sleep*. - 2010. - Vol.33. - P. 539-549.

176. Woods, N.F. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives / N.F. Woods, E.S. Mitchell // *Am. J. Med.* - 2005. - Vol. 118 (Suppl 12B). P. - 14-24.

177. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS). 2021 version. - 2021. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en>

178. Worsley, R. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause / R. Worsley, S.R. Davis, E. Gavrilidis et al. // *Maturitas*. - 2012. - Vol. 73. - N 2. - P. 127-133.

179. Xu, Q. A systematic review of the longitudinal relationships between subjective sleep disturbance and menopausal stage / Q. Xu, C.P. Lang, N. Rooney // *Maturitas*. - 2014. - Vol.79. P.401-412.

180. Yazdi, Z. Influence of sleep disturbances on quality of life of Iranian menopausal women / Z. Yazdi, K. Sadeghniaat-Haghighi, A. Ziaee et al. // *Psychiatry J.* - 2013. - Vol.2013:907068.

181. Yen, J.-Y. The associations between menopausal syndrome and depression during pre-, peri-, and postmenopausal period among Taiwanese female aborigines / J.-Y. Yen, M.-S. Yang, M.-H. Wang et al. // *Psychiatry Clin. Neurosci.* - 2009. - Vol. 63. - P. 678-684.

182. Zhai, Y. Association of empty nest with depressive symptom in a Chinese elderly population: A cross-sectional study / Y. Zhai, H. Yi, W. Shen et al. // *J. Affect. Disord.* - 2015. - Vol.187. - P.218-223.

183. Zhang, B. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. / B. Zhang, Y.-K. Wing // *Sleep.* - 2006. - Vol.29. - P.85-93.

184. Zhang, C. Follicle-stimulating hormone positively associates with metabolic factors in perimenopausal women / C. Zhang, M. Zhao, Z. Li, Y. Song // *Int. J. Endocrinol.* - 2020. - Vol. 2020:7024321.

185. Zhu, L.L. Blocking antibody to the β -subunit of FSH prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stimulating bone synthesis / L.L. Zhu, H. Blair, J. Cao et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 2012. - Vol. 109. - P. 14574-14579.

186. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* - 1983. - Vol. 67(6). - P. 361-370.

187. Zolfaghari, S. Effects of menopause on sleep quality and sleep disorders. Canadian Longitudinal Study on Aging / S. Zolfaghari, C. Yao, C. Thompson et al. // *Menopause.* 2019. - Vol. 27. P. 295-304.