

Е.М.Вихляева

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

**Влияние на связанные с менопаузой
симптомы, течение хронических
заболеваний и качество жизни**



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2008**

УДК 612.662.9:615.368
ББК 57.12
В54

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Рецензент: **Ю. Б. Белоусов** — докт. мед. наук, проф., член-корр. РАМН, зав. кафедрой клинической фармакологии, лечебного и педиатрического факультетов РГМУ им. Н.И.Пирогова

Вихляева Е.М.

В54 Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М.Вихляева. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 448 с. : ил.

ISBN 5-98322-387-9

Книга предназначена для широкого круга специалистов, работающих в различных областях клинической медицины, прежде всего гинекологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов в области семейной медицины, а также молодых специалистов и студентов высших медицинских учебных заведений.

УДК 612.662.9:615.368
ББК 57.12

ISBN 5-98322-387-9

© Вихляева Е.М., 2008
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| Список сокращений | 4 |
| Предисловие | 6 |
| Глава 1. Возрастные изменения гормонального гомеостаза при естественном течении климактерического периода у женщин переходного возраста | 13 |
| Глава 2. Постменопаузальная терапия — общие представления, препараты, современная стратегия | 48 |
| Глава 3. Климактерический синдром | 95 |
| Глава 4. Урогенитальные нарушения и сексуальные дисфункции | 145 |
| Глава 5. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение | 166 |
| Глава 6. Альтернативные методы постменопаузальной терапии | 213 |
| Глава 7. Возрастная патология организма женщины в отдаленные сроки постменопаузального периода | 243 |
| Глава 8. Заместительная гормональная терапия: органы-мишени и онкологический риск | 329 |
| Глава 9. Влияние лекарственной терапии на качество жизни женщин переходного возраста | 369 |
| Заключение. Уроки современной постменопаузальной терапии для повседневной клинической практики | 400 |
| Приложение | 402 |
| Литература | 424 |
| Предметный указатель | 445 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- СУР – цитохром Р-450
АКТГ – адренкортикотропный гормон
апо – аполипопротеины
ВМС – внутриматочное средство
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГГЦ – гипергомоцистеинемия
ГЛ (ГнРГ) – гонадолиберин (гонадотропный рилизинг-гормон)
ГСПГ – глобулины, связывающие половые гормоны
ДЭА – дегидроэпиандростерон
ДЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИФР – инсулиноподобный фактор роста
ИФР СБ – инсулиноподобный фактор роста, связанный белками
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КС – климактерический синдром
КЦ – кломифена цитрат
КЭ – конъюгированные эстрогены
ЛВ – лекарственные вещества
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МИ – менопаузальный индекс
ММС – менопаузальный метаболический синдром
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МПА – медроксипрогестерона ацетат
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
НЭ – норэтиндрон
НЭТА – норэтистерона ацетат
ОР – относительный риск
ОХ – общий холестерин
ОШ – отношение шансов

- ПГТ – постменопаузальная гормональная терапия
ПР – прогестагенные рецепторы
ПС – постменопаузальный синдром
ПТ – постменопаузальная терапия
С-аб – сывороточный амилоидный белок
СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
С-рб – С-реактивный белок
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
ТТГ – тиреотропный гормон
ТФР – трансформирующий фактор роста
УГР – урогенитальные расстройства
ФНО – фактор некроза опухоли
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ФЭ – фитоэстрогены
ЦА – ципротерона ацетат
Э2-17β – эстрадиол-17β
Э₃ – эстриол
ЭКО и ПЭ – экстракорпоральное оплодотворение
и подсадка эмбриона
ЭР – эстрогенные рецепторы
ЭЭ – этинилэстрадиол

ПРЕДИСЛОВИЕ

Отрезок времени, прошедший со времени создания предназначенных для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) лекарственных препаратов и внедрения их в клиническую практику, исчисляется к настоящему времени уже целым рядом десятилетий. Накопленный опыт и опубликованные за этот период времени результаты многочисленных исследований дали возможность оценить наряду с реальной ее эффективностью также и риск возникновения нежелательных и достаточно грозных осложнений. С широким кругом медицинских проблем, возникающих у женщин переходного возраста, встречается почти каждый специалист, посвятивший себя клинической медицине.

В современных условиях направления развития климактерической медицины¹ основываются на результатах стремительного прогресса в области репродуктивной биологии и медико-генетических исследований и совершенствовании представлений о факторах риска и возрастных доминантах гормональной чувствительности структур репродуктивной системы, патофизиологии хронических системных заболеваний, учении о гормональном канцерогенезе, а также параметрах онкогенетической модели развития возрастной патологии. Широкое внедрение канонов доказательной медицины с корректным в методологическом отношении планированием научных исследований позволяет объективно оценить эффективность различных способов лечебного воздействия соответственно результатам открытых описательных исследований, многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и метаанализа.

Накопленный к настоящему времени обширный арсенал фактических данных и осуществление серии широкомаштабных проспективных наблюдений позволили сопоставить клинический эффект отдельных классов лекарственных соединений и режимов заместительной гормональной терапии с ближайшими и отдаленными их результатами и сформули-

¹ Кун Т. Структура научных революций: Пер. с англ. — М.: «Прогресс», 1975. — 282 с.

ровать современную стратегию применительно ко всем трем основным ее параметрам — выбору контингента пациенток и метода терапии, определению сроков начала и продолжительности лечения и своевременной идентификации факторов риска развития ятрогенных осложнений. Особенно важное значение для принятия соответствующих решений приобрело к настоящему времени своевременное установление степени возможного онкологического риска при целом ряде популярных методов лечения. Необходимо постоянное внимание к данной проблеме в связи с непрерывным прогрессом в данной области клинической фармакотерапии.

Все эти вопросы приобретают в наши дни все большее значение в связи с существенно возросшей продолжительностью жизни современной популяции женщин и прогнозами на первую половину наступившего столетия. Если на рубеже XIX—XX столетий средняя продолжительность жизни женщины составляла около 54 лет, то для живущих в настоящее время в индустриально развитых странах ожидаемая продолжительность жизни составляет 83 года, т.е. современные женщины свыше трети своей жизни живут после менопаузы. Поэтому наряду с развитием гериатрии в целом важное медико-социальное значение приобретает дальнейшее развитие таких ее направлений, как патобиология, профилактика и лечение заболеваний, патогенетически обусловленных возрастным эстрогенным дефицитом.

При решении не всегда простых задач повседневной клинической практики врач находится перед дилеммой выбора между терапевтической или профилактической стратегиями. Не вызывает сомнения, что назначение ЗГТ в лечебных целях патогенетически оправдано при развитии осложнений климактерического периода, обусловленных непосредственно эстрогенным дефицитом. Вместе с тем по мере накопления наблюдений, основанных на принципах доказательной медицины, определенному пересмотру, коррекции и дискуссии подлежат отдельные принципы профилактической стратегии, получившей распространение как при ведении практически здоровых женщин переходного возраста, так и лиц группы риска развития локальных и системных заболеваний, свойственных этому периоду жизни женщины. Наибольшие затруднения вызывает назначение и выбор режима постменопаузальной терапии, приемлемого для женщин, страдающих метаболическими расстройствами и хроническими соматическими заболеваниями, а также подвергающихся хи-

ругическим вмешательствам на органах репродуктивной системы.

На протяжении последнего десятилетия завершен целый ряд широкомасштабных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, направленных на анализ пользы и риска постменопаузальной терапии, которая проводится для предупреждения развития и лечения основных патологических состояний, сопутствующих переходному возрасту женщины. В свете полученных с помощью этих исследований результатов еще большее значение приобретают постулаты, относящиеся к терапевтическим стратегиям, эффективность которых в значительной степени определяется химической структурой лекарственного соединения, сроком начала воздействия по отношению к отдельным стадиям переходного периода в жизни женщины, реализацией необходимого спектра диагностических процедур и продолжительностью лечения.

В решении вопросов, связанных с пользой и риском постменопаузальной терапии, в последние годы важное значение приобрела оценка влияния различных лечебных режимов на *качество жизни* женщин переходного возраста. Значимость подобного подхода к постменопаузальной терапии нашла выражение в создании специальных международных журналов и систематическом глубоком обсуждении проблемы (Российский конгресс по менопаузе, Москва, сентябрь 2004 г.; Международный симпозиум «Women's Health and Menopause. New findings, new strategies, improved quality of life» («Здоровье женщины и менопауза. Новые данные, новая стратегия, улучшающие качество жизни»), Флоренция, Италия, 21–24 апреля 2004 г.; IV симпозиум по менопаузе, Амстердам, Нидерланды, 1–4 октября 2004 г. и многие другие).

В данной монографии проблемы постменопаузальной терапии рассматриваются применительно к наиболее распространенным формам патологических состояний и заболеваний, связанных хронологически с естественным течением пери- и постменопаузального периода в жизни женщины, соответственно классам этих состояний, определенным десятым пересмотром Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, 2004). Вместе с тем по ходу изложения, стараясь сохранить по возможности оригинальную терминологию авторов, мы прибегали к некоторой коррекции этих терминов соответственно принятым в нашей стране (на русском языке) определениям.

Читатель встретится с рассмотрением результатов многочисленных исследований, которые в соответствии с категориями современной клинической эпидемиологии относятся к описательным открытым нерандомизированным исследованиям; рандомизированным, плацебо-контролируемым двойным слепым исследованиям. Кроме того, они могут являться работами, выполненными в одном центре, или, наоборот, многоцентровыми мультинациональными широкомасштабными проектами. При цитировании широкомасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в тексте обычно использованы их акронимы. Наряду с этим в тексте приводятся результаты имеющих в последние годы особую популярность и постоянно публикуемых в периодической печати систематических обзоров, в том числе и основанных на метаанализе полученных отдельными авторами данных, а также обзоры, заимствованные из ежегодных справочников доказательной медицины (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998¹; Власов В.В., 2001²; Maynard A., Chalmers I., 1997³).

При изложении результатов тех или иных исследований автор широко использует данные статистического анализа отдельных результатов: среднее арифметическое (M) со стандартным отклонением или доверительным интервалом среднего ($\pm SD$) и/или более распространенными в последние годы данными 95% доверительного интервала среднего (95%ДИ); показатели среднего геометрического (медиана с индивидуальными колебаниями полученных значений); параметры относительного риска ($OR - RR$) и отношения шансов ($OШ - Odds\ ratio - OR$). Последние два параметра близки по значимости в оценке изучаемых явлений, но не всегда могут быть экстраполированы в качестве равнозначных характеристик того или иного явления, в частности при трактовке данных, полученных по принципу «случай – контроль», при котором отсутствуют сведения о распределении изучаемого фактора в популяции.

Столь значительное методологическое разнообразие информации может, на первый взгляд, вызывать у читателя не-

¹ Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: «Медиа Сфера», 1998. – 345 с.

² Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: «Издательство Медиа Сфера», 2001. – 392 с.

³ Maynard A., Chalmers I. (Edit.) Non-random reflections on health services research: on 25th anniversary of Archie Cochrane's Effectiveness and Efficiency. – London: «BMJ Publishing Group», 1997. – 303 p.

которое недоумение, однако при этом появляется возможность получить более полное представление о рассматриваемом эффекте. В связи с этим мы отдали предпочтение детальному изложению методологических основ рассматриваемых результатов в целях предоставления читателю возможности самостоятельной оценки степени достоверности сведений отдельных исследователей о пользе и риске различных режимов постменопаузальной терапии и значимости их для повседневной клинической практики.

Получение реальной информации о частоте использования постменопаузальной/ЗГТ в отдельных странах в каждый данный период времени довольно трудно, так как большинство публикуемых в литературе сведений основывается на представлении результатов опроса ограниченных когорт женщин, нередко проживающих в разных географических зонах, что не всегда отражает популяционное распространение того или иного вида лечебного воздействия. Кроме того, распространение постменопаузальной терапии в значительной степени определяется развитием и успехами фармацевтической промышленности в данный период времени и в мире, и в каждой стране в отдельности и, кроме того, подвержено влиянию моды, на которую в свою очередь оказывают влияние публикуемые в специальной периодической литературе и средствах массовой информации сведения.

В доступной нам литературе, по опубликованным в 1996 г. данным, ЗГТ использовали 11,7% жительниц Европы с существенными различиями между отдельными странами¹. При этом следует принимать во внимание, что среди включаемых в подобные серии исследований респонденток преобладают, как правило, женщины пери- и постменопаузального возраста. По данным сравнительной оценки частоты использования ЗГТ, в частности в Финляндии, было отмечено возрастание ее в когорте женщин 45–64 лет с 4% в 1978 г. до 12% в 1989 г. и с 19% в 1991 г. до более 25% в 1996 г. (преимущественно среди женщин в возрасте 50–54 лет). По данным опроса 597 женщин – жительниц четырех городов в Нидерландах – в возрасте 51 года 22% женщин пользовались ЗГТ ко времени опроса, а 37% – когда-либо ранее, тогда как общая частота использования ЗГТ по стране к 1993 г. составила 12%. При обследовании 2465 жительниц Швеции в выборочных возрастных когортах (55, 57, 59 и 65 лет) 20% из их числа когда-либо при-

¹ European Consensus Development Conference on Menopause, 1996.

бегали к ЗГТ, а к периоду опроса — 10%. Аналогичные данные приведены и по Норвегии в 1991 г. — 9%. Меньшее распространение имела ЗГТ в Италии — до 2% в популяции женщин 50–59 лет и в Испании и Португалии — менее 5%. Таким образом, частота распространения ЗГТ в Европе в 1990-е годы была наибольшей в северных странах (более 10%) и снижалась по направлению к югу (менее 5%).

Среди отдельных лекарственных форм препаратов, используемых для ЗГТ, в частности во Франции по данным 1995 г., доля таблетированных препаратов составляла лишь одну треть (35,5%), гелем пользовались 44,1% и препаратами для чрескожного применения — 20,5% респонденток. Необходимо заметить, что частота распространения негормональных методов медикаментозного лечебного воздействия для лечения постменопаузальных вегетоневротических нарушений (нейролептики и транквилизаторы) имела в 1990-е годы обратную тенденцию и по отдельным странам колебалась от 6% в Великобритании до 22% в Италии.

В настоящей монографии автор ставит перед собой задачу познакомить читателя с возрастными изменениями гормонального и метаболического гомеостаза, патобиологией ближайших и отдаленных последствий естественной менопаузы и с ролью гормональной терапии в улучшении качества жизни женщины в переходном периоде ее жизни.

Значительное место в книге занимает представление современных стратегических подходов и описание их результатов для оценки пользы и риска постменопаузальной гормональной терапии и возможностей целенаправленного медикаментозного лечебного воздействия альтернативными методами при естественном течении климактерия. В связи с этим читатель не встретит специального рассмотрения проблем постовариэктомических нарушений и других форм хирургической менопаузы, что, с точки зрения автора, требует отдельного рассмотрения и частично излагалось ранее¹. Встречающиеся в отдельных разделах книги примеры хирургической менопаузы использованы главным образом с целью уточнения парадигм развития общих представлений о возрастной патологии организма женщины и/или сравнения при интерпретации тех или иных закономерностей в организме женщины в период перименопаузы.

¹ *Вихляева Е.М.* Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: «МЕДпресс-информ», 2004. — С. 319–363.

Поскольку книга посвящена преимущественно проблемам, возникающим в связи с лечением постменопаузальных расстройств, развивающихся в процессе естественного течения климактерического периода, вначале излагаются особенности возрастных изменений гормонального гомеостаза на различных стадиях переходного периода и патогенетическое обоснование постменопаузальной терапии, стратегические подходы и препараты, предназначенные для постменопаузальной терапии. В последующих главах рассмотрены клиника, патобиология и возможности лечебного воздействия при основных патологических состояниях, развивающихся на фоне эстрогенного дефицита.

Поскольку интерес к данной проблеме сопутствовал автору на протяжении многих лет врачебной и научной деятельности, трудно найти слова для выражения глубокой благодарности коллегам, врачам смежных специальностей и многочисленным пациенткам, с которыми мне посчастливилось встретиться на пути развития данной проблемы и которые непосредственно или косвенно оказали влияние на формирование излагаемого в монографии мировоззрения. Всем им, а также членам моей семьи, низкий поклон и огромная благодарность.

Книга предназначена для широкого круга специалистов, работающих в различных областях клинической медицины, и прежде всего гинекологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов в области семейной медицины, а также для молодых специалистов и студентов высших медицинских учебных заведений.

Глава 1. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН ПЕРЕХОДНОГО ВОЗРАСТА

Возрастные параметры наступления менопаузы. Временные параметры функционирования репродуктивной системы, так же как и продолжительность возрастных изменений гормонального гомеостаза в процессе естественного ее старения, заложены в генетическом коде организма женщины. Наряду с этим особенности репродуктивного анамнеза, стиля и образа жизни оказывают существенное влияние на течение начальной фазы переходного периода жизни женщины (перименопаузы), который в естественных условиях протекает по типу так называемого физиологического стресса. Последний, как известно, сопровождает основные эпизоды, символизирующие переходные состояния в процессе функционирования репродуктивной системы женщины (менархе, беременность, роды и ранний послеродовой период, менопауза) и характеризуется различной интенсивностью и продолжительностью (от нескольких десятков минут до нескольких часов и месяцев) с соответствующими различиями в состоянии напряжения функциональных резервов организма. В этом контексте период перименопаузы занимает особое место в жизни женщины, завершая длительный период активного функционирования репродуктивной системы (см. рис. 1.1). При физиологическом старении продолжительность жизни индивидуума определяется, как уже указывалось, на геномном уровне, а на молекулярном уровне характеризуется дезорганизацией внутри- и внеклеточных регуляторных механизмов, приводящих к снижению устойчивости организма к стрессорным факторам и различным заболеваниям.

В соответствии с общепринятыми определениями *перименопауза* — это период от появления первых симптомов дефицита эстрогенов в связи с угасанием функции яичников (нарушение менструального цикла, вазомоторные и другие симптомы) до 2 лет после последней спонтанной менструа-

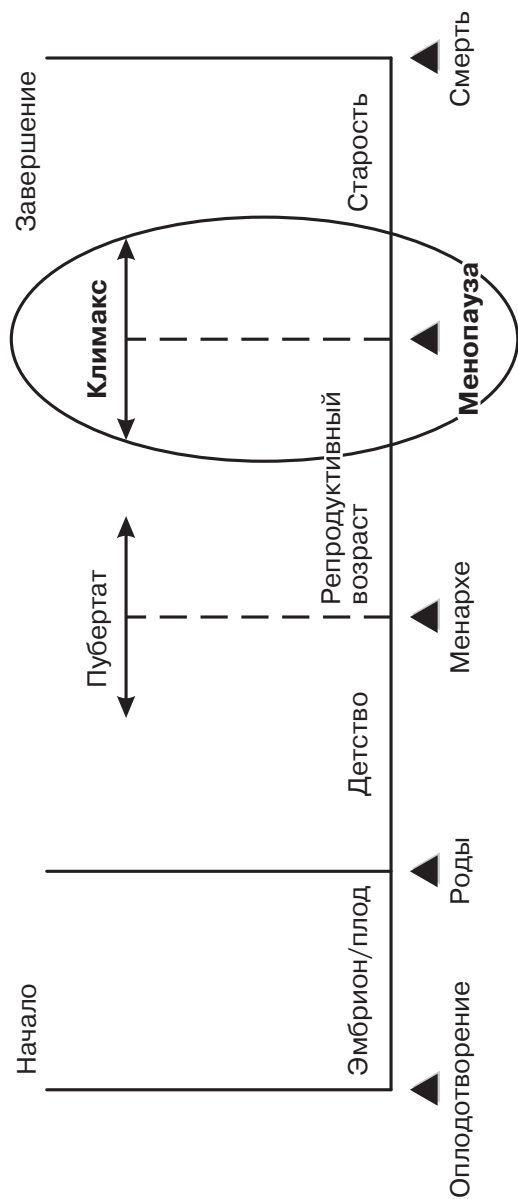


Рис. 1.1. Схематическое изображение жизненного цикла женщины.

ции. *Менопауза* — это последняя спонтанная менструация, дата которой устанавливается ретроспективно, после констатации отсутствия менструаций в течение 12 мес. Возраст менопаузы, по усредненным данным мировой статистики, составляет 51 год. Термин «ранняя менопауза» используется при прекращении менструаций у женщин в возрасте 40–44 лет, «преждевременная менопауза» — в 36–39 лет. Общеизвестно, что наступление ранней менопаузы связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, поздней менопаузы — с повышенным риском развития РМЖ.

Вопрос о роли наследственного фактора в определении возраста естественной менопаузы относится к числу наиболее сложных, так как он определяется взаимодействием множества семейств генов, участвующих в регуляции этого процесса, идентификацию вариаций которых предстоит еще изучить. Между тем возраст женщины при наступлении естественной менопаузы может служить ретроспективным индикатором старения яичников и в значительной степени (по данным отдельных исследований — от 53 до 70% и даже 85%) определяется геномными факторами, тогда как влияние факторов внешней среды играет значительно меньшую роль в вариабельности сроков наступления менопаузы.

По материалам базы данных ($n=5887$), приведенным на основании исследования P.Van Noord и соавт. (1997), средний возраст менопаузы у близнецов женского пола существенно не отличается от такового у женщин-сисбсов (т.е. сестер — потомков тех же родителей, но не близнецов), составляя в целом для исследованной популяции жительниц Дании $51,3 \pm 3,8$ года, в том числе среди сестер-сисбсов ($n=243$) 51,3 (3,7) года, dizиготных близнецов ($n=74$) — 49,8 (4,0) и монозиготных близнецов ($n=44$) — 50,3 (3,5) года. При генотипировании 579 лиц женского пола — кровных сестер-датчанок из 165 семей — путем использования 417 маркеров показатели анализа вариаций, вычисленные с помощью шкалы LOD (логарифмическая шкала отношения шансов), равные 1,0 и более, были отмечены для 12 хромосом, а потенциально существенная связь с вариациями менопаузального возраста была обнаружена в двух локусах — 9q21.3 (LOD=2,6) и Xp21.3 (LOD=3,1).

Представленные данные гистограммы, касающиеся распределения возраста менопаузы (см. рис. 1.2), иллюстрируют значительную вариабельность данного параметра функции репродуктивной системы, характеризующегося двумя пиками

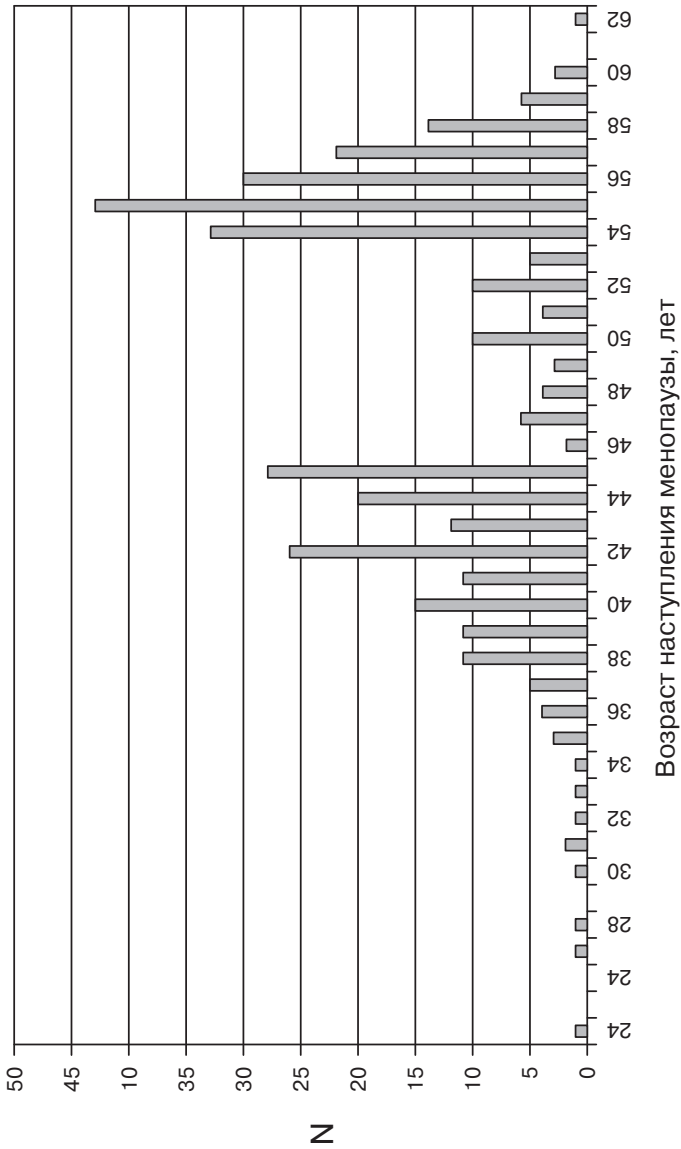


Рис. 1.2. Гистограмма возрастного распределения срока менопаузы.

экспрессии возрастного фактора. При этом было показано, что X-хромосома вовлечена в генез не только преждевременной менопаузы, но оказывает также влияние и на более широкий спектр соответствующих параметров (Van Asselt K. et al., 2004).

С помощью геномного анализа в другой популяции, представленной двумя поколениями женщин – жительницами США ($n=861$, из 291 семьи), связь времени естественной менопаузы была идентифицирована с двумя другими локусами, находящимися в хромосомах 8 ($LOD=2,6$) и 16 ($LOD=2,4$) (Murabito J. et al., 2005).

Среди разнообразных причин преждевременной менопаузы (ятрогенные вмешательства, химиотерапия, облучение, вирусная инфекция, резистентность к гонадотропным влияниям, истощение яичников, наследственная предрасположенность) определенное место занимает идиопатическая форма заболевания, развитие которой связывают с аутоиммунными состояниями. Последние могут также являться частными клиническими проявлениями аутоиммунного полигландулярного синдрома. Высказывается также предположение о том, что различающиеся только по сроку наступления преждевременная и ранняя идиопатические формы представляют собой клинические проявления одной и той же врожденной патологии, обусловленной различными генами, расположенными на X-хромосоме.

К числу независимых детерминант наступления преждевременной менопаузы относятся также диабет I типа ($OШ=1,99$, $p<0,04$), отягощенность репродуктивного анамнеза нарушениями менструального цикла в возрасте 30–40 лет ($OШ=1,87$, $p<0,04$) и бесплодием ($OШ=2,14$, $p<0,0001$).

Существует точка зрения о возможном воздействии на время наступления менопаузы (в сторону его увеличения) у части лиц путем снижения индекса массы тела.

Определение роли генетического фактора в генезе преждевременного угасания функции репродуктивной системы представляет собой еще более сложную, противоречивую по имеющимся данным и недостаточно разработанную проблему. По результатам выполненных в этом направлении кариотипических исследований у немногочисленной когорты пациенток с преждевременной менопаузой те или иные нарушения кариотипа обнаружены в каждом третьем наблюдении.

Результаты исследований, выполненных с целью определения влияния наследственного фактора на временные пара-

Последняя
менструация

| Стадии | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | +1 | +2 |
|--------------------------|-----------------------|------------|---------------------|--|--|---------|----------------------|----|
| Терминология | Репродуктивный период | | Переход в менопаузу | | Период постменопаузы | | Период постменопаузы | |
| | ранний | расцвет | поздний | ранний | поздний* | ранний* | поздний | |
| | Перименопауза | | | | | | | |
| Продолжительность стадии | Варьирует | | Варьирует | | Варьирует | | 4 года | |
| Менструальный цикл | Варьирует/регулярный | Регулярный | | Длина цикла варьирует (отличие от нормального >7 дней) | ≥2 пропущенных цикла и аменорея (≥60 дней) | нет | | |
| | ФСГ в норме | | | ↑ФСГ | ↑ФСГ | ↑ФСГ | | |
| Гормоны | ФСГ в норме | | | ↑ФСГ | ↑ФСГ | ↑ФСГ | | |

* Стадии наиболее часто характеризуются вазомоторными симптомами

Менопауза

Рис. 1.3. Изменения репродуктивного гомеостаза на различных этапах переходного периода в жизни женщины.

метры менопаузы, указывают на целесообразность уточнения времени наступления менопаузы у ближайших родственниц пациентки, что может иметь значение для выяснения причин несвоевременного прекращения менструальной функции и тем самым способствовать более аргументированному принятию решения о тактике ведения той или иной пациентки.

По данным проспективных эпидемиологических исследований, средний возраст наступления перименопаузы у здоровых женщин соответствует 45,5–47,5 года и продолжительность ее колеблется в пределах от 1,5 до 4 лет. По данным, приводимым рабочей группой ВОЗ (Research on the Menopause in 1990s, 1996), средняя продолжительность периода перименопаузы, или «прохождения через менопаузу», составляет 3,8 года. Термин «прохождение через менопаузу» соответствует предложенным в 2001 г. стадиям/номенклатуре естественных возрастных изменений репродуктивной системы женщины («Climacteric Medicine – where do we go?» Edit. Schneider P., Naftolin F., 2005).

Особенности изменений репродуктивного гомеостаза у женщин переходного возраста представлены на рисунке 1.3.

Характер изменений менструальной функции в периоде перименопаузы variabelен. Это могут быть регулярные менструальные циклы с изменением интенсивности и продолжительности кровяных выделений, чередование регулярных (овуляторных) циклов с периодами задержки менструальноподобных кровотечений от нескольких недель до нескольких месяцев, скудные менструации и чередование их с дисфункциональными маточными кровотечениями. В отдельных случаях менструальная функция прекращается внезапно, что обычно сочетается со стрессорными воздействиями.

Особенности «прохождения через менопаузу» в отдельных европейских популяциях variabelны в сравнительно небольших пределах. Среди обширной когорты современных греческих женщин (более 2000 наблюдений в пределах первых 5 лет после менопаузы) в соответствии с опубликованными в 2000 г. данными естественная менопауза имела место в 73,6% наблюдений при медиане возраста менопаузы, равной 51 году (95%ДИ=50,8–51,2), и по средним значениям ($M \pm SD$), равным 48,7 \pm 3,8 года; спонтанная преждевременная менопауза – в 7,1%, хирургическая менопауза до 40 лет – в 7,1%, после 40 лет – в 11,7%, поздняя менопауза – в 1,5% наблюдений. Постменопауза начинается со времени наступления менопаузы и заканчивается в 65–69 лет.

К числу патологических состояний, развивающихся в организме женщины в климактерическом периоде и обусловленных эстрогенным дефицитом, относятся: вазомоторные нарушения, повышение сосудистой резистентности, изменения липидного обмена, перераспределение подкожно-жирового слоя, урогенитальные расстройства, недержание мочи, сексуальные нарушения, прогрессирующая потеря костной ткани, автономная дисфункция гипоталамического отдела центральной нервной системы, нарушения сна, изменения настроения, потеря памяти и когнитивные дисфункции, атрофические изменения со стороны молочных желез и многое другое. Интенсивность этих возрастных изменений и темп их развития обусловлены фенотипически, и у целого ряда индивидуумов не нарушают жизнедеятельности организма, тогда как у других формируют хронические системные заболевания.

Возраст наступления менопаузы имеет определенную связь с развитием заболеваний в позднем постменопаузальном периоде и общей продолжительностью жизни женщины. К числу общепризнанных закономерностей относится представление о том, что более позднее наступление менопаузы ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, но вместе с тем с повышением риска развития рака матки и молочных желез. Целенаправленные исследования в этом направлении были проведены в специальной когорте, состоявшей из 12 134 датчанок, принимавших участие в программе по скринингу РМЖ в течение 17 лет. На протяжении этого периода времени (204 024 человеко-лет) погибли 2607 женщин, из них 963 от сердечно-сосудистых заболеваний и 812 от рака. Показатель риска смертельных исходов по показателю отношения шансов (ОШ) снижался с каждым годом запаздывания наступления менопаузы в сравнении с популяционными нормами – $ОШ=0,98$ в год ($95\%ДИ=0,96-0,98$) на фоне существенного возрастания риска смертельных исходов от рака матки и молочных желез – $ОШ=1,07$ в год ($95\%ДИ=1,01-1,12$). Поздняя менопауза ассоциировалась в целом с большей продолжительностью жизни, и ожидаемая продолжительность жизни среди женщин, у которых менопауза наступила после 55 лет, была на 2 года дольше, нежели среди лиц с преждевременной менопаузой в возрасте до 40 лет. Эти закономерности сохраняли свое значение и при учете потенциального воздействия различных кофакторов. В целом, риск смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний снижался на 2,0% с каждым годом более поздне-

го в сравнении с популяционными нормами наступления менопаузы, а риск смерти от рака матки и молочной железы возрастал, наоборот, на 5% (Ossewaarde M., Bots M., Verbeek A. et al., 2004).

Таким образом, периодическое определение региональных популяционных норм для возраста наступления менопаузы, так же как и других параметров функционирования репродуктивной системы, с использованием для проведения этих исследований рациональных интервалов времени сохраняет в современных условиях важное значение и может служить, в частности, ориентиром для выделения групп риска по развитию осложнений преждевременной и поздней менопаузы.

Общая характеристика климактерического периода в жизненном цикле женщины детально изложена в современных руководствах. Изменения социально-экономических и демографических условий жизни в разных странах, в том числе и в России, способствовали появлению новых медико-социальных тенденций. На фоне очевидной тенденции к несколько более позднему прекращению менструальной функции и успешного внедрения в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у определенного контингента женского населения появилась мотивация в сторону более позднего планирования первых и повторных беременностей, не столь редко даже и в позднем репродуктивном возрасте. В условиях приближающейся возрастной перестройки репродуктивной системы особенно важное значение приобретает возможность определения овариальных резервов организма женщины как с целью предупреждения непланируемых беременностей, так и с целью реализации репродуктивной функции. Актуальность этого направления гинекологической эндокринологии связана также с возрастающей потребностью использования в клинической практике ВРТ.

Овариальные резервы и фертильность в периоде перименопаузы. Количество ооцитов, заложенных в яичниках девочки к моменту ее рождения, составляет около 2 млн и к возрасту менархе снижается до 300–400. В течение последующей жизни ооциты подвергаются атрезии и участвуют в процессе овуляции, а число примордиальных фолликулов прогрессивно снижается (см. рис. 1.4).

С помощью математического моделирования были выделены два варианта процесса старения яичников. Результаты одного из направлений этого исследования привели к заклю-

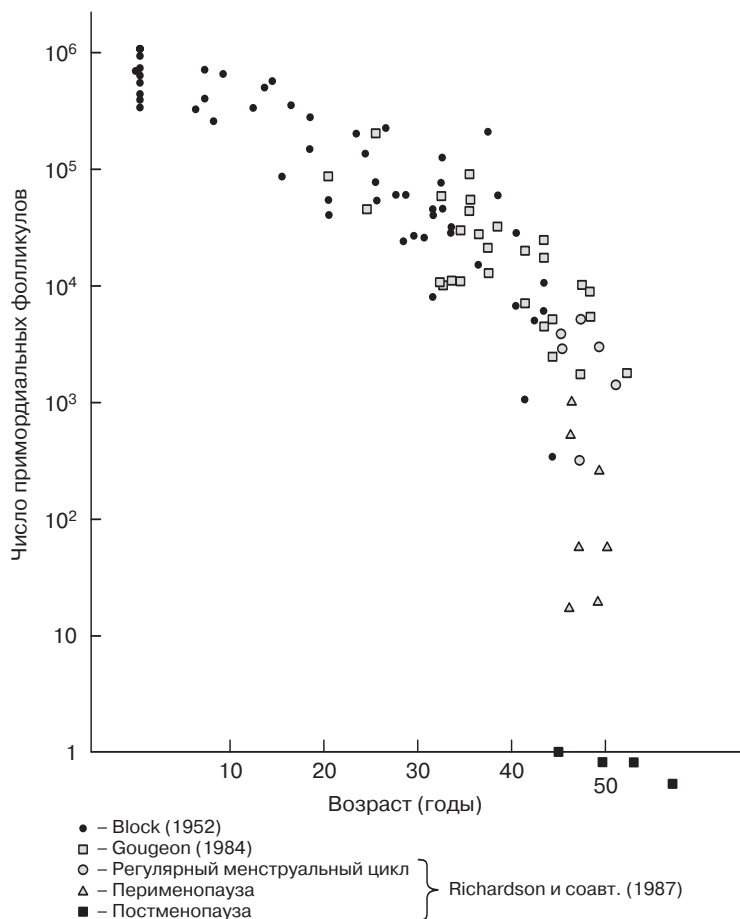


Рис. 1.4. Взаимосвязь между возрастом и числом примордиальных фолликулов в яичниках (приведено по WHO, Research on the Menopause in the 1990s, 1996).

Условные обозначения: светлые кружки – регулярный менструальный цикл, треугольники – перименопауза, квадраты – постменопауза.

чению о том, что процесс обратного развития примордиальных фолликулов представляет собой не прямую нисходящую экспоненту, а развивается в виде биэкспонентного процесса, напоминающего «сломанную палку» с критическим периодом в возрасте 38 лет (Corson S., 1998). При использовании

более рафинированной модели с учетом постепенного снижения числа примордиальных фолликулов в течение жизни женщины был выделен критический порог, снижение числа примордиальных фолликулов ниже которого и определяет время наступления менопаузы. В соответствии с полученными к настоящему времени данными феномен старения яичников определяется числом мелких фолликулов, находящихся в стадии покоя, а не числом примордиальных фолликулов на различных стадиях развития (Faddy M., Gosten R., 1996).

Диапазон индивидуальных колебаний времени наступления возрастных изменений репродуктивной функции внутри отдельных женских популяций характеризуется определенным разнообразием. Он определяется также биологическим возрастом женщины, к основным критериям которого относится состояние овариальных резервов и который тем самым может служить более значимым фактором, свидетельствующим о сохранении потенциальной фертильности, нежели хронологический возраст (Tarlatzis B., Zepridis L., 2003). Те или иные нарушения фертильности возникают уже в поздней репродуктивной фазе (пременопаузе), ранее появления нарушений менструального цикла в связи с климактерием и имеют прямое отношение к эффективности попыток использования ВРТ. Эти ранние стадии возрастных изменений функции яичников характеризуются более ранним отбором доминантного фолликула и более ранним наступлением овуляции и, тем самым, укорочением фазы роста и созревания фолликула и, соответственно, общей продолжительности цикла при сохранении нормального уровня секреции половых стероидных гормонов.

Особенно значительные сложности представляет определение яичниковых резервов и прогноз в отношении возможного восстановления фертильности у женщин, находящихся в перименопаузальном периоде, когда удлиненные циклы перемежаются с укороченными, а уровень эстрадиола-17 β (Э2-17 β) колеблется в довольно широких пределах, в том числе и в ближайшие сроки после последнего спонтанного менструальноподобного кровотечения. С помощью упомянутой выше биэкспонентной модели было установлено, что степень обратного развития или исчезновения примордиальных фолликулов увеличивается к возрасту 37,5 года (т.е. когда в яичниках остается около 25 000 фолликулов), а к среднему возрасту наступления менопаузы в современной женской популяции – в 51 год – в яичниках остается около 1000 фолликулов (Faddy M., 2000).

В связи с вышеизложенным важное практическое значение приобретают методологические подходы к изучению функциональных овариальных резервов и выделение маркеров возрастной инволюции эндо-, пара- и аутокринной функций яичников у женщин переходного возраста. Ориентиром для определения овариальных резервов могут прежде всего служить фоновые исследования уровня гормонов, вовлеченных в осуществление репродуктивной функции, результаты использования функциональных тестов, так же как и прицельное определение маркеров, идентифицированных для характеристики этой функции и имеющих прогностическое значение. Значительная часть полученных в этом направлении сведений основана на результатах исследований в многочисленных популяциях женщин, прибегающих к сохранению фертильности с помощью ВРТ. Старение яичников включает три основных компонента, к числу которых относятся: сокращение популяции примордиальных фолликулов, изменение уровня секреции половых стероидных гормонов яичниками и старение фолликулов.

Возрастные изменения уровня содержания гормонов в периферической крови в нормальном овуляторном цикле у женщин старшего репродуктивного возраста (40–45 лет) в сравнении с женщинами молодого возраста (20–25 лет) характеризуются (на фоне более быстрого развития доминантного фолликула) рядом особенностей. Так, у женщин старшей возрастной группы в сравнении с женщинами молодого возраста на 3-й день цикла обнаруживается:

- более высокий уровень содержания ФСГ – среднее геометрическое (медиана) = 9,6 (95%ДИ=3,8–23,8) МЕ/л vs 5,6 (95%ДИ=3,3–9,5) МЕ/л (при $p < 0,001$);
- более высокая концентрация Э2-17β = 52,4 (95%ДИ=22,4–122,8) пг/мл vs 44,0 (95%ДИ=20,4–95,0) пг/мл и
- существенное снижение содержания ингибина В = 52,4 (95%ДИ=9,5–289,3) пг/мл vs 100,4 (95%ДИ=51,7–195) пг/мл.

В день трансвагинальной аспирации доминантного фолликула спустя 32 ч после внутримышечного введения ХГ было отмечено снижение содержания ингибина в плазме периферической крови у женщин старшего возраста до $42,6 \pm 6,5$ vs $153,1 \pm 53$ пг/мл (при $p = 0,04$) при отсутствии различий в концентрации ингибина А и В, в равной степени так же как и со стороны содержания Э2-17β в фолликулярной жидкости. На основании этих данных высказано предположение о том,

что возрастное снижение уровня содержания ингибина В в периферической крови женщин старших возрастных групп является следствием возрастного снижения общего фолликулярного пула при полноценном состоянии доминантного фолликула (по уровню содержания Э2-17β и ингибина в фолликулярной жидкости).

Вместе с тем в связи со значительной вариабельностью функции яичников в этом возрасте (рис. 1.5) получение убедительных данных требует повторного определения ФСГ на 3-й день двух следующих менструальных циклов. Целесообразность рекомендации относительно повторного проведения гормонального скрининга с определением уровней ФСГ и Э2-17β у одной и той же женщины основана на результатах, полученных при ежедневном определении гормонального профиля в пределах первых 10 дней менструального цикла,

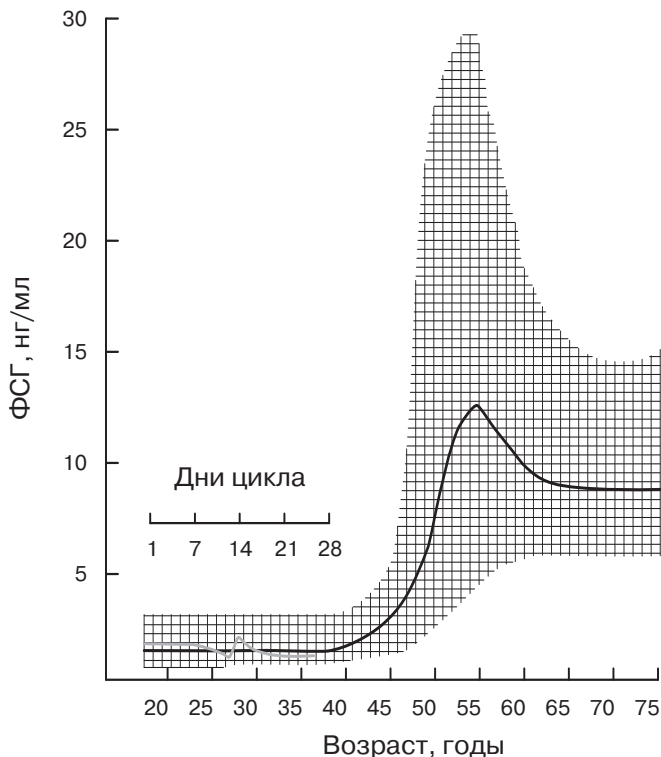


Рис. 1.5. Возрастные изменения содержания ФСГ в плазме периферической крови.

Екатерина Михайловна Вихляева

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
Влияние на связанные с менопаузой симптомы,
течение хронических заболеваний и качество жизни

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Редактор: *Н.Л.Пиганова*

Корректоры: *Е.А.Бакаева, Е.В.Мышева*

Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-387-9



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 27.03.08. Формат 84×108/32.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 14 п.л.

Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №879

Издательство «МЕДпресс-информ».

119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3

Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63

E-mail: office@med-press.ru

www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов

в ОАО «Типография «Новости»

105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46