



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.004>
УДК 618.173:616.8-009.836]-07-08



Станько Д.Э.¹ ✉, Добрук Е.Е.², Чиккер Л.Г.³, Войнюш Ю.И.², Ленец Е.А.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

³ ООО «ЛОДЭ», Гродно, Беларусь

Негормональный подход к коррекции расстройств ранней постменопаузы у женщин с инсомнией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Станько Д.Э., Добрук Е.Е.; сбор и обработка материала – Станько Д.Э., Добрук Е.Е., Чиккер Л.Г., Войнюш Ю.И., Ленец Е.А.; написание текста – Добрук Е.Е., Чиккер Л.Г., Войнюш Ю.И.; редактирование – Станько Д.Э.

Подана: 25.03.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: 363den@mail.ru

Резюме

Климактерические расстройства ранней постменопаузы имеют очевидную связь с нарушениями выработки нейротрансмиттеров, что позволяет эффективно использовать фитоэстрогены для лечения расстройств, ассоциированных с менопаузой. Изофлавоны красного клевера проявляют достаточную эффективность в дозе 40 мг на симптомы (достоверное улучшение вазомоторного, соматического, психосоциального и сексуального компонентов качества жизни в 1,08–1,64 раза) при приеме в течение 12 недель. Продемонстрирован приемлемый профиль безопасности их использования при длительном применении не менее 12 недель.

Ключевые слова: климактерические расстройства, качество жизни, шкала MenQoL, шкала Грина, расстройство сна, менопауза, изофлавоны

Stanko D.¹ ✉, Dobruk E.², Chikker L.³, Voynyush Y.², Lenets E.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

³ LLC "LODE", Grodno, Belarus

Non-Hormonal Approach to the Correction of Early Postmenopausal Disorders in Women with Insomnia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Stanko D., Dobruk E.; collection and processing of material – Stanko D., Dobruk E., Chikker L., Voynyush Y., Lenets E.; writing the text – Dobruk E., Chikker L., Voynyush Y.; editing – Stanko D.

Submitted: 25.03.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: 363den@mail.ru

Abstract

Climacteric disorders of early postmenopause have a clear association with impaired neurotransmitter production, suggesting that phytoestrogens can be effectively used to

treat menopause-associated disorders. Red clover isoflavones exhibit sufficient efficacy at a dose of 40 mg for symptoms (significant 1.08–1.64-fold improvement in vasomotor, somatic, psychosocial and sexual components of quality of life) when taken for 12 weeks. An acceptable safety profile of their use in long-term use for at least 12 weeks has been demonstrated.

Keywords: menopausal disorders, quality of life, MenQoL scale, Green's scale, sleep disorders, menopause, isoflavones

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Республике Беларусь отмечено значительное увеличение числа людей старшей возрастной категории, что оказывает комплексное влияние на систему здравоохранения, экономику и социальную сферу страны. Эта тенденция акцентирует внимание на необходимости профилактики хронических заболеваний, связанных с возрастом, и на стратегиях улучшения качества жизни данной категории населения. Особое внимание уделяется женщинам, которые проводят значительную часть своей жизни в менопаузе, что требует адекватного медицинского сопровождения. Клинические рекомендации, признанные на международном уровне, классифицируют симптомы менопаузы на три основные группы: ранние симптомы, включающие вегетативные и сосудистые проявления (например, внезапные ощущения тепла) и психоэмоциональные нарушения (такие как инсомния, эмоциональная нестабильность, депрессивные состояния и ухудшение когнитивных функций); промежуточные средневременные симптомы, связанные с генитоуринарными изменениями в климактерическом периоде; поздневременные симптомы, которые включают эндокринные и метаболические нарушения, болезнь Альцгеймера, а также остеопороз [1]. В области исследований менопаузы применяется широкий спектр инструментов оценки качества жизни (QoL), которые включают универсальные методики (например, Short Form-36, EuroQoL), инструменты, специализированные на менопаузальных изменениях (такие как шкала климактерических изменений Грина, анкета здоровья женщин (WHQ), шкала оценки менопаузы (MRS)), а также комплексные опросники (Utian Quality of Life (UQoL) и анкета качества жизни, специфичная для менопаузы (MenQoL)). Эти инструменты позволяют оценить не только общее качество жизни в период менопаузы, но и степень влияния менопаузальных симптомов на ежедневную активность женщин. Повторяющиеся «приливы» и потливость в ночное время являются наиболее распространенными признаками климактерического периода, относящимися к категории вазомоторных симптомов. Кроме того, часто наблюдаются дополнительные проявления, такие как расстройства сна, повышенная утомляемость, депрессивные состояния [2]. Исследования показывают, что фрагментация сна, проявляющаяся в виде частых ночных пробуждений, тесно связана с учащением умеренных и тяжелых приливов. Это явление, в свою очередь, ассоциируется с повышенным артериальным давлением (АД), особенно в ночное время. Наблюдаемая корреляция между уровнем ночного АД и цереброваскулярными, а также кардиальными осложнениями указывает на увеличение общей смертности, подчеркивая значимость контроля качества сна в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Адекватно подобранная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) демонстрирует положительное влияние на уменьшение проявлений менопаузы, способствует повышению качества жизни в текущий момент, а также приводит к снижению вероятности развития остеопороза, переломов, атеросклероза, ишемической болезни сердца и нейродегенеративных патологий. Таким образом, МГТ может оказать значительное влияние на улучшение общего здоровья и благополучия женщин в долгосрочной перспективе по сравнению с теми, кто не применял данную терапию. Для уретральной инконтиненции, сексуальной дисфункции и некоторых других симптомов имеются данные, которые свидетельствуют о неоднозначной связи с менопаузой и эффективностью их лечения препаратами МГТ [4]. Исследование альтернативных методов влияния на процессы, вызывающие симптомы менопаузы, и стратегий их минимизации становится критически важным, когда менопаузальная гормональная терапия не демонстрирует ожидаемой эффективности, когда существуют противопоказания к ее использованию или когда пациентка принимает решение об отказе от такого лечения. Селективное воздействие на эстрогеновые рецепторы (ER) представляет собой один из подходов к уменьшению побочных эффектов, ассоциированных с менопаузальной гормональной терапией, при этом оказывая положительное влияние на различные ткани организма. Натуральный либо синтетический эстроген играет ключевую роль в их здоровом и полноценном функционировании. Фитоэстрогены, действуя избирательно, предпочтительно связываются с ER β , в то время как их аффинитет к ER α и реализации пролиферативного эффекта остается низким. ER β активно присутствует в тканях, таких как жировая ткань, центральная нервная система, костные клетки, эндотелий, почки, слизистая оболочка кишечника, печень и легочная паренхима. Это делает фитоэстрогены перспективными вариантами для облегчения менопаузальных симптомов, предполагая минимальный риск возникновения нежелательных эффектов, включая онкологические заболевания. Фитоэстрогены воздействуют преимущественно на сосудистую и нервную системы, учитывая обширное распределение β -рецепторов в гипоталамусе и лимбико-ретикулярном комплексе. Это влияние проявляется через стабилизацию процессов синтеза и метаболизма нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин и норадреналин, а также через увеличение уровней β -эндорфина и нейротензина. Исследователи из Венского университета обнаружили, что комплекс изофлавонов, найденных в красном клевере, включая биоканин А, формонетин, дайдзеин и генистеин, имитирует воздействие эстрогена на организм женщины более точно, чем цимицифуга или соевые изофлавоны, содержащие дайдзеин и генистеин вместе с незначительными количествами глицитеина, который менее активен в качестве эстрогенного агента [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность фитоэстрогенов красного клевера в коррекции расстройств ранней постменопаузы.

Дизайн исследования – открытое когортное сравнительное проспективное исследование.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование была включена 61 пациентка поликлиники УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в ранней постменопаузе с типичной

формой климактерического синдрома (вазомоторные симптомы легкой степени выраженности). В основной группе под наблюдением находились 32 женщины, получавшие терапию препаратом с содержанием 100 мг сухого экстракта красного клевера (*trifolium pratense* L.), стандартизированного до 40% изофлавонов, 1 раз в день внутрь продолжительностью 12 недель. Группу сравнения составили 29 пациенток, отказавшихся принимать какие-либо препараты на протяжении всего периода исследования. Критериями включения в исследование служили своевременная естественная менопауза, период ранней постменопаузы (стадии 1a, 1b), климактерический синдром легкой степени, сохраненные яичники, матка, отсутствие эндокринных заболеваний в анамнезе и на момент исследования. Из исследования исключали пациенток с ожирением, курящих, с эстрогензависимыми опухолями, гиперплазией эндометрия, опухолями гипоталамо-гипофизарной системы, сахарным диабетом, а также имевших сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, которые могли бы повлиять на результаты исследования. В период исследования (12 недель) участницы не применяли никакие седативные и снотворные средства, антидепрессанты, транквилизаторы, средства, стимулирующие ЦНС, анальгетики, β -адреноблокаторы, гормональные препараты. Критерием исключения также стало использование гормональной терапии в течение последних 3 месяцев и прием биологически активных добавок к пище, содержащих фитоэстрогены, в течение последнего месяца. В начале исследования у каждой участницы оценивали степень тяжести климактерического синдрома, используя шкалу Грина. Анализировались симптомы: учащенное сердцебиение, чувство тревоги, чувство напряженности, нервозности, нарушения сна, возбудимость, приступы тревоги, паники, трудности в концентрации внимания, чувство усталости или недостатка энергии, потеря интереса ко многим вещам, чувство недовольства или депрессия, плаксивость, раздражительность, чувство головокружения или обморок, давление или напряжение в голове, теле, чувство онемения и дрожь в различных частях тела, головные боли, мышечные и суставные боли, слабость в руках или ногах, затрудненное дыхание, приливы, ночная потливость, потеря интереса к сексу. Для оценки расстройства сна использовался тест оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index (ISI)) [6]. Все участницы исследования прошли медицинское обследование во время первого посещения (1-й визит), затем повторно через 4 недели (2-й визит) и спустя 12 недель после начала лечебного курса (3-й визит). Начальный и заключительный этапы наблюдения (через 12 недель после старта терапевтического курса) включали анализ данных УЗИ молочных желез, заключительный – только маммографии, интерпретируемых в соответствии с системой BI-RADS. В динамике наблюдения при первом, втором и третьем визитах оценивали толщину эндометрия при трансвагинальном ультразвуковом исследовании высокочастотным вагинальным датчиком. Оценку эффективности применения препарата производили на основании анализа динамики общего балла по шкале Грина, общей суммы баллов по шкале MenQoL, а также отдельно подсчитанных суммарных баллов по подшкалам, общего балла в тесте для оценки субъективной тяжести инсомнии ISI. Опросник MenQoL заполняется самостоятельно и состоит из 29 пунктов. Каждый пункт описывает вклад одной из четырех категорий менопаузальных симптомов, ощущаемых в течение последнего месяца: вазомоторных (пункты 1–3), психосоциальных (пункты 4–10), физических (пункты 11–26) и сексуальных (пункты 27–29). Пункты, относящиеся к конкретному

симптому, оцениваются по модифицирующему методу подсчета как присутствующие или отсутствующие, и если присутствуют, то насколько они беспокоят по шкале от 0 (совершенно не беспокоят) до 6 (невыносимо беспокоят) [7].

Для оценки различий между независимыми группами использовали критерий Стьюдента для нормального распределения. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% границ доверительного интервала. Для оценки различий между независимыми группами при ненормальном распределении использовали ANOVA критерий Kruskal – Wallis. Для описания центральной тенденции данных предпочтение было отдано медиане (Me), квартилям. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Statistica 10.0 (лицензионный номер SN AXAR207F394425FA-Q), открытой статистической платформы Jamovi при значимом уровне достоверности гипотезы об отсутствии значимых различий или факторных влияний $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы результаты исследования показателей качества жизни и УЗИ-данных наблюдаемых женщин. Пациентки, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, соматической и гинекологической заболеваемости ($p > 0,05$). Женщины, участвующие в исследовании, были в возрасте от 48 до 57 лет, при этом значимых различий между группами не наблюдалось: средний возраст в основной группе составил $51,97 \pm 1,99$ года, а в группе сравнения – $51,83 \pm 2,42$ года ($p = 0,635$). Средний возраст наступления менопаузы был схож в обеих группах: $49,06 \pm 1,98$ года в основной и $49,07 \pm 2,28$ года в группе сравнения, с продолжительностью постменопаузального периода $2,91 \pm 0,77$ года и $2,76 \pm 0,79$ года соответственно ($p > 0,05$). При анализе начальных общих баллов, полученных с использованием шкалы Грина, между группами испытуемых не было выявлено статистически значимых отличий ($p_1 = 0,526$). Индекс составлял менее 11 баллов, что указывает на легкую

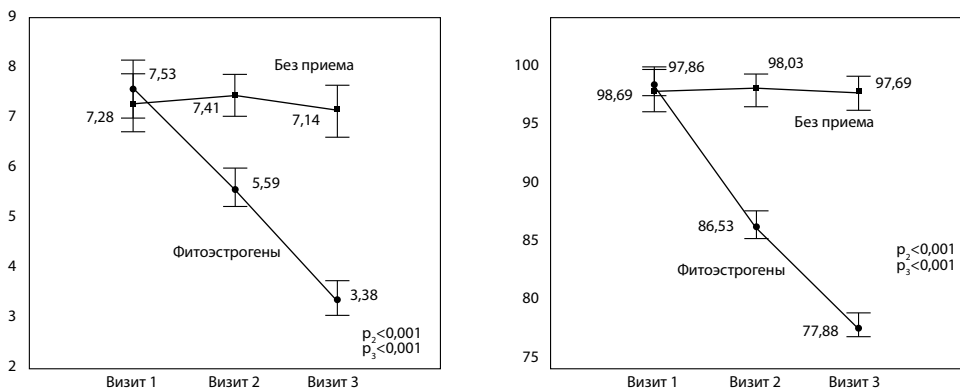


Рис. 1. Показатели качества жизни в баллах по шкале Грина и MenQoL в динамике
Fig. 1. Quality of life indicators in Green's and MenQoL scale score over time

Таблица 1
Индекс выраженности инсомнии
Table 1
Insomnia Severity Index

Время исследования	Фитоэстроген	Без приема	p
Визит 1	14,6±1,88	14,5±1,86	0,701
Визит 2	11,2±2,87	14,2±1,58	<0,001
Визит 3	7,25±1,99	15,2±5,8	<0,001

степень климактерического синдрома и соответствует условиям для включения в исследование (рис. 1).

Индекс выраженности инсомнии исходно был сопоставим в исследуемых группах до лечения препаратом с экстрактом красного клевера и находился на уровне значений бессонницы и клинически значимой подпороговой бессонницы (табл. 1).

В ходе последующих посещений, на втором и третьем визитах, были обнаружены статистически подтвержденные отличия как в сумме баллов по шкале Грина, так и по степени выраженности расстройства сна ($p<0,001$). В ходе выполнения терапевтического курса на протяжении 4 недель уровень баллов по шкале Грина у группы, принимавшей экстракт красного клевера, снизился в 1,35 раза, а спустя 12 недель лечения – в 2,1 раза по сравнению с группой без приема фитоэстрогенов. Значения индекса выраженности расстройств сна в группе приема фитоэстрогенов прогрессивно снижались, у большинства же оказались на уровне отсутствия клинически значимой бессонницы уже к 12-й неделе приема.

Изучение изменений в среднем количестве баллов, полученных по соматическим, психосоциальным, вазомоторным показателям с применением шкалы MenQoL, у пациенток из сравниваемых групп представляет значительный интерес.

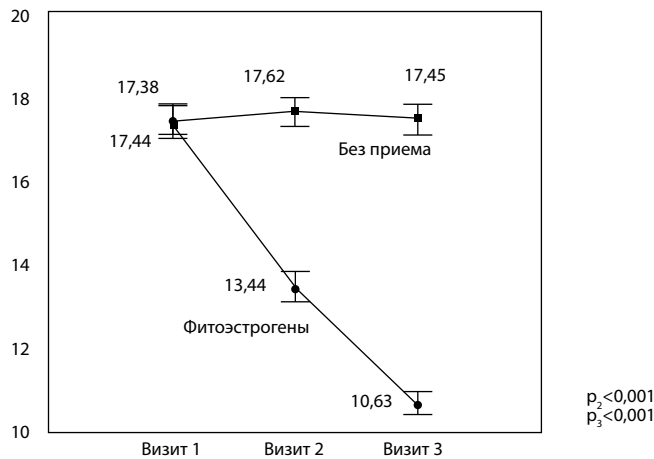


Рис. 2. Показатели вазомоторных симптомов по шкале MenQoL в динамике
Fig. 2. Vasomotor symptoms in MenQoL score over time

Аналитические данные указывают на то, что, несмотря на сопоставимость групп по уровню выраженности вазомоторных симптомов, на последующих этапах наблюдения были выявлены значительные различия. При завершении использования фитоэстрогенов через 12 недель индекс симптомов в группе, принимавшей экстракт красного клевера, уменьшился в 1,64 раза (рис. 2).

При оценке динамики улучшения соматического, психосоциального и сексуального компонентов качества жизни получены достоверные улучшения в группе приема экстракта красного клевера в 1,08; 1,35; 1,42 раза соответственно (рис. 3–5).

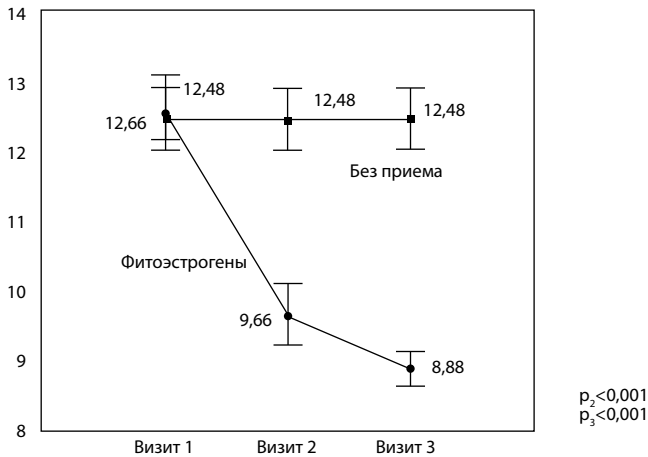


Рис. 3. Показатели сексуального компонента по шкале MenQoL в динамике
Fig. 3. Sexual component indicators in MenQoL score in dynamics

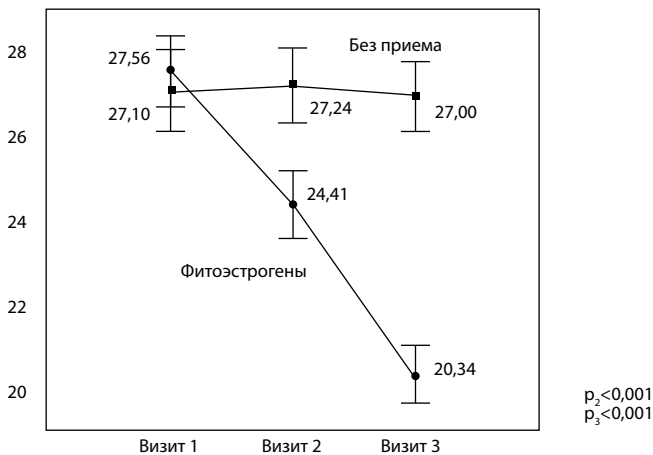


Рис. 4. Показатели психосоциального компонента по шкале MenQoL в динамике
Fig. 4. Indicators of the psychosocial component in MenQoL scale over time

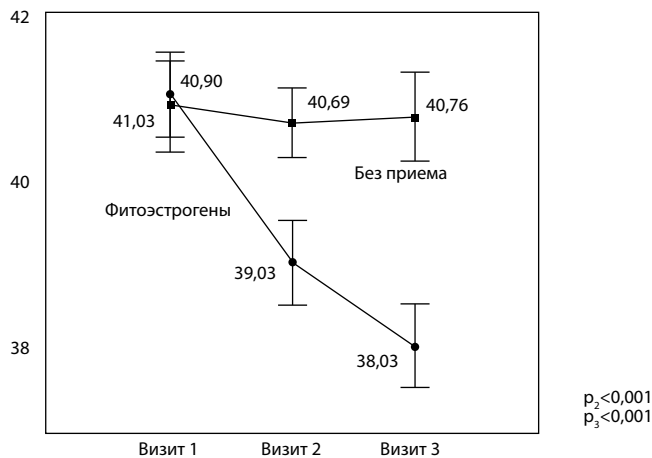


Рис. 5. Показатели соматического компонента по шкале MenQoL в динамике
Fig. 5. Somatic component indicators in MenQoL scale over time

При этом статистически достоверной разницы между группами в шкалах соматического, вазомоторного, психосоциального и сексуального компонентов при 1-м визите выявлено не было ($p > 0,1$).

Изменения в соматическом компоненте шкалы оказали минимальное воздействие на общий показатель качества жизни женщин обеих групп, причем колебания значений этого компонента были заметны в основной группе благодаря улучшению качества сна (рис. 5).

В контексте оценки терапевтической безопасности было выполнено ультразвуковое исследование изменений толщины эндометрия среди анализируемых групп, а также оценка состояния молочных желез с помощью УЗ-датчика и маммографии по завершению исследования. Из представленных данных в табл. 2 очевидно, что во время первого осмотра, соответствующего условиям для включения в исследование, так же как и по завершении лечебного курса, толщина М-эхо не превысила 3,4 мм, подтверждая безопасность применяемой терапии. Не было обнаружено статистически значимых отличий ни между группами, ни в ходе последующего наблюдения.

В процессе проведения терапии экстрактом красного клевера, содержащего до 40 мг изофлавонов, не было зарегистрировано случаев возникновения побочных эффектов или аллергических реакций у пациенток. Согласно информации,

Таблица 2
Оценка показателя М-эхо эндометрия, Ме (Q_1 - Q_3)
Table 2
Endometrial M-echo score, Me (Q_1 - Q_3)

Время исследования	Фитоэстроген	Без приема	p
Визит 1	3,4 (3,1–3,6)	3,4 (3,2–3,5)	0,839
Визит 2	3,4 (3,18–3,52)	3,4 (3,3–3,5)	0,64
Визит 3	3,4 (3,1–3,52)	3,4 (3,2–3,5)	0,703



Таблица 3
Оценка состояния молочных желез (шкала BI-RADS)
Table 3
Breast health assessment (BI-RADS scale)

Время исследования		Фитоэстроген	Без приема	p
Визит 1, УЗИ	BI-RADS 1, абс. (%)	7 (21,9)	8 (27,6)	0,608
	BI-RADS 2, абс. (%)	25 (78,1)	21 (72,4)	
Визит 3, УЗИ	BI-RADS 1, абс. (%)	6 (18,8)	6 (20,7)	0,85
	BI-RADS 2, абс. (%)	26 (81,3)	23 (79,3)	
Визит 3, маммография	BI-RADS 1, абс. (%)	6 (18,8)	6 (20,7)	0,85
	BI-RADS 2, абс. (%)	26 (81,3)	23 (79,3)	

отображенной в табл. 3, на начальном этапе исследования результаты УЗИ у всех участниц не выявили патологических изменений или подтвердили их доброкачественную природу. Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют, что после 12 недель использования фитоэстрогенов не было обнаружено статистически значимых отличий между группами ($p=0,832$) и у всех женщин либо не наблюдались патологические изменения, либо они были доброкачественными. В результате маммографического исследования категории BI-RADS 0, а также BI-RADS 3 и более высокие не были обнаружены.

Исследования показывают, что негормональная терапия фитоэстрогенами может быть полезной для снижения климактерических симптомов, таких как внезапные приливы, нарушения сна, утомляемость, беспокойство и депрессивные состояния, улучшая тем самым общее благополучие женщин, переживающих менопаузу и не имеющих возможности использовать гормональную терапию. Однако существуют и другие исследования, которые не обнаруживают статистически значимого эффекта использования фитоэстрогенов на уровень менопаузальных нарушений, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. Продемонстрирована высокая эффективность препарата красного клевера, содержащего до 40 мг изофлавонов, как средства коррекции расстройства сна, облегчения вазомоторных, сексуальных и психосоциальных симптомов менопаузы легкой степени.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Применение индивидуально адаптированной негормональной терапии климактерических расстройств ранней постменопаузы в дополнение к устоявшимся основам здорового образа жизни способствует поддержанию высокого уровня качества жизни женщины, включая аспекты, связанные со здоровьем как в настоящее время, так и в долгосрочной перспективе. Для облегчения симптомов, связанных с климактерическим периодом, препарат на основе экстракта красного клевера с содержанием не менее 40 мг изофлавонов может быть предложен в качестве альтернативы гормональной терапии женщинам, находящимся в пери- и постменопаузе, особенно тем, кто сталкивается с противопоказаниями к использованию гормональных средств или предпочитает избегать их приема.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shlyaheto E.V., Suhih G.T., Serov V.N. et al. Russian criteria for the acceptability of prescribing menopausal hormone therapy to patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of RCO, ROAG, RAE, EAT, RAF. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):115. (In Russ.)
2. Avis N.E., Crawford S.L., Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2018;45(4):629–40.
3. Boggia J., Thijs L., Hansen T.W., Li Y., Kikuya M. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects From 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women. *Hypertension*. 2011 Mar;57(3):397–405.
4. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2015;44(3):497–515.
5. Beck V., Rohr U., Jungbauer A. Phytoestrogens derived from red clover: an alternative to estrogen replacement therapy? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;94(5):499–518.
6. Savard J., Simard S., Morin Cm. *Insomnia. In: Formulation and Treatment in Clinical Health Psychology*. Routledge; 2006.
7. Hilditch J.R., Lewis J., Peter A. et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*. 2008;61(1–2):107–21.