

В.А. Кулавский, В.А. Пушкарёв,
Е.В. Кулавский, А.В. Пушкарёв

Хирургическая менопауза

Уфа-2018

УДК 618.173-02:618.11-089.87

ББК 57.157+57.125

X50

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии *Б.И. Медведев*;

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, академик РАН, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации *Л.А. Аирафян*.

X50 Хирургическая менопауза. В.А. Кулавский, В.А. Пушкарёв, Е.В. Кулавский, А.В. Пушкарёв. – Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2018 – 228 с.

ISBN 978-5-8372-0279-7

В монографии рассматриваются патологические процессы в период хирургической менопаузы при билатеральной овариэктомии в репродуктивной и других системах женского организма: центральной нервной, сердечно-сосудистой, костной системах и в некоторых эндокринных железах. Описаны действия половых гормонов и их дефицита на различные органы и системы, представлены принципы и режимы заместительной гормональной терапии с учетом возраста, характера оперативного вмешательства, семейного анамнеза, сопутствующих заболеваний, состояния молочной железы.

Освещены также патомеханизмы, вопросы диагностики и лечения постгистерэктомического синдрома, развивающегося после гистерэктомии, выполненной с сохранением одного или двух яичников, характеризующегося психовегетативными и метаболическими нарушениями.

Монография предназначена для акушеров-гинекологов, представляет интерес и для врачей других специальностей.

УДК 618.173-02:618.11-089.87

ББК 57.157

ISBN 978-5-8372-0279-7

© В.А. Кулавский, В.А. Пушкарёв,
Е.В. Кулавский, А.В. Пушкарёв, 2018;

© Оформление ООО «Издательство
«Здравоохранение Башкортостана», 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	6
Клиническая анатомия матки и яичников.	8
Биологические эффекты эстрогенов и прогестерона.	27
Репродуктивное старение женщины.	47
Гормональное обеспечение физиологического течения перименопаузального периода.	60
«Девочки за 40».	73
Женское лицо.	75
Немного истории.	80
Хирургическая менопауза.	84
Синдром после тотальной овариэктомии (СПТО).	96
Постгистерэктомический синдром (ПГС).	100
Вазомоторные нарушения.	111
Синдром вегетативной дистонии (СВД).	112
Депрессия.	115
Кардиометаболический риск у женщин вperi- и постменопаузах.	127
Ожирение и хирургическая менопауза.	134
Менопаузальный метаболический синдром (MMC).	139
Гормональное старение кожи.	153
Урогенитальная атрофия.	166
Психопатологические аспекты инволюционной истерии.	181
Хирургическая менопауза и остеопороз.	185
Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) у женщин с различными заболеваниями.	192
Ведение женщин в переходном периоде и в постменопаузе (стадии старения репродуктивной системы женщины).	202
Литература.	223

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АМГ – антимюллеров гормон
АПК – антигенпредставляющие клетки
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АТ – ангиотензин
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ГАГ – гликозаминогликаны
ГВС – гипервентиляционный синдром
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды
ДГЭАС – дегидроэпиандростерон
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – инволюционная истерия
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинерезистентность
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КС – климактерический синдром
КТ – компьютерная томография
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛЖ – левый желудочек
ЛНГ-ВМС – Левоноргестрел внутриматочная спираль
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
ЛРК – лимбико-ретикулярный комплекс

ЛС – лекарственные средства
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
MMC – менопаузальный метаболический синдром
МПК – минеральная плотность костей
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МР – минералкортикоидные рецепторы
МС – метаболический синдром
НК – нормальные киллеры
НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ПГС – постгистерэктомический синдром
ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК – рибонуклеиновая кислота
СВД – синдром вегетативной дистонии
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серо-
тонина
СПТО – синдром после тотальной овариэктомии
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 T_3 – общий трийодтиронин
 T_4 – тироксин
ТСГ – тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ – тиреотропный гормон
УПМ – условно-патогенные микроорганизмы
ФНО – фактор некроза опухоли
ФР – факторы роста
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦА – ципротерона ацетат
ЭР – эстрогеновые рецепторы

Предисловие

Жизнь – это чередование всяких комбинаций, их нужно изучать, следить за ними, чтобы всюду оставаться в выгодном положении.

O. Бальзак

В последние годы отмечается рост числа гинекологических заболеваний, таких как доброкачественные опухоли матки и ее придатков и эндометриоза, требующих радикального хирургического вмешательства, а также происходит омоложение контингента оперированных женщин.

В настоящее время при проведении хирургического вмешательства врачи стремятся к органосохраняющим вмешательствам, особенно при операциях на яичниках у женщин молодого возраста. Однако ряд гинекологических заболеваний (обширные гнойные поражения придатков матки, некоторые формы эндометриоза и опухоли яичников) приводят к расширению оперативного вмешательства, у 60–80% женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов развивается синдром, связанный с быстрым выключением гормональной функции яичников.

В результате овариэктомии происходит одномоментное выключение яичников из нейроэндокринной системы, и адаптационные механизмы начинают формироваться лишь после операции. Дефицит половых гормонов после операции нельзя сравнивать с естественной менопаузой. Удаление яичников ведет к резкому снижению наиболее биологически активного эстрогена – 17 β -эстрадиола (E2) в первые недели после операции. В ответ на это наблюдаются выключение обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и яичниками и повышение уровня гонадотропинов.

Резко возникающий дефицит половых стероидов (в первую очередь эстрогенов) способствует системным изменениям в органах и тканях вследствие нарушения гомеостаза (дефицит андрогенов усугубляет возникшие изменения). Имеет место быстрое прогрессирование обменных нарушений (остеопороз, дислипидемия, атеросклероз) независимо от возраста пациенток.

Проблема коррекции вегетососудистых, эндокринных, метаболических, депрессивных и других расстройств, развивающихся при хирургической менопаузе, становится все более актуальной в связи с увеличением пациенток, подвергнувшихся операционному лечению.

Безусловно, важное значение имеет омоложение внешности женщины. Знание о влиянии гормонозависимых изменений женской кожи и заместительной гормональной терапии помогают комплексно решать эстетические проблемы, связанные как с «внешним», так и «внутренним» старением (для женщины немаловажны качество жизни и внешность).

Заместительная гормональная терапия, являющаяся существенным компонентом здорового образа жизни, поможет сохранить физическое, психическое здоровье и высокое качество жизни. Это не просто метод лечения, но и сознательный выбор, который делают современные женщины, не желающие мириться с неприятными симптомами в настоящем и стремящиеся защитить себя от существенных проблем со здоровьем в будущем.

Клиническая анатомия матки и яичников

(рисунки 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8; таблица 1)

Матка (uterus):

- непарный полый мышечный орган;
- расположение матки в полости малого таза между мочевым пузырём спереди и прямой кишкой сзади;
- матка имеет грушевидную форму, она уплощена в перед-назаднем направлении: длина составляет 6–8 см, ширина – 4 см, толщина – 2–3 см, масса – 50–70 г.;
- расширенная верхняя часть матки – дно матки (*fundus uteri*) – книзу переходит в тело матки, продолжающееся в узкую округлую шейку матки (*cervix uteri*);
- между телом и шейкой матки находится перешеек матки (*istmus uteri*);
- верхняя часть шейки, находящаяся выше влагалища, является надвлагалищной частью шейки (*postio supravaginalis cervicis*);
- нижняя часть шейки матки вдаётся в полость влагалища – влагалищная часть шейки матки (*postio vaginalis cervicis*);
- канал шейки матки (*canalis cervicalis uteri*) имеет веретенообразную форму, так как несколько расширен в средней части;
- полость матки (*cavum uteri*) имеет треугольную форму, вверху она сообщается с просветом маточных труб;
- у матки различают две поверхности: переднюю (пузырную) и заднюю (кишечную);
- по бокам передняя и задняя поверхности соединяются правым и левым краями матки (*margo uteri dexter et sinister*);
- большая часть поверхности матки, кроме влагалищной части шейки, покрыта брюшиной.

Идущие от матки два листка брюшины (передний и задний) образуют широкую связку матки (*lig. latum uteri*), расположенную во фронтальной плоскости:

- правая и левая широкие связки матки подходят к боковым стенкам малого таза, где переходят в пристеночный листок брюшины;
- участок широкой связки матки, прилежащий к яичнику, называется брыжейкой яичника (*mesovarium*), а подходящий к маточной трубе – брыжейкой трубы;
- между листками широкой связки (от маточной трубы) вниз и латерально идет круглая связка матки (*lig. teres uteri*);
- круглая связка матки проходит через паховый канал и заканчивается под кожей лобковой области.

При опорожнённом мочевом пузыре матка наклонена вперёд (*anteversio*):

- её тело образует с шейкой открытый спереди угол (*anteflexio*);
- матка снаружи покрыта серозной оболочкой (*tunica serosa*), которую называют периметрием (*perimetrium*);
- в области шейки и по бокам у начала широкой связки матки находятся рыхлая соединительная ткань – околоматочная клетчатка или параметрий (*parametrium*).

Мышечная оболочка – миометрий (*tun. muscularis, myometrium*) – толстая, состоит из сложно переплетающихся гладкомышечных пучков, подслизистой основы в стенках матки нет.

Слизистая оболочка – эндометрий (*tun. mucosa, endometrium*) – в области шейки матки образует одну продольную и по обе стороны от неё мелкие косые, так называемые пальмовидные складки (*plicae palmatae*). В собственной пластинке слизистой оболочки находятся многочисленные маточные железы (*glandulae uterinae*).

Кровоснабжение матки осуществляется из маточной артерии (от внутренней подвздошной артерии). Венозный отток происходит в маточные и яичниковые вены.

Лимфоотток осуществляется посредством лимфатических сосудов, впадающих в поясничные, подвздошные, крестцовые и паховые лимфатические узлы.

Иннервация матки происходит из нижнего подчревного сплетения.

Яичники:

- яичник (*ovarium*) – парная женская половая железа, выполняющая экзо- и эндокринные функции;
- внешнесекреторная функция яичника – образование яйцеклеток;
- внутрисекреторная функция – выработка женских половых гормонов;
- располагаются в полости малого таза, латеральнее матки, под маточной трубой;
- яичник имеет оvoidную форму, уплощён в переднезаднем направлении, масса – 5–8 г, длина – 2,5 см;
- у яичника различают медиальную и латеральную поверхности;
- медиальная поверхность (*facies medialis*) яичника обращена в полость малого таза, латеральная поверхность (*facies lateralis*) – к стенкам таза;
- яичник имеет два конца: трубный и маточный; трубный конец (*extremitas tubaria*) обращён к маточной трубе, маточный конец (*extremitas uterinae*) соединён с маткой собственной связкой яичника;
- у яичника брыжеечный край (*margo mesovaricus*), который прикрепляется к брыжейке яичника и имеет углубление – ворота яичника (*hilus ovarii*), через которые в яичник входят артерия и нервы, а выходят вены и лимфатические сосуды;

- противоположный свободный край яичника (*margo liber*) имеет выпуклую форму и обращён в прямокишечно-маточное углубление;
- брыжейка яичника (*mesovarium*) в виде двух листков брюшины идёт по задней поверхности связки матки.

Придатки яичника (надъяичник, околояичник, везикулярные привески, продольный проток придатка и околоматочный проток):

- располагаются под маточной трубой, сбоку от тела матки;
- надъяичник (*eroophoron*) находится между яичником и маточной трубой в толще брыжейки маточной трубы (состоит из короткого продольного протока придатка яичника (*ductus eroophori longitudinalis*) и нескольких извитых поперечных протоков);
- околояичник (*paroophoron*) состоит из нескольких разобщённых канальцев, расположенных в брыжейке маточной трубы возле трубного конца яичника;
- везикулярные привески (*appendices vesiculosae*), или стебельчатые гидатиды, представляют собой один или несколько пузырьков на длинной ножке;
- околоматочный продольный проток (*ductus longitudinalis*), или гарпнеров ход, находится в околоматочной соединительной ткани.

Кровоснабжение яичника:

- проходит по яичниковой артерии (из брюшной части аорты и яичниковой ветви из маточной артерии);
- яичниковая вена справа впадает в проток нижней полой вены, левая – левой почечной вены;
- лимфоотток происходит в поясничные лимфатические узлы;
- иннервация осуществляется посредством брюшинного аортального и нижнего подчревного сплетений.

Артерии таза:

- общие подвздошные артерии (*a. iliaca communis*) правая и левая образуются на уровне IV, реже V, поясничных позвонков в результате разделения брюшной части аорты;

- каждая общая подвздошная артерия от области бифуркации аорты идёт в латеральном направлении и по медиальному краю большой поясничной мышцы;
- общая подвздошная артерия доходит до области крестцово-подвздошного сустава сзади от мочеточника;
- кпереди от крестцово-подвздошного сустава каждая общая подвздошная артерия разделяется на внутреннюю подвздошную артерию и более толстую наружную подвздошную артерию.

Яичники покрыты зародышевым покровным эпителием – видоизменённым мезотелием, образованным одним слоем кубических клеток с многочисленными микроворсинками:

- мезотелий регулярно разрывается во время овуляции, после чего быстро пролиферирует, замещая дефект;
- под покровным эпителием находится слой плотной соединительной ткани (белочная оболочка), которая вместе с соединительной тканью и расположенными в ней веретеновидными фибробластами и фиброцитами составляет строму яичника.

Яичник состоит из широкого периферически лежащего коркового слоя и небольшого центрально расположенного мозгового:

- основную массу коркового вещества составляют фолликулы разных размеров;
- мозговое вещество содержит крупные извитые сосуды, нервы и хиллюсные клетки;
- хиллюсные клетки, расположенные в области ворот яичника в виде скоплений вокруг капилляров и нервных волокон, сходны с клетками Лейдига яичка.

В области ворот яичника находятся остатки трубчатых структур первичной почки и так называемые мозговые тяжи, являющиеся гомологами семенных канатиков яичка:

- фолликулы яичника погружены в строму;

– различают примордиальные, первичные и вторичные преандральные фолликулы, третичные антральные фолликулы и предовуляторные (зрелые третичные или граафовы) фолликулы.

Примордиальные фолликулы:

– численно преобладают в яичниках женщин всех возрастных групп;

– они располагаются в виде скоплений под белочной оболочкой и состоят из мелкого (25–30 мкм) первичного ооцита, окружённого слоем уплощённых фолликулярных клеток;

– поверхности ооцита и фолликулярных клеток гладкие и тесно прилежат друг к другу;

– в яичнике новорождённой девочки имеется огромное число примордиальных фолликулов (приблизительно 2×10^6);

– основная их масса претерпевает атретические изменения, и только небольшая часть из них (около 3 000) в репродуктивном возрасте проходит полный цикл от примордиального через стадии преандрального и антрального до предовуляторного и овулирует.

Первичные преандральные фолликулы:

– состоят из первичного ооцита, окружённого одним слоем кубических и призматических фолликулярных клеток;

– ооцит увеличивается за счёт ооплазмы, в которой нарастает содержание органелл;

– появляется прозрачная оболочка (zona pellucida), имеющая вид бесструктурного слоя между ооцитом и фолликулярными клетками;

– она состоит из гликопротеинов, вырабатываемых ооцитом, и выполняет ряд важных функций:

– способствует взаимному обмену между ооцитом и фолликулярными клетками, которые обращены к ней своими микроворсинками;

– препятствует полиспермии;

- обеспечивает видоспецифичность оплодотворения;
- защищает эмбрион до момента имплантации, в том числе от иммунной системы матери.

Первичные преантральные фолликулы могут обнаруживаться в яичниках ещё до полового созревания.

Вторичные преантральные фолликулы:

- характеризуются наличием первичного ооцита, окружённого многослойной (2–8 слоев) оболочкой из митотических делящихся фолликулярных клеток;
- именно на этой стадии начинается гормонозависимый рост фолликулов;
- такое деление фолликулярных клеток происходит под давлением ФСГ;
- вторичные фолликулы обнаруживаются в яичниках лишь с наступлением полового созревания;
- прозрачная оболочка утолщается, в неё проникают микроворсинки ооцита, которые контактируют с отростками фолликулярных клеток;
- базальная мембрана между фолликулярными клетками и окружающей стромой утолщается и образует соединительноканную оболочку (теку) фолликула;
- она разделяется на два слоя – внутренний и наружный;
- во внутреннем слое формируется обширная капиллярная сеть, и его клетки под влиянием ЛГ видоизменяются в секреторные стероиды – продуцирующие клетки.

Третичные антравальные фолликулы:

- формируются из вторичных преантральных в результате секреторной деятельности фолликулярных клеток;
- фолликулярная жидкость накапливается в расширенных межклеточных промежутках, образуя мелкие полости внутри фолликулярной оболочки, которые, сливаясь, образуют полость фолликула;

- рост ооцита прекращается (его диаметр достигает 125–150 мкм), тогда как фолликул продолжает расти;
- в антравльном фолликуле ооцит располагается эксцентрично в составе так называемого яйценосного бугорка (cumulus oophorus), который вступает в полость фолликула;
- удлинённые отростки фолликулярных клеток, связанные с прозрачной оболочкой, образуют лучистый венец (corona radiata);
- эти клетки будут сопровождать ооцит после овуляции.

Предовуляторный фолликул:

- по своей морфологии сходен с антравальным, но характеризуется более крупными размерами (18–22 мм), большую часть его объёма занимает полость, содержащая фолликулярную жидкость;
- фолликулярная жидкость имеет сходный с плазмой крови состав, содержит большое количество половых стероидных гормонов, гонадотропинов, пролактина;
- в зрелом фолликуле высокое содержание эстрадиола (в 1000 раз превышающее его уровень в крови) сочетается с низким содержанием андрогенов, тогда как в атретических фолликулах наблюдается обратное соотношение;
- фолликулярная жидкость предовуляторного фолликула содержит также окситоцин и вазопрессин в концентрациях, в 30 раз превышающих их уровень в крови, простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$, протеолитические ферменты, участвующие в процессе овуляции.

Рост фолликулов от покоящегося примордиального до предовуляторного носит последовательный непрерывный характер и занимает примерно 85 суток:

- под воздействием ФСГ в конце лuteиновой фазы менструального цикла формируется пул (когорта) антравальных фолликулов;
- на 5-й день менструального цикла при размерах фолликулов 5–10 мм происходит селекция доминантного фолликула;

- уровень ФСГ в крови постепенно возрастает до 5–6-го дня менструального цикла, после чего снижается вплоть до повышения одновременно с предовуляторным выбросом ЛГ;
- фолликул, который сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрadiола в условиях снижения уровня ФСГ в крови, становится доминантным, этот механизм принято называть девиацией;
- в процессе девиации происходит переход с ФСГ-зависимого роста фолликула на ЛГ- и ФСГ-зависимый рост;
- в процессе фолликулогенеза большую роль играет эпидермальный фактор роста (EGF), оказывающий мощное антиапоптозное действие;
- в мелких антральных фолликулах имеется высокая концентрация EGF, его выработка резко снижается при достижении фолликулом 5–6 мм в диаметре;
- в то же время усиливаются синтез и влияние инсулиноподобных факторов роста (EGF I и II), их роль заключается в стимуляции деления гранулёзных клеток, дальнейшей их дифференцировке и сенсибилизации к действию ФСГ.

Овуляция – разрыв зрелого третичного фолликула с выбросом из него ооцита, окруженного лучистым венцом (как правило, происходит на 14-й день 28-дневного менструального цикла, спустя 24–36 часов после начала овуляторного выброса ЛГ):

- непосредственно перед овуляцией начинается фаза созревания первичного ооцита, сопровождающаяся возобновлением деления;
- при первом делении созревания образуется вторичный ооцит с диплоидным содержанием ДНК;
- вторичный ооцит сразу вступает во второе деление созревания, которое блокируется в метафазе и выходит из фолликула.

Вследствие дифференцировки клеток гранулезы и теки овулировавшего фолликула формируется жёлтое тело:

– стенки фолликула спадаются, образуются складки, а в просвете образуется сгусток крови, замещающийся в дальнейшем соединительной тканью.

Третичные антравальные фолликулы:

– формируются из вторичных преантравальных фолликулярных клеток в результате секреторной деятельности;

– фолликулярная жидкость накапливается в расширенных межклеточных промежутках, образуя мелкие полости внутри фолликулярной оболочки, которые, сливаясь, образуют полость фолликула;

– рост ооцита прекращается (его диаметр достигает 125–150 мкм), тогда как фолликул продолжает расти;

– в процессе атрезии фолликула всех стадий развития большое значение имеет апоптоз-программированная клеточная гибель под воздействием собственного лизосомального аппарата;

– в клетках гранулезы и теки атретических фолликулов наблюдается экспрессия FAS-антигена, который связывает на поверхности клетки лиганд запускающий механизм клеточной гибели;

– мелкие (примордиальные, первичные преантравальные) фолликулы, подвергаясь атрезии, полностью и бесследно замещаются соединительной тканью;

– при атрезии крупных (вторичных и третичных) фолликулов гибнут гранулёзные клетки и ооциты, а клетки внутренней теки разрастаются, образуя эпителиоидные тяжи, похожие на текалютеоциты, активно синтезирующие стероидные гормоны (преимущественно эстрогены).

Возрастные изменения в яичниках связаны с истощением фолликулярного аппарата в результате постоянного процесса атрезии фолликулов всех стадий:

- приблизительно к 50 годам количество фолликулов снижается до критического уровня (1000–1500), что приводит к прекращению менструального цикла;
- в строме нарастает содержание хилюсных клеток;
- в дальнейшем фолликулы исчезают на фоне разрастания соединительной ткани (склероза).

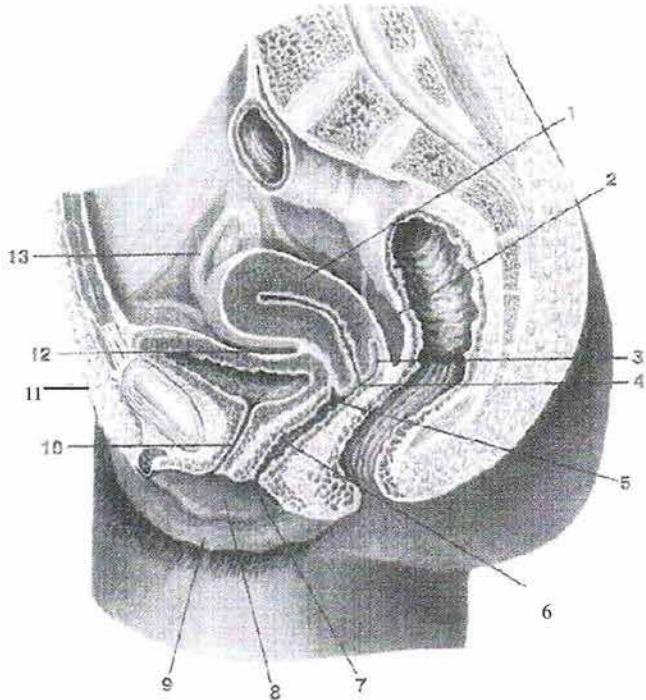


Рисунок 1 – Яичник, матка и маточные трубы:

1 – матка; 2 – прямокишечно-маточное углубление; 3 – задняя часть свода влагалища; 4 – отверстие матки; 5 – передняя часть свода влагалища; 6 – влагалище; 7 – преддверие влагалища (половая щель); 8 – малая половая губа; 9 – большая половая губа; 10 – женский мочеиспускательный канал; 11 – мочевой пузырь; 12 – пузырно-маточное углубление; 13 – маточная труба.

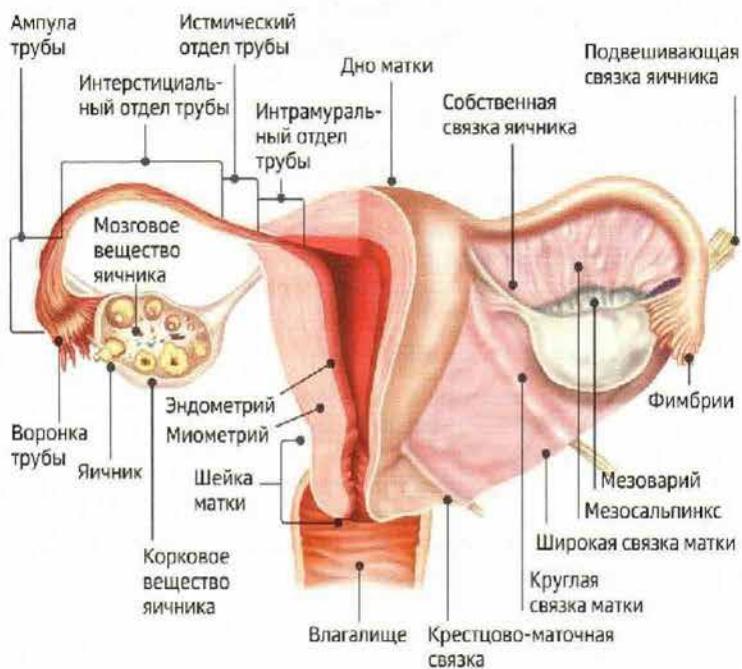


Рисунок 2 – Женские половые органы

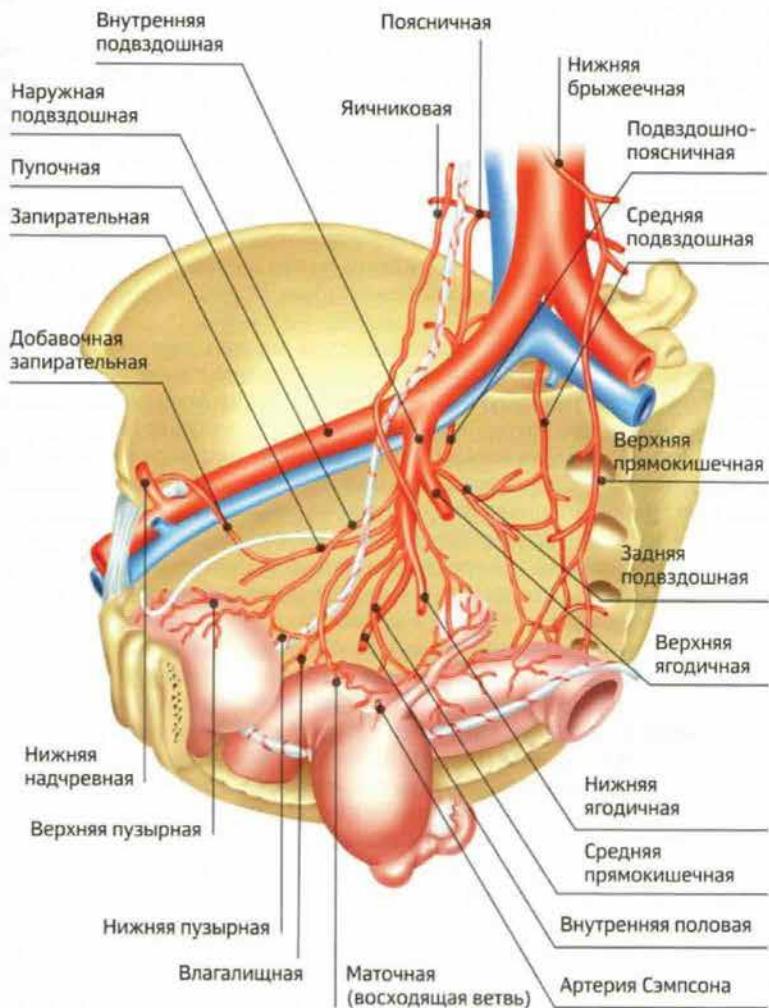


Рисунок 3 – Артерии тазовых органов

Таблица 1 – Внутренняя и наружная подвздошные артерии и их ветви

Название артерий и их основных ветвей	Кровоснабжаемые области (органы)
Подвздошно-поясничная а. 1. Подвздошная ветвь 2. Поясничная ветвь 3. Спинномозговая ветвь	Мышцы: большая поясничная, подвздошная, квадратная мышцы поясницы, поперечная мышца живота. Поперечная кость, корепки спинномозговых нервов, оболочки спинного мозга
Латеральная крестцовая а. Спинномозговые ветви	Крестец, оболочки спинного мозга, мышца поднимающая задний проход, грушевидная мышца
Запирательная а. 1. Лобковая ветвь 2. Передняя ветвь 3. Задняя ветвь 4. Вертлужная ветвь	Лобковый симфиз, подвздошная кость, тазобедренный сустав. Мышцы: подвздошно-поясничная, квадратная мышца бедра, мышца, поднимающая задний проход, запирательные, приводящие мышцы бедра
Верхняя ягодичная а. 1. Поверхностная ветвь 2. Глубокая ветвь	Тазобедренный сустав, кожа ягодичной области. Мышцы: малая и средняя ягодичные, напрягающие широкую фасцию бедра
Нижняя ягодичная а. Артерия, сопровождающая седалищный нерв	Тазобедренный сустав, кожа и мышцы ягодичной области. Мышцы: приводящие бедра, запирательные
Внутренностные (висцеральные) ветви	
Пупочная а. 1. Верхние мочепузырные аа. 2. Артерия семявыводящего протока 3. Мочеточниковые ветви	Мочевой пузырь, предстательная железа (у мужчин)
Маточная а. 1. Влагалищные ветви 2. Яичниковая ветвь 3. Трубная ветвь	Матка, влагалище, маточная труба, яичник
Средняя прямокишечная а.	Прямая кишка, семянной пузырек, предстательная железа (у мужчин), влагалище (у женщин), мышца, поднимающая задний проход
Внутренняя половая а. 1. Нижняя прямокишечная а. 2. Промежностная а. 3. Уретральная а. 4. А. луковицы полового члена, луковицы преддверия влагалища (у женщин) 5. Глубокая а. полового члена (клитора) 6. Дорсальная а. полового члена (клитора)	Нижний отдел прямой кишки, уретра, влагалище, кожа и мышцы промежности, бульбоуретральные железы (у мужчин), наружные половые органы, внутренняя запирательная мышца
Наружная подвздошная а.	Кожа передней брюшной стенки. Мышцы: поясничная, прямая и поперечная живота, семенной канатик (у мужчин), круглая связка матки (у женщин)

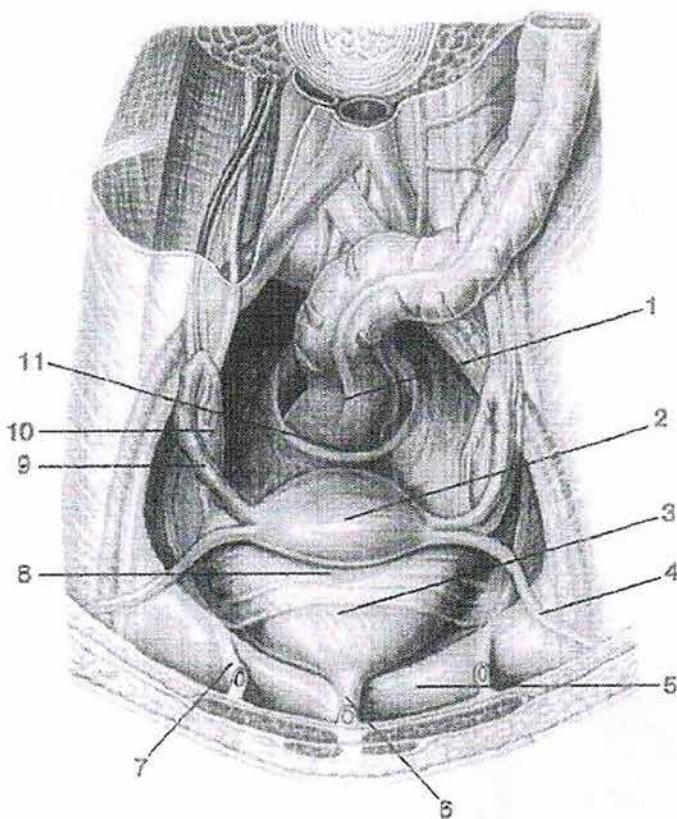


Рисунок 4 – Положение матки в плоскости малого таза

Вид сверху:

1 – прямая кишка; 2 – матка; 3 – мочевой пузырь; 4 – круглая связка матки; 5 – передняя брюшная стенка; 6 – средняя пупочная складка; 7 – медиальная пупочная складка; 8 – пупочно-маточное углубление; 9 – маточная труба; 10 – яичник; 11 – прямокишечно-маточное углубление.

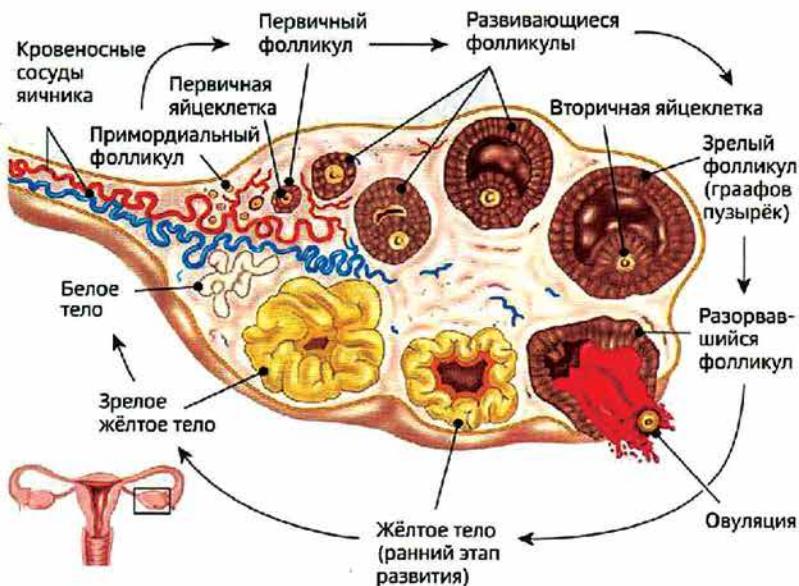


Рисунок 5 – Строение яичника. Продольный разрез. Фолликулы разной степени зрелости, жёлтые и атретические тела

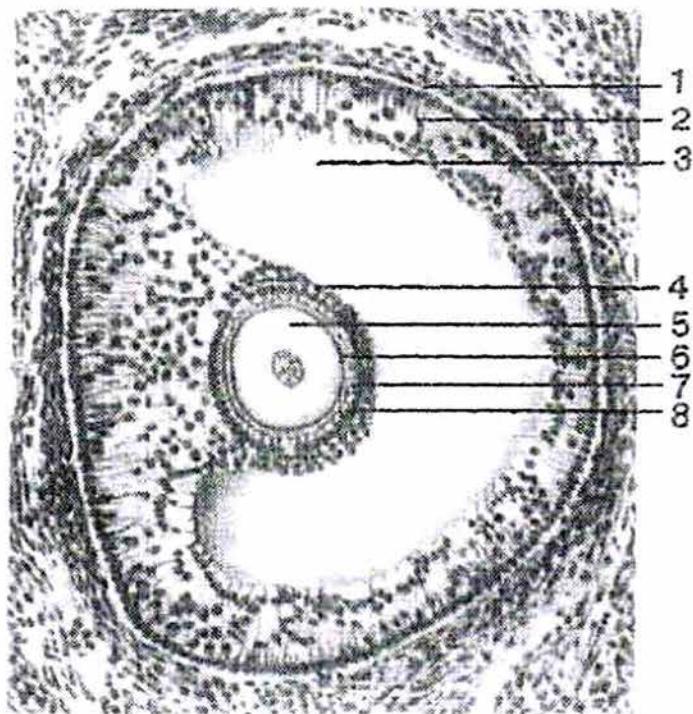


Рисунок 6 – Строение зрелого фолликула:

1 – наружная оболочка покрышки фолликула; 2 – внутренняя оболочка покрышки фолликула; 3 – полость фолликула с фолликулярной жидкостью; 4 – яйценосный холмик; 5 – яйцеклетка; 6 – блестящая зона; 7 – лучинский венец; 8 – фолликулярные клетки

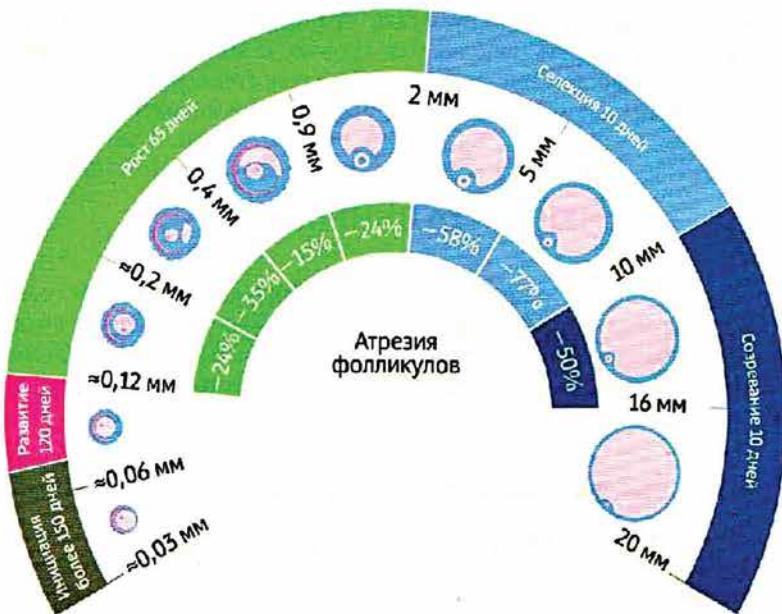


Рисунок 7 – Фолликулогенез (схема)

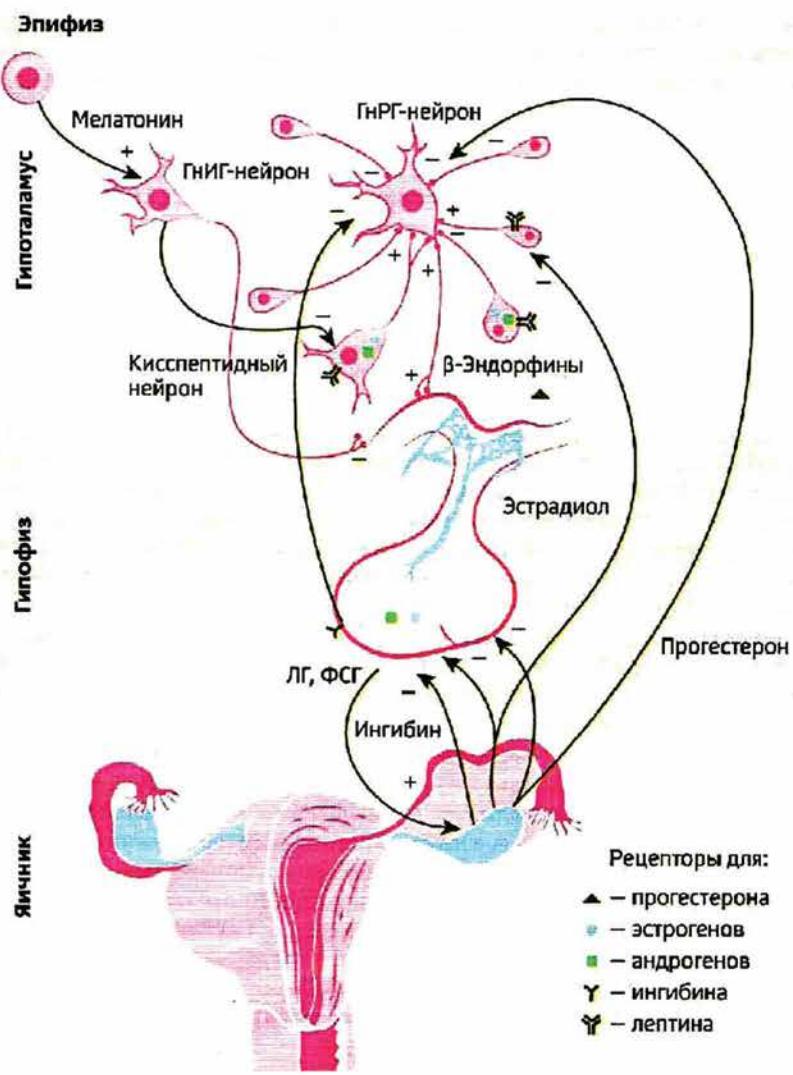


Рисунок 8 – Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось (схема)

Биологические эффекты эстрогенов и прогестерона

(рисунки 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15; таблицы 2, 3, 4, 5, 6, 7)

Эстрогены:

- репродуктивные гормоны, оказывающие воздействие на репродуктивные органы и ткани;
- наиболее активным эстрогеном является эстрадиол (E2), образующийся из тестостерона;
- эстрон (E1) биологически менее активен и метаболизируется из андростендиона;
- эстрадиол и эстрон являются взаимно превращающимися гормонами;
- фермент 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа – 1 (17 β -HSD – 1) способствует превращению менее активной E1 в активный E2, а 17 β -HSD – 2 – превращению E2 в E1;
- половые стероиды оказывают биологическое влияние через свои «представительства» – специфические рецепторы;
- 17 β -эстрадиол – наиболее важный эстроген, синтезируемый в организме человека, кроме основной роли – участвует в репродукции – E2, а также действует на весь организм и участвует во многих обменных процессах.



Рисунок 9 – Основные пути синтеза эстрогенов

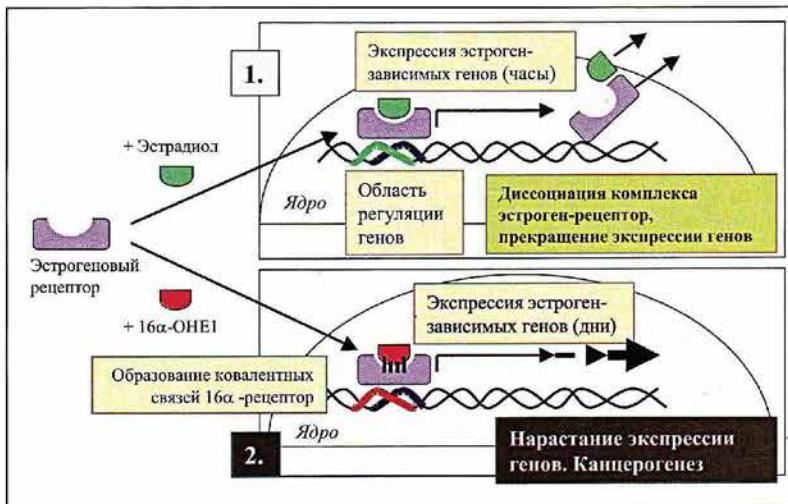


Рисунок 10 – Регуляция экспрессии генов, опосредованная
эстрадиолом и 16 α -гидрооксиэстроном

Биологическое влияние эстрогенов:

- репродуктивные эффекты – пролиферация матки, утолщение слизистой оболочки влагалища, регуляция менструального цикла, стимулация и поддержка беременности, рост протоков в молочной железе;
- функция мозга в зависимости от пола, поведенческие и познавательные функции;
- рост и развитие костно-мышечной системы;
- функция кожи и суставных хрящей, снижение секреции сальных желез;
- гемостаз и тромболизис посредством действия на синтез специфических факторов;
- типично женское распределение жировой ткани;
- повышение синтеза ГСПС, транскортина, тироксин связывающего глобулина;
- сосудистая система – стимулация оксида азота (NO), простациклина, торможение кальциевых каналов;
- задержка натрия и воды;
- положительное влияние на иммунную систему.

Наличие внутриклеточных рецепторных белков обеспечивает специфичность реакции тканей на половые стероидные гормоны. Этот механизм включает следующие ступени:

- диффузия гормона через клеточную мембрану;
- переход через клеточную мембрану к ядру и связывание с репродуктивным протеином; изменение пространственной трехмерной структуры последнего;
- взаимодействие гормонрецепторного комплекса с ядерной ДНК;
- синтез мессенджера РНК (МРНК);
- транспорт МРНК к рибосомам;
- синтез белка в цитоплазме, (что проявляется в специфической клеточной активности).

Взаимодействие стероидного гормона с рецептором контролируется ядерными белками: корепрессорами и коактиваторами:

– коактиваторы способствуют взаимодействию ЭР (эстрогеновые рецепторы) с ДНК, а корепрессоры удерживают ЭР в неактивном состоянии.

Помимо классического пути активации рецепторов эстрогенами существуют и другие коактиваторы:

– возможна активация ЭР инсулином и факторами роста (ФР), эпидермальным, трансформирующим – а, инсулиноподобным – 1 (это приводит к реализации геномных эффектов).

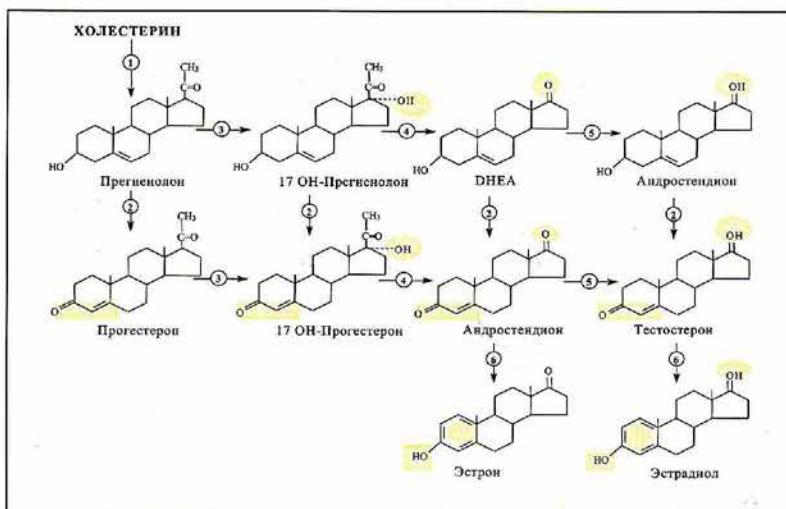


Рисунок 11 – Биосинтез эстрогенов и прогестерона

Эстрогены оказывают также негеномный эффект посредством воздействия на мембранные рецепторы.

Эстрогены, прогестерон и андрогены действуют по общему механизму:

- активное влияние стероидных гормонов состоит в регуляции синтеза внутриклеточного белка посредством рецепторного механизма;
- существует также негеномный (мембранный) эффект половых гормонов.

Половые стероиды циркулируют в связанном и свободном состоянии:

- биологический эффект оказывают свободные, несвязанные гормоны, подавляющее количество эстрадиола и тестостерона (69%) связывается β – глобулином, известен как глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС);
 - меньшая часть эстрадиола и тестостерона связывается глобулином, в свободном состоянии циркулирует лишь 1% этих гормонов;
 - чувствительность тканей к эстрадиолу зависит от количества эстрадиола, который связывается с эстрогеновыми рецепторами и взаимодействует с участками ядра;
 - на ответы органов – мишени влияет распределение а- и β -эстрогеновых рецепторов;
 - синтез ГСПС в печени;
 - биодоступность эндо- и экзогенных эстрогенов и андрогенов.
- Метаболиты эстрадиола образуются посредством двух путей – метаболиты А и Д:
- множественные метаболиты могут обладать пролиферативными и антипролиферативными эффектами;
 - антиangiогенными свойствами.

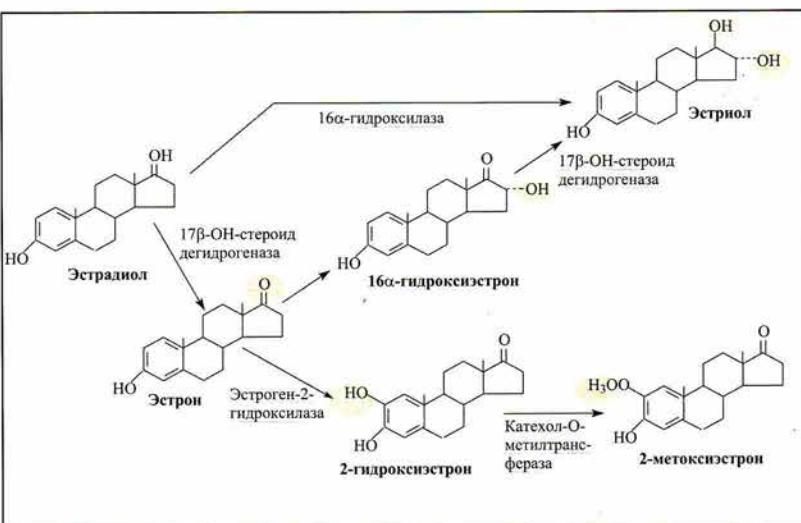


Рисунок 12 – Метаболизм эстрадиола

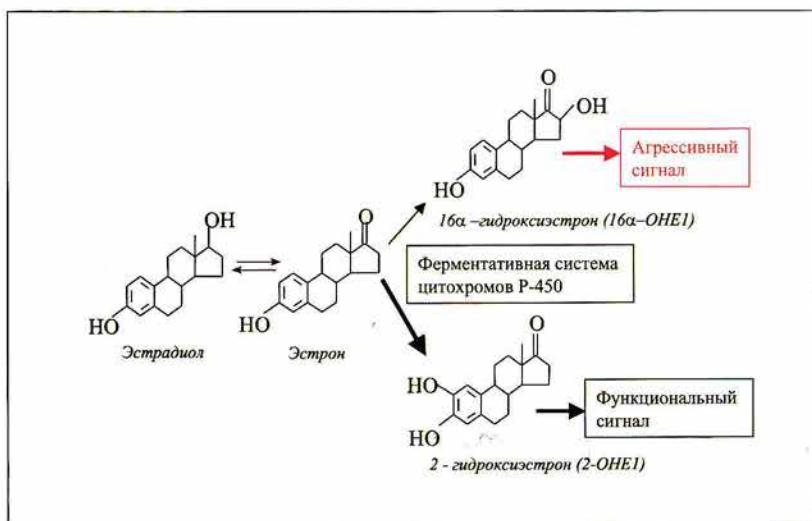


Рисунок 13 – Метаболизм эстрадиола

Таблица 2 – Распределение ЭР α и ЭР β в различных тканях

Ткани – мишени	ЭР α	ЭР β
Яичники	+(клетки теки)	+(гранулезные клетки)
Матка	+	+(стромальные клетки)
Влагалище	+	+
Мочевой тракт	+	+
Молочные железы	+	+
Плацента	+	-
ЦНС	+	+
Сердечно-сосудистая система	+	+
Кости	+	+
Мышцы	+	+
Жировая ткань	+	+
Кишечник	-	+
Иммунная ткань	-	+
Гемопоэз	+	+
Печень	+	-
Легкие	-	+
Надпочечники	+	-
Шишковидная железа	+	-
Щитовидная железа	-	-
Паратиреоидные железы	+	-
Поджелудочная железа	-	-
Желчный пузырь	-	-
Кожа	+ (сальные железы)	+

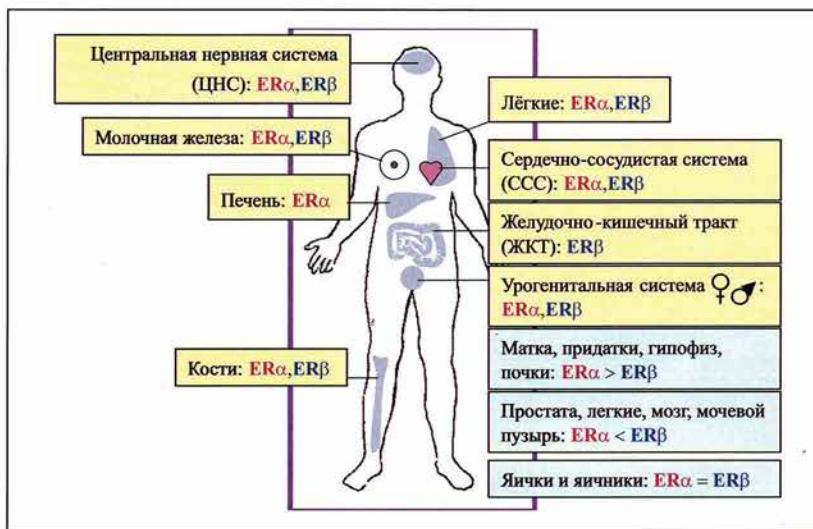


Рисунок 14 – Распределение ЭР α и ЭР β в тканях

Прогестагены как компоненты заместительной гормональной терапии:

- прогестагены включают как прогестерон, синтезируемый яичниками и плацентой, так и синтетические стероиды или прогестины (прогестагены), которые осуществляют воздействие, подобное прогестерону;
- основное воздействие прогестерона и прогестинов – это секреторная трансформация эндометрия;
- прогестагены способствуют профилактике гиперплазии эндометрия, степень выраженности данного эффекта зависит от антиэстрогеновых свойств прогестеронов, их дозы и длительности воздействия.

Биологические эффекты прогестерона:

- секреторная трансформация эндометрия для обеспечения nidации оплодотворенной яйцеклетки;
- предупреждение последующей овуляции благодаря антигонадотропному влиянию;
- поддержка беременности благодаря антиэстрогенному влиянию (предупреждение сокращения миометрия);
- антиандрогенный эффект посредством превращения тестостерона в дигидротестостерон;
- связываясь с минералкортикоидными рецепторами, тормозит минералкортикоидные эффекты, предупреждая задержку натрия и оказывая диуретический эффект.

В настоящее время выделено четыре поколения прогестагенов:

- I поколение – норэтинодрел и 19-нортестостерона производные, которые становятся активными после превращения в норэтистерона ацетат (НЕТА);
- II поколение – 17-гидроксипрогестерона производные;
- III поколение – производные левоноргестрела (гестоден, норгестимат, дезогестрел), обладающие слабым андрогенным эффектом;
- IV поколение – идеальные прогестины.

Таблица 3 – Специфическая характеристика новых прогестагенов

Прогестаген	Характерная черта
Диеногест	Антиандроген
Дроспиренон	Антиминералкортикоид
Норгестрола ацетат	Высокоактивный антигонадотропин
Тримегестон	Высокоактивный прогестаген

Большая разница воздействия прогестеронов состоит в следующем:

- связывание со стероидными рецепторами, отличающимися от прогестеронового рецептора, ведет к активации транс-

крипции нескольких генов, что может проявляться различными эффектами: эстрогенным, антиэстрогенным, глюкокортикоидным и антиглюкокортикоидным, минералкортикоидным и антиминералкортикоидным;

- андрогенный и антиандrogenный эффекты, включающие эффекты биосинтеза стероидов в яичнике, надпочечнике, коже;
- активное и слабое торможение секреции гонадотропинов;
- различные воздействия на эндометрий;
- экстремально варьирующие эффекты на различные функции ЦНС в зависимости от дозы, режима и соответствующего профиля прогестагены могут ослаблять как геномный, так и негеномный эффекты эстрогенов на ЦНС;
- различное влияние на функции печени, несмотря на отсутствие прогестероновых рецепторов в ней;
- ангиогенный и антиангиогенный эффекты;
- пролиферативное, или антипролиферативное, влияния на молочные железы.

Таблица 4 –Дозы прогестагенов, необходимые для защиты эндометрия

Наименование прогестагенов	Дозы, мг/сут.	Продолжительность приема, дни
Прогестерон (микронизированный)	200–300	12
Производные прогестерона:		
– дидрогестерон(дюфастон)	10–20	10–20
– ципротерона ацетат	5–10	12
– медроксипрогестерона ацетат (МПА)	5–10	12
– медрогестон	10	10
Производные 19-норстериолов:		
– норэтистерона ацетат (NETA)	0,7–1,0	10–12
– норгестрел	0,15	10–12
– левоноргестрел	0,07–0,13	10–12

Существует большая разница в фармакокинетике различных прогестагенов:

- период полувыведения может варьировать от 7 часов (норэтиндрона ацетат) и более (хлорамадиона ацетат);
- плазменное распределение объемов варьирует от 3,7 л/кг (дроспиренон) до 46,2 л/кг (диеногест);
- относительное связывание с ГСПС – от 0% (диеногест, дроспиренон) до 75,3% (гестоден); различные прогестагены могут оказывать андрогенный, антиандрогенный, глюкокортикоидный и антиглюкокортикоидный эффекты;
- прогестагены с андрогенной активностью оказывают благоприятный эффект на гемостаз и не противодействуют положительным эффектам эстрогенов на стенку артерий;
- прогестагены с глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью могут активизировать экспрессию тромбиновых рецепторов с последующей тромбоиндуцированной продукцией тканевых факторов в артериальной стенке (это может способствовать увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с повреждениями артерий);
- единственным показанием для добавления прогестагенов к эстрогеновой терапии является защита эндометрия от стимулированных эстрогенами пролиферативных процессов;
- поскольку применение прогестагенов может способствовать развитию различных неблагоприятных эффектов и рисков, постоянно разрабатывается и совершенствуется тактика снижения или исключения системных отрицательных прогестагенных эффектов;
- особого внимания заслуживает эффективность нового поколения прогестагенов (диеногест, дроспиренон, номегестрола ацетат, тримегестон).

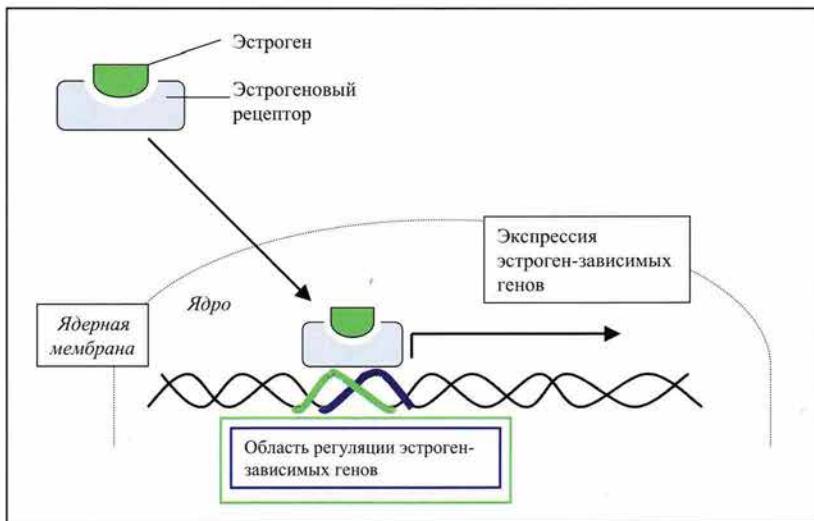


Рисунок 15 – Гормональная регуляция экспрессии генов

Основные принципы и показания для назначения гормональной терапии:

- I – типы эстрогенов (показано использование при хирургической и естественной менопаузе лишь натуральных эстрогенов и их аналогов);
- II – дозы эстрогенов (низкие и соответствуют уровню таковых в крови молодых женщин в ранней фазе пролиферации);
- III – сочетание эстрогенов и прогестагенов (защита эндометрия от гиперпластических процессов при интактной матке);
- IV – женщины без матки (после гистерэктомии) – монотерапия эстрогенами в непрерывном режиме или прерывистыми курсами;
- V – предоставление информации женщине, которая позволила бы принимать информированное решение на проведение заместительной гормональной терапии.

Все женщины должны быть информированы:

- о возникновении симптомов дефицита эстрогенов (симптомы климактерического синдрома), последствиях продолжительного дефицита половых гормонов (мочеполовые и сексуальные расстройства, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания);
- о положительном влиянии заместительной гормональной терапии, которая может облегчать и устранять ранние симптомы выключения функции яичников, а также реально служить профилактикой остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний;
- о противопоказаниях и побочных эффектах гормональной терапии.

Для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных препаратов.

К основным типам эстрогенов относятся синтетические и так называемые «натуральные» эстрогены:

- предпочтение отдается натуральным низкодозированным эстрогенам;
- натуральные эстрогены – препараты, которые по структуре идентичны эстрадиолу, синтезируемому в организме женщины;
- создан синтетический эстрадиол, по химической структуре идентичный натуральному;
- используются в настоящее время в клинической практике препараты эстрадиола 17 β -эстрадиол или эстрадиола валерат, которые подвергаются в печени биотрансформации в эстрадиол (эстрадиола валерат рассматривают как прогормон 17 β -эстрадиола, который попадает в кровоток после превращения его в печени);
- препараты, содержащие эстриол, биологически менее активны, они используются в модифицированной форме, что пре-

дохраняет их от первичной инактивации в кишечнике после орального приема;

– эстриол (E_3) обладает выраженным кольпотропным действием, поэтому широко используется местно (вагинально) при урогенитальных расстройствах;

– низкая биологическая активность эстриола не позволяет использовать его для лечения и профилактики системных нарушений;

– биологическая активность эстрогенов в сравнении с активностью эстрадиола, принятого за 100%, различна.

Таблица 5 – Биологическая активность различных типов эстрогенов

Тип эстрогенов	Активность, %
17 β -эстрадиол	100
Эстрон	11
Эстриол	10
Эстрона сульфат	2

Таблица 6 – Оптимальные дозы эстрогенов

Вид эстрогенов	Доза, мг/сут	Путь введения
Конъюгированные эквин-эстрогены	0,625–0,3	орально
17 β -эстрадиол	1,0–2,0	орально
	0,05	трансдермально
	25,0 мг/мес.	имплант

Средняя терапевтическая доза эстрадиола-17 β и эстрадиола валерата составляет 2 мг/сут., конъюгированных эстрогенов – 0,625 мг/сут., чрескожно введённого эстриола – 0,05 мг/сут.

Оральные эстрогены:

– эти эстрогены удобны в применении;

- положительный клинический эффект при хирургической менопаузе, урогенитальных расстройствах, для профилактики и лечения остеопороза, снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, улучшения качества жизни;
- положительное влияние на некоторые показатели липидного спектра крови: снижение общего холестерина, ЛПНП, повышение уровня ЛПВП, уменьшение степени окисления ЛПНП;
- положительное воздействие на обмен в эндотелии сосудов (повышение синтеза оксида азота, простациклина и др.) способствует снижению резистентности сосудов (это влияние эстрогенов при парентеральном приеме);
- возможность неполного всасывания гормонов в желудочно-кишечном тракте, особенно при его заболеваниях;
- активный метаболизм при прохождении через печень; повышение эстрогенов в печени может стимулировать синтез биологически активных веществ, таких как факторы свертывания, ГСПГ, тироксинсвязывающий глобулин;
- для достижения терапевтического эффекта требуются большие дозы препаратов;
- ежедневный приём таблетки сопровождается пиками концентрации эстрадиола в крови;
- пациентки иногда могут не реагировать на оральную гормональную терапию, что может быть связано с измененной чувствительностью к незначительным колебаниям уровня эстрадиола, с активным «связыванием» или с нарушением всасывания его в желудочно-кишечном тракте;
- низкий биологический эффект или неадекватное действие могут быть выяснены при определении уровня эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови через 12 часов после орального приема;
- при повышении связывания эстрадиола его уровень может быть низким при отсутствии снижения ФСГ ($\geq 40-50$ МЕ/л),

которое обычно на фоне применения эстрогенов несколько уменьшается;

– предрасположение к образованию камней в желчном пузыре в связи с возможным снижением синтеза желчных кислот; повышение уровня эстрона может способствовать повышению коэффициента насыщения желчи со снижением растворимости желчных кислот;

– при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта всасывание и метаболизм гормональных препаратов нарушаются.

Парентеральный путь введения эстрогенов:

– этот путь введения преследует основную цель – быстрее и без потерь доставить лекарственные вещества во внутреннюю среду организма или непосредственно в патологический очаг;

– эстрогены, обладающие липофильностью, могут проникать через кожу, всасываться в кровь и оказывать системное воздействие.

Показания для парентерального введения эстрогенов для гормональной терапии:

- нечувствительность к оральной гормональной терапии;
- заболевания печени, поджелудочной железы, нарушенная всасываемость в желудочно-кишечном тракте;
- расстройства коагуляции, высокий риск венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до- и на фоне оральных, особенно конъюгированных эквин – эстрогенов;
- гипертензия;
- гиперинсулинемия;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигренозные головные боли;
- необходимость снижения инсулинерезистентности и улучшение толерантности к глюкозе;
- повышение приемлемости гормональной терапии.

Таблица 7 – Зарегистрированные препараты эстрогенов в России для парентерального введения

Препараты и их лекарственные формы	Состав	Доза, мг/сут.
Пластиры		
Климара (7 – дневный)	эстрадиол	0,05
Гели		
Дивигель	эстрадиол	0,5–1,5
Эстрожель		1,5
Свечи, мази		
Овестин	эстриол	0,0005–0,001
Импланты		
Имплант с эстрадиолом (6-месячный)	эстрадиол	25,0 мг/мес.

Трансдермальный путь введения эстрогенов:

- избегать прохождения их через печень;
- поддерживать стабильный уровень эстрадиола в крови (без раннего пика, наблюдаемого при оральном приеме);
- сохранять физиологическую величину соотношения эстрадиол/эстрон более единицы.

Новые системы доставки гормональных препаратов, отличающиеся простотой в использовании, позволяют:

- отрегулировать постоянное выделение гормонов в крови;
- достичь низких регулируемых уровней гормонов в крови;
- снизить частоту побочных эффектов;
- исключить первичное прохождение через печень;
- снизить частоту метаболических влияний;
- повысить приемлемость и продолжительность применения гормональной терапии.

Пластиры второго поколения (эстрадерм, климара) характеризуются тем, что эстрадиол растворен в адгезивном матриксе, новая технология позволяет исключить раздражающее влияние пластиря, сам он становится более тонким и пластичным. Пла-

стрые обычно наклеивают на кожу бедер, спины или ягодиц (всасываемость геля зависит от области его нанесения – наиболее проницаемая кожа в области бедер).

Парентеральное введение эстрогенов с помощью матричного пластиря и/или геля позволяет:

- избежать первичного прохождения эстрогенов через печень;
- достичь терапевтического эффекта при использовании низких доз эстрадиола;
- снизить возможность взаимодействия с другими препаратами;
- уменьшить колебания содержания эстрадиола в крови в течение суток благодаря постоянному всасыванию его через кожу при использовании пластиря;
- применять эстрогены у женщин с заболеванием печени и желудочно-кишечного тракта, а также риском тромбозов;
- при необходимости возможно быстрое прекращение лечения.

Противопоказания для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ):

- рак молочной железы в анамнезе или в настоящее время и подозрение на него;
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
- артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время или в анамнезе (например стенокардия, инфаркт миокарда);
- некомпенсированная артериальная гипертензия;
- заболевания печени в стадии обострения;
- аллергия к активным веществам, к любому их наполнительному препарату;
- кожная порfirия (абсолютное противопоказание).

При назначении эстрогенов у женщин с интактной маткой должны использоваться прогестагены с целью защиты эндометрия (они не назначаются женщинам после гистерэктомии):

- прогестагены используются для защиты эндометрия от пролиферативного влияния эстрогенов;
- прогестагены, назначенные в циклическом или непрерывном режимах в комплексе заместительной гормональной терапии, предотвращают развитие гиперплазии и рака эндометрия;
- защита эндометрия от гиперпластических процессов при назначении заместительной гормональной терапии может быть осуществлена только при циклическом или непрерывном использовании прогестагенов;
- при циклическом режиме прогестагены назначаются в адекватной дозировке в течение 10–14 дней каждый день.

Доза эстрогенов должна быть максимально низкой. Рекомендуемые стартовые дозы эстрогенов:

- 0,5–1 мг 17 β -эстрадиола;
- 0,3–0,45 мг конъюгированных эквин-эстрогенов;
- 0,5 мкг геля эстрадиола;
- 150 мкг интраназального эстрадиола.

При адекватных показаниях доза гормональной терапии должна подвергаться повторной оценке ежегодно.

Для профилактики или лечения остеопороза эффективна только длительная терапия. Точно так же длительная терапия, обычно локальная, может потребоваться для постоянного купирования симптомов мочеполовой атрофии.

Потребность в продолжении лечения и наличие показаний для заместительной гормональной терапии должны пересматриваться регулярно, особенно при длительном ее использовании.

Фитоэстрогены:

- нестероидные растительные молекулы, обладающие эстрогеноподобной активностью;

- эффект фитоэстрогенов в несколько раз слабее 17 β -эстрадиола;
- некоторые фитоэстрогены относятся к различным классам химических веществ.

Факторы, ограничивающие применение заместительной гормональной терапии:

субъективные факторы:

- уверенность в увеличении массы тела и роста волос;
- магическое отрицательное воздействие термина «гормон»

в России;

- страх возникновения рака гениталий и/или молочных желез;

объективные факторы:

- медицинские противопоказания;

– возможные побочные реакции: кровяные выделения из половых путей, нагрубание молочных желез.

Основные классы фитоэстрогенов:

– изофлавоноиды (изофлавоны, генистеин, дайдзein, куместраны);

– лигнаны (эстролактоны, энтеродиолы);

– куместраны (куместврал);

– другие неидентифицированные фитогормоны и фитоэстрогены в экстракте клопогона кистевидного (*cimicifuga racemosa*).

Высокие концентрации изофлавонов и лигнанов обнаружены в сое, красном клевере, цельных зернах пшеницы, семенах, ягодах и косточках плодов:

– в одном растении может быть несколько типов фитоэстрогенов;

– различные растения содержат разные концентрации нескольких фитоэстрогенов.

Фитоэстрогены пищи играют роль модуляторов эстрогензависимых заболеваний:

- это действие основано на их структурной общности с 17 β -эстрадиолом;
- изофлавоны и лигнаны обладают слабой эстрогенной активностью, а также противомикробным действием;
- фитоэстрогены – это слабые эстрогены, обладающие низким сродством с ЭР (их сродство с ЭР β значительно выше, чем с ЭР α).

Наиболее полно изучен генистеин:

- он тормозит тирозин и протеинкиназу, что крайне важно, поскольку эти ферменты вовлечены в контроль митогенеза, регуляцию клеточного цикла, выживаемость клеток и трансформацию;
- тирозинкиназы регулируют факторы роста ЭФР, ТФР- α , ФР тромбоцитов, ИПФР-1 и -2, которые влияют на рост опухолей;
- обладает антиоксидантным эффектом.

Фитоэстрогены не могут рассматриваться как альтернатива заместительной гормональной терапии.

Репродуктивное старение женщины

Современная концепция репродуктивного старения женщины состоит в признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата:

- старение репродуктивной системы женщины начинается до рождения девочки, продолжается до менопаузы;
- осуществляется посредством снижения запаса ооцитов фолликулов.

В сроке беременности 16–20 недель оба яичника содержат около 7 млн. ооцитов, которые трансформируются в первые ооциты, вошедшие в профазу митотического деления:

- в этой фазе дальнейшее развитие останавливается и ооциты, окружённые одним слоем плоских гранулёзных клеток, называются примордиальными фолликулами;

- у человека ооцит может оставаться в этой фазе покоя в течение многих декад;
- число ооцитов постоянно уменьшается, посредством атрезии к рождению определяется около 1–2 млн. ооцитов.

К началу пубертата их остаётся около 300 000–400 000, в последующем ежемесячно исчезают сотни фолликулов, к менопаузе же остаётся лишь от нескольких сотен до 1000 ооцитов.

Стадия развития фолликулов от начала до овуляции составляет около 6 месяцев:

- значительное большинство фолликулов, находящихся на разных стадиях развития до овуляции, подвергаются атрезии;
- до сих пор неизвестны факторы, влияющие на объём атрезии;
- полагают, что апоптоз, лежащий в основе физиологических механизмов прогрессивного истощения фолликулов, находится под влиянием стимулирующих факторов;
- важную роль играет гипофизарный контроль, так как после гипофизэктомии этот процесс останавливается;
- ко времени наступления менопаузы гормональные изменения отражают уменьшение числа фолликулов в яичниках.

С изменениями регулярности цикла (в возрасте около 46 лет) в наличии имеется лишь несколько тысяч фолликулов:

- по мере приближения менопаузы запас фолликулов составляет менее 1000, что крайне недостаточно для обеспечения циклических гормональных процессов, необходимых для менструации;
- особое ускорение закономерного истощения фолликулов начинается в возрасте 37–38 лет.

За много лет до менопаузы возникают изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, связанные со снижением функции яичников и fertильности после 35 лет:

- при этом обычно сохраняются регулярные овуляторные циклы;

– причина лежит не в хронологическом возрасте, а в стареющем ооцитите и появлении в нём частых хромосомных аномалий.

После периода оптимальной фертильности (20–30 лет) снижается как число, так и качество ооцитов, что ведёт к хромосомной анеуплоидии и ранним выкидышам:

– в последующем большинство эмбрионов женщин старше 40 лет не в состоянии имплантироваться или их развитие останавливается после имплантации;

– доминирующая причина снижения фертильности зависит от качества ооцита.

Одной из особенностей развития общества последних десятилетий без сомнения можно считать изменение социального положения женщин во многих странах мира:

– получение образования, карьера, достижение определённого социального статуса потребовали от женщины изменения отношения к такому важнейшему её предназначению, как продолжение рода;

– откладывание рождения ребёнка на более поздний период жизни привело к тому, что к моменту, когда женщина решается на этот шаг, её возможности в реализации репродуктивной функции весьма ограничены;

– проблема имеет социальную обусловленность, так как все большее число женщин старшего возраста обращаются по поводу лечения бесплодия;

– важно определение параметров яичникового резерва (уровень ФСГ, объём яичников, количество антравальных фолликулов, уровень ингибина Б), отражающих функциональную активность репродуктивной системы женщины (установлено, что эти параметры чётко коррелируют с возрастом женщины);

– наиболее показательным маркером состояния яичниково-го резерва является уровень ингибина Б.

Характер менструального цикла менопаузального периода:

- около 7 лет после менархе и 8 лет перед менопаузой существует большая вариабельность в продолжительности циклов;
- с возрастом прогрессивно укорачивается продолжительность менструального цикла;
- укорочение цикла от 28–29-дневных в возрасте 20 лет до 26-дневных в 40 лет;
- сокращение фолликулярной фазы без изменения лuteиновой;
- сокращение продолжительности циклов до появления нарушения цикла (обычно после 43 лет);
- данные ультразвуковых, гормональных исследований женщин в возрасте 40–45 лет с регулярными циклами: сокращение фолликулярной фазы цикла, что связано с развитием фолликулов и овуляции в условиях повышенного уровня циркулирующего ФСГ.

Изменение уровня гонадотропинов:

- умеренное повышение уровня ФСГ при неизменном ЛГ;
- при этом уровень ФСГ повышен в течение всего цикла, наиболее выражено повышение в раннюю фолликулярную fazу;
- поскольку старение прогрессирует, степень повышения ФСГ также прогрессирует, особенно после 45 лет;
- следовательно, с увеличением возраста пик ФСГ наступает раньше, а именно, в ранней фолликулярной fazе цикла, в последующем снижается после повышения секреции E_2 , ингибина Б в ответ на ФСГ-стимуляцию;
- применение агонистов ГнРГ с целью торможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы вызывает более ранний подъём ФСГ в раннюю фолликулярную fazу цикла по сравнению с этим показателем у молодых женщин;
- конечный отбор доминантного фолликула происходит раньше, в фолликулярной fazе, независимо от гормональных влияний предшествующей лuteиновой fazы;

– сразу же отобранный фолликул (доминантный), его рост и созревание не отличаются от таковых у молодых женщин.

Старшие овулирующие женщины демонстрируют повышение вариабельности в уровне ФСГ между менструальными циклами:

– с началом подъёма ФСГ наблюдается резистентность к экзогенной гонадотропной стимуляции, даже если в цикле стимуляции уровень ФСГ был в пределах нормы;

– у старших овулирующих женщин повышение уровня ФСГ является определённым показателем снижения резерва и старения яичников.

Синтез гормонов яичниками:

– женщины старше 40 лет с регулярными овуляторными циклами в раннюю фолликулярную fazу имеют обычно либо нормальный уровень E_2 , либо несколько выше;

– фолликулярная жидкость, аспирированная из предовулирующих доминантных фолликулов, у 40–45 летних женщин может характеризоваться нормальным уровнем E_2 и сниженными уровнями инсулиноподобных факторов роста;

– более ранняя ФСГ-стимуляция антральных фолликулов и более ранний отбор и развитие доминантного фолликула ведут к относительному повышению уровня E_2 в раннюю фолликулярную fazу;

– фактически повышенный уровень E_2 в раннюю фолликулярную fazу может быть предиктором слабого ответа на контролируемую гиперстимуляцию яичников (однако прогностическая значимость уровня E_2 ниже, чем повышенный ФСГ);

– повышенный уровень E_2 в раннюю фолликулярную fazу может быть независимым фактором, характеризующим снижение яичникового резерва;

– по мере приближения к менопаузе всё чаще наблюдается ановуляция или недостаточность лuteиновой fazы (НЛФ), а также всё чаще могут наблюдаться периоды гипоэстрогении;

- синтез прогестерона при регулярных овуляторных циклах обычно находится в пределах нормы;
- по мере приближения к менопаузе всё чаще отмечаются НЛФ, ановуляция, задержка менструации.

Менопауза:

- если климактерий – это длительный процесс, в основе которого лежат снижение и прекращение функционирования яичников, то менопауза – это наиболее яркое событие в климаксе;
- вокруг этого события оцениваются процессы репродуктивного старения до и после менопаузы;
- эти процессы не проходят изолированно, так как всё в организме взаимосвязано;
- поскольку половые гормоны, синтезируемые яичниками, оказывают влияние на многие органы и ткани через свои специфические рецепторы, то по мере снижения уровня половых гормонов возможно возникновение эстрогендефицитных симптомов (депрессия, слабость, приливы и пр.).

Если репродуктивное старение определяется запасом ооцитов фолликулов, то возраст менопаузы определяется не только хронологическим возрастом женщины, но и периодом времени до менопаузы, включая факторы, связанные со стилем жизни, окружающей средой, fertильностью и наследственностью:

- курение связано с разным возрастом менопаузы и низким запасом яичниковых фолликулов; женщины с короткими циклами в молодом возрасте – это кандидаты на раннюю менопаузу.

Более позднему наступлению менопаузы способствуют следующие репродуктивные факторы:

- более позднее наступление менархе;
- приём пероральных контрацептивов;
- пролонгированные менструальные циклы;
- низкий социально-экономический класс;
- низкий уровень образования;

– более низкая масса тела при низкокалорийной диете.

Преждевременная менопауза – это стойкое прекращение менструаций в 36–40 лет, сопровождающееся высоким уровнем ФСГ и низким уровнем эстрadiола, эмоционально-вегетативными симптомами в 80–85% случаев:

– в яичниках отмечаются выраженное снижение или отсутствие фолликулярного аппарата (частота 1–2%);

– прекращаются циклическое выделение и влияние женских половых гормонов на различные органы и ткани, которые в течение десятилетий испытывали это воздействие;

– соответственно прекращается и способность к зачатию.

Основные причины преждевременной недостаточности яичников (преждевременной менопаузы):

– хромосомные;

– генетические факторы;

– ферментопатии (галактоземия);

– аутоиммунные процессы;

– вирусная инфекция;

– ятрогенные (химиотерапия, радиотерапия, операция на матке и яичниках);

– идиопатические (токсины окружающей среды, голодание, курение более 30 сигарет в сутки).

Несмотря на множество причин, процессы в яичниках преимущественно происходят по 2-м основным сценариям:

– полное истощение фолликулярного аппарата яичников, или так называемый синдром истощения яичников;

– синдром резистентных (немых, рефрактерных) яичников, при котором в яичниках выявляются фолликулы, но они не реагируют на собственные гонадотропные стимулы.

Для синдрома истощения яичников характерны следующие данные:

- при ультразвуковом исследовании – малые размеры яичников, отсутствие фолликулов в них;
- в биоптатах яичников фолликулы отсутствуют;
- стойкое прекращение менструации, прогрессируют симптомы эстрогендефицита (улучшение наступает на фоне заместительной гормональной терапии).

При синдроме резистентных яичников:

- яичники уменьшены в размерах, но просвечивают фолликулы;
- бывают редкие эпизоды менструаций.

При истощении яичников симптомы эстрогендефицита или симптомы типичного климактерического синдрома более выражены. При синдроме резистентных яичников менее выражены эстрогендефицитные симптомы, так как крайне редко, но возможна активация функции яичников и, соответственно, улучшение общего состояния и даже возможна беременность как казуистика.

Поскольку менопауза преждевременная, то есть в возрасте, когда яичники обычно функционируют полноценно, оказывая множественные эффекты, следовательно, преждевременный дефицит половых гормонов может способствовать более раннему появлению типичных климактерических расстройств, частота которых составляет 60–70%, а также более раннему появлению болезней старости. Этим женщинам показана ранняя длительная заместительная гормонотерапия до возраста естественной менопаузы (50–55 лет). В последующем вопрос решается индивидуально с учётом желания женщины, состояния и здоровья, реакции на гормональные препараты.

Цель ЗГТ – улучшение общего состояния, повышение качества жизни, профилактика преждевременного старения и болезней старости. Фертильность возможна лишь при использовании яйцеклеток донора.

Постменопауза:

- в первые 2–3 года постменопаузы в яичниках обнаруживаются лишь единичные фолликулы, в последующие годы они полностью исчезают;
- уровень эстрadiола снижается (менее 80 ммоль/л), концентрация ФСГ и ЛГ стабильно повышена, причём содержание ФСГ значительно превышает ЛГ;
- в постменопаузе яичники не прекращают синтез андрогенов в клетках теки и стромы, однако их основным источником в постменопаузе является кора надпочечников;
- что касается эстрогенов, то в постменопаузе прекращается синтез эстрadiола;
- степень снижения уровня эстрadiола более выражена, чем эстрона, поэтому соотношение E_2/E_1 после менопаузы составляет менее единицы.

Основным источником эстрона в первую декаду постменопаузы является андростендион, который синтезируется в яичниках и надпочечниках:

- источником эстрadiола является тестостерон, который синтезируется больше в яичниках (60%), чем в надпочечниках;
- снижения уровня E_2 ведёт к снижению синтеза ГСПС в печени;
- поскольку выработка глобулина снижается, то уровень свободного тестостерона существенно не изменяется или повышается;
- более выраженное содержание E_2 по сравнению с андрогенами проявляется повышением индекса андрогены/эстрогены;
- относительная гиперандрогения может способствовать появлению в постменопаузе усиления оволосения в виде «бороды» и «усов» и избыточного отложения жира на животе и талии.

Эстрогены и коллаген:

- гормональные изменения, связанные с менопаузой, способствуют внутреннему старению кожи;

– как внутреннее, так и внешнее старение определяет изменение структуры белковых субстанций – коллагена и эластина, которое приводит к расслаблению коллагеновых связей кожи и образованию морщин;

– атрофия кожи после менопаузы связана с уменьшением дермального коллагена, влиянием возрастного снижения гидроксипролина и гликозилированием гидроксилицина в коллагене I, что способствует её незрелости и рыхлости (эти важные процессы увеличиваются с возрастом);

– значимым аспектом эстрогенного воздействия на кожу является предупреждение дегенерации коллагена (примерно 30% коллагена кожи теряется именно в первые пять лет после менопаузы: гормональная терапия предупреждает этот процесс).

Дерматопороз и остеопороз:

– изменение уровня коллагена тесно связано с костной массой;
– постменопаузальный остеопороз – это частое проявление генерализованного изменения соединительной ткани на основании наблюдений за женщинами с тонкой кожей и остеопорозом;
– соединительнотканые структуры в коже и органическом матриксе кости имеют сходство;

– после наступления менопаузы под воздействием одних и тех же факторов происходит одновременное снижение толщины кожи и минеральной плотности костей;

– препаратами выбора для лечения этих сочетанных нарушений, включая остеопению и остеопороз, являются препараты для ЗГТ, обладающие мощным положительным влиянием на костную массу благодаря не только своему эстрогенному, но и гестагенному производному 19-норстероидов, оказывающему выраженное анаболическое действие.

Менопауза и придатки кожи:

– продолжительность цикла роста волос у женщин связана с гормональным влиянием как андрогенным, так и эстрогенным;

– во время беременности, сопровождающейся значительным увеличением концентрации эстрогенов, рост и густота волос на голове повышаются, а в послеродовый период нередко отмечается усиленное выпадение волос, что характерно и для периода постменопаузы;

– снижение эстрогенов и на этом фоне относительное преобладание концентрации андрогенов, секreтируемых клетками яичников, у части женщин может сопровождаться появлением значительных косметических нарушений: акне, себореи, андрогенной алопеции, гипертрихоза и даже гирсутизма;

– в таких случаях выбором для ЗГТ являются препараты с антиандrogenными действиями (климодиен, анжелик), которые оказывают благоприятное воздействие на кожу и её придатки;

– ципротерона ацетат (ЦА) влияет на андрогензависимую функцию сальных желёз, что приводит к резкому снижению продукции их секрета;

– кроме того, конкурентно блокируется воздействие андрогенов на волосяные фолликулы (в результате этого наблюдается положительное воздействие на такие симптомы, как акне, себорея, гипертрихоз).

Однако гирсутизм требует длительного лечения и с большим трудом поддаётся терапии по сравнению с другими симптомами гиперандрогении из-за физиологических циклов роста волос, а также трудностей блокирования образования андрогенов и их активности (особенно дигидротестостерона) в волосяных фолликулах. В таких случаях после исключения гормон-продуцирующих опухолей надпочечников и яичников применяются более высокие дозы ЦА.

Менопауза и потливость:

– в добавление к физическим неприятным ощущениям во время приливов женщины порой страдают от так называемых состояний «обливания потом» и испорченного внешнего вида:

испорченные причёска и макияж, крупные капли пота на лице, состояние нервозности, обусловленные неудобством и смущением перед окружающими (такого рода приливы испытывают до 70% женщин в постменопаузе);

– к сожалению, применение современных антиперспирантов и уникальная эстетическая процедура борьбы с гипергидрозом препаратами ботулотоксина (диспорт, ботокс), являются «локальными помощниками», в то время как необходимо влияние на большую поверхность тела, что может обеспечить только ЗГТ.

Эстрогены и заживляемость кожи:

- атрофичная кожа легче повреждается;
- заживление такой повреждённой кожи происходит формированием линейных шрамов на ногах и предплечий женщины;
- на вульве атрофичная кожа снижает сексуальную выносимость, вызывая диспареунию;
- плохая заживляемость в дополнение к атрофии и хрупкости кожи – серьёзная проблема для женщин периода постменопаузы, поэтому применение ЗГТ может являться профилактической мерой при ухудшении репаративных процессов.

Стратегия омоложения кожи:

- возрастные изменения остро воспринимаются женщинами, особенно теми, которые всегда уделяли своей внешности повышенное внимание;
- потеря физической привлекательности значительно снижает самооценку женщин и ухудшает качество жизни;
- женщины, придающие большое значение своей внешности, чаще обращаются не только к косметологам, но и к акушерам-гинекологам, эти женщины активно мотивированы на проведение заместительной гормональной терапии;
- объединение усилий единомышленников в лице акушеров-гинекологов, дерматологов, эндокринологов и активно мо-

тивированных женщин является перспективным направлением современных клиник превентивной медицины.

Выбор косметологических средств по уходу за кожей и профилактике фотостарения решается индивидуально и с учётом типа кожи и стадии старения.

Среди множественных поводов к омоложению кожи у женщин в менопаузе в последние годы сохраняют свою популярность использование ретиноидов, химических пилингов, дермабразии, лазеров:

– эти средства и методы, влияя на текстуру кожи, позволяют улучшить возрастные изменения, связанные с фотостарением, которые сопутствуют внутреннему старению в менопаузе.

Устранить мимические морщины верхней трети лица возможно с помощью блокады гиперактивных мышц ботулотоксином (ботокс, диспорт).

Применение дермальных филлеров позволяет объёмно устраниć морщинки и складки зоны монодистрофии лица, увеличить объём губ.

Что касается безопасности контурной пластики лица, то наибольшую популярность и доверие имеют непermanентные филлеры на основе гиалуроновой кислоты (рестилайн, перлайн, матридекс и др.).

Стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения медленно резорбируется, не вызывая аллергии и осложнений, а повторяющие инъекции 1 раз в 6–12 месяцев дают естественную коррекцию.

Философское утверждение «старение кожи начинается тогда, когда человек перестаёт ухаживать за собой» сегодня разделяют современные dermatологи и информированные женщины, для которых немаловажны качество жизни и внешность.

Гормональное обеспечение физиологического течения перименопаузального периода (рисунки 16, 17)

Характерной чертой нормальной функции репродуктивной системы женщины является ее цикличность, отражающая рост и развитие фолликулов:

- при этом происходит циклическое выделение эстрадиола (E2), прогестерона и регуляторных яичниковых протеинов – ингибина и активина, а также гонадотропных гормонов гипофиза;
- возраст наступления менопаузы в значительной степени зависит от яичникового резерва, а именно, от числа примордияльных фолликулов;
- в яичниках плода 20-недельного гестационного возраста содержится около 7 млн. ооцитов, к моменту рождения – около 1 млн., к периоду менархе 300–400 тысяч ооцитов;
- сокращение резерва фолликулов происходит за счет двух процессов – овуляции (0,1%) и атрезии (99,9%) и в результате апоптоза (запрограммированной гибели);
- сравнительно стабильное снижение запаса фолликулов происходит по мере достижения яичниками критического цикла – около 25000 фолликулов в 37–38 лет, затем истощение их ускоряется в 2 раза, и к 50–51 году жизни количество фолликулов снижается до 1000 и меньше, что соответствует возрасту естественной менопаузы;
- иногда критическое число фолликулов может наблюдаться в возрасте от 38 до 45 лет, и тогда говорят о наступлении ранней или преждевременной менопаузы;
- у некоторых женщин критического числа фолликулов не отмечается и к 40 годам, что приводит к более позднему угасанию функции;
- при отсутствии ускорения истощения фолликулов после 37 лет процесс снижения яичниковых резервов наблюдался бы

до 71 года, и соответственно, возраст наступления менопаузы был бы иной;

– существует предположение о роли ингибина и активина в механизме ускорения истощения фолликулов после 37 лет;

– выделяют два типа ингибинов – А и Б и внутрияичниковый гормон активин, который существует в виде трех типов – А, АБ, Б;

– снижение уровня ингибина Б в фолликулярную фазу цикла у женщин старше 35 лет следует рассматривать как самый ранний биохимический маркер ускоренного истощения фолликулов и репродуктивного старения;

– повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) может стимулировать синтез активина, который играет важную роль в стимуляции рецепторов к ФСГ в гранулезных клетках, что ведет к ускорению роста и развитию фолликулов после 37 лет и клинически может проявляться укорочением фолликулярной фазы у стареющих женщин.

Наибольшей активностью в организме женщин обладает эстрадиол, уменьшение его начинается примерно с 45 лет и вскоре после менопаузы его уровень достигает нулевых значений:

– основным эстрогенным гормоном в постменопаузе является эстрон, который образуется из андростендиона (А), секретирующегося в строме яичников и коре надпочечников;

– образование эстрогена происходит за счет ароматизации А в клетках жировой ткани;

– в норме конверсия составляет 2–3%;

– в перименопаузе и при ожирении этот уровень в результате более интенсивного процесса ароматизации возрастает;

– более слабое, чем у классических эстрогенов, антигонадотропное действие не препятствует влиянию эстрона на периферические ткани; это может способствовать развитию целого ряда состояний, нередко возникающих по мере старения (фолликулярная персистенция, функциональные маточные кровотече-

ния, гиперплазия эндометрия) и повышенной вероятности возникновения новообразований тканей репродуктивной системы.

Для перименопаузы характерны следующие изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе:

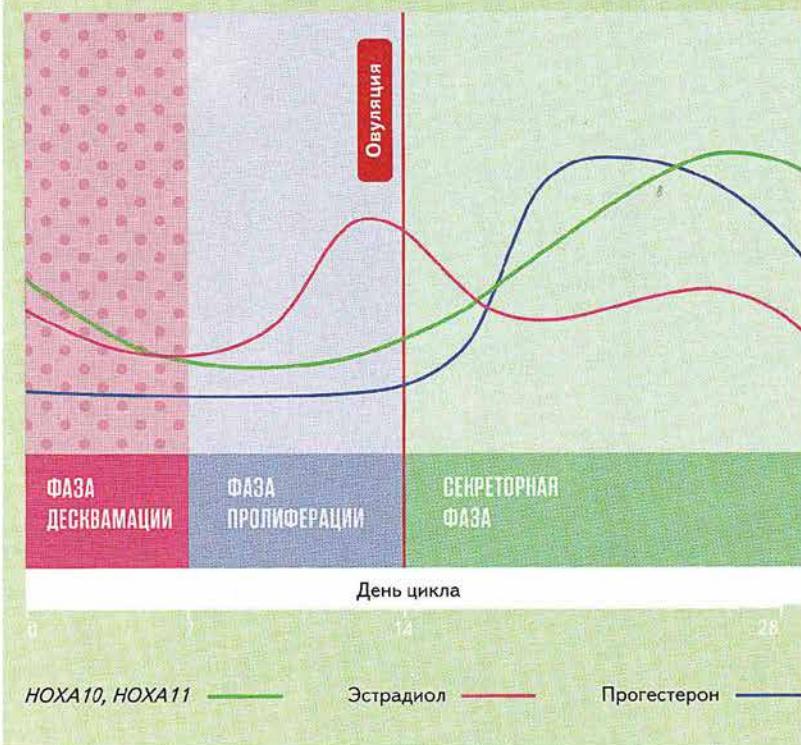
- прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников;
- урежение частоты овуляторных циклов и снижение fertильности;
- низкий уровень эстрадиола (<80 пмоль/л);
- эпизодическое повышение уровня ФСГ задолго до менопаузы и постепенное более стабильное повышение его по мере приближения к менопаузе (чаще за 5–6 лет до менопаузы);
- индекс лuteинизирующего гормона ЛГ/ФСГ составляет менее единицы;
- прогрессирующее снижение уровня эстрадиола в крови, которое постепенно достигает значений, недостаточных для запуска пролиферативных процессов в эндометрии, необходимых для обеспечения менструального кровотечения;
- если индекс эстрадиол/эстрон менее единицы – возможна относительная гиперандрогения;
- низкий уровень глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС);
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина Б.

В течение 30–35 лет репродуктивного периода организм женщины функционирует в условиях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые оказывают действие на разные органы и ткани, участвуют в обменных процессах.

У МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА СВОЯ ГЕНЕТИКА

ОЧЕНЬ ВАЖНЫЕ ГЕНЫ В ЭНДОМЕТРИИ ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Гомеозисные гены семейства *HOXA* контролируют ремоделирование эндометрия на протяжении менструального цикла и наступившей беременности.



ВЫВОД: В зависимости от фазы менструального цикла в эндометрии меняется активность генов, ответственных за **глобальное изменение функций клеток**, необходимых для **имплантации**: они «вдруг» обретают способность формировать пиноподии (обязательное условие имплантации) и секретировать питательные вещества для эмбриона. **Если гены не «включатся»** — имплантации не будет либо она окажется неполноценной.

Рисунок 16 – У менструального цикла своя генетика

При возрастном «выключении» функции яичников у 60–80% женщин в перименопаузе или постменопаузе могут появляться различные клинические проявления эстрогендефицитного состояния, так называемые климактерические расстройства.

Нередко клинические проявления физиологического старения ошибочно рассматривают как проявления патологического течения климактерического периода, поэтому совершенствование представлений о физиологических параметрах функционирования репродуктивной системы в период старения организма позволит разработать адекватные и эффективные пути коррекции разнообразных системных нарушений в климактерии.

Климактерий (климакс) – это переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы жизни к старости:

- в этот период в репродуктивной системе доминируют возрастные изменения, которые характеризуются постепенным выключением функции яичников;
- пременопауза – переход к менопаузе;
- менопауза;
- перименопауза;
- постменопауза;
- временные параметры faz климактерия в некоторой степени условны и индивидуальны, однако они отражают морфофункциональные изменения в различных звеньях репродуктивной системы;
- изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе характерны для каждой фазы климактерия;
- клиническая картина каждой фазы характеризуется снижением или прекращением способности к зачатию, изменением характера менструальных циклов и их прекращением, появлением ранних симптомов эстрогендефицитного состояния, так называемого климактерического синдрома.

Переход к менопаузе (пременопауза) – это период от появления первых менопаузальных симптомов, который заканчивается с последней самостоятельной менструацией.

Хронологически перименопауза как бы объединяет период перехода к менопаузе и еще два года после последней менструации:

– с клинической точки зрения выделение перименопаузы важно, так как именно в этот период еще возможны колебания уровня эстрогенов крови, что клинически может проявляться «предменструальноподобными» ощущениями (нагрубание молочных желез, тяжесть внизу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами климактерического синдрома (КС).

По определению ВОЗ перименопаузой принято считать отрезок времени, охватывающий период пременопаузы (период жизни женщины до начала снижения функции яичников до полного прекращения менструаций и 1 год после последнего менструального цикла):

– нередко этот период является определяющим в формировании условий для развития гормонозависимых новообразований.

Менопауза – это последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников:

– дата менопаузы устанавливается ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструации;

– менопауза наступает в среднем около 50 лет.

Климактерический синдром – симптомокомплекс, развивающийся у некоторых женщин в период угасания функций репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма.

Климактерический синдром возникает в среднем в возрасте 45–55 лет и может беспокоить женщину до 60 лет, а иногда и дольше. Частота и распространенность заболевания достигают 89,7%, отдельных его симптомов – от 20 до 92%. Факторы риска

развития климактерического синдрома: ожирение, курение, малоподвижный образ жизни, низкий уровень образования и низкий социально-экономический статус.

В 2001 году рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (*Stages of Reproductive Aging Workshop–STRAW*) была разработана система критерийев, с помощью которой практикующие врачи смогли бы выделять различные этапы функционирования репродуктивной системы женщин с подросткового возраста вплоть до наступления менопаузы и далее постменопаузы. Согласно критериям STRAW от 2001 года, жизнь взрослой женщины разделена на три долгосрочных периода: репродуктивная стадия, переходный период, т. е. этап перехода в менопаузу (менопаузальный переход) и постменопауза. Эти три стадии включали семь этапов, при этом нулевой точкой отсчета являлась последняя менструация (ПМ) (стадия 0). Репродуктивный период был разделен на следующие стадии: ранний период (-5), период расцвета репродуктивной функции (-4) и поздний репродуктивный период (-3). Переходный период был разделен на две стадии: раннюю (-2) и позднюю (-1). Период постменопаузы также включал раннюю (+1) и позднюю стадии (+2). В 2011 году рабочая группа экспертов STRAW +10 на симпозиуме пересмотрела эти критерии с учетом новых научных достижений. Была подтверждена правомерность рекомендаций STRAW, более точно определены критерии менструального цикла позднего репродуктивного периода, раннего и позднего переходных периодов и обоснована необходимость внесения изменений ряда количественных показателей (например уровня ФСГ), характерных для поздней переходной стадии.

Ранний этап переходного периода (стадия -2).

Ранняя стадия перехода в менопаузу характеризуется нарастанием вариабельности продолжительности менструальных циклов, что определяется стабильными различиями на ≥ 7 дней при сравнении нескольких последовательных циклов. Стабильный характер означает аналогичную картину в пределах 10 циклов с момента первого цикла, увеличенного по продолжительности. Менструальные циклы в рамках раннего периода перехода в менопаузу тоже характеризуются повышенным уровнем ФСГ в фолликулярной фазе при наличии вариабельности значений, а также низкими показателями антимюллерова гормона и количества антральных фолликулов.

Поздний этап переходного периода (стадия -1).

Поздняя стадия перехода в менопаузу отличается появлением аменореи продолжительностью от 60 дней и более. Менструальные циклы в рамках этого периода характеризуются повышенной вариабельностью по длительности, крайне выраженным колебаниям уровня гормонов, а также преобладанием ановуляторных циклов. На этом этапе показатели уровня ФСГ иногда повышаются в пределах диапазона, характерного для постменопаузы, однако иногда вписываются в рамки интервала значений, свойственных раннему репродуктивному периоду в сочетании с повышенным содержанием эстрadiола. В настоящее время в связи с разработкой международных стандартов и доступностью множества данных, полученных в ходе популяционных исследований, стало возможным разработать количественные критерии для ФСГ. При этом показатели, превышающие 25 МЕ/л, определенные при случайном заборе образца крови, характерны для позднего переходного периода. Эта стадия продолжается в среднем от 1-го года до 3-х лет. На протяжении

данного периода возможно появление симптомов преимущественно вазомоторного характера.

Ранний постменопаузальный период (стадии +1а, +1б, +1с).

Новые данные в отношении тенденций динамики средних показателей содержания ФСГ и эстрadiола свидетельствуют о том, что уровень ФСГ продолжает повышаться, а содержание эстрadiола уменьшается до истечения примерно 2-х лет с момента последней менструации, после чего уровень каждого из вышеупомянутых гормонов стабилизируется. Таким образом, группа STRAW +10 рекомендует разделить раннюю постменопаузу на три стадии (+1а, +1б, +1с).

Каждая из стадий +1а и +1б длится 1 год и завершается в тот момент, когда наступает стабилизация уровня ФСГ и эстрadiола. Стадия +1а соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения того факта, что последний менструальный цикл действительно является завершающим. Это означает завершение так называемой перименопаузы. Данный термин все еще широко используется и означает период времени, соответствующий менопаузе и «около» нее, то есть: «перименопауза» начинается на стадии -2 и завершается через 12 месяцев с момента последней менструации. Стадия +1б включает оставшийся период, соответствующий быстрым изменениям среднего показателя уровня ФСГ и эстрadiола. С учетом результатов исследований, проводимых с целью оценки изменений гормонального фона, можно считать, что стадии +1а и +1б вместе составляют в среднем 2 года. На протяжении этой стадии наиболее вероятно появление симптомов преимущественно вазомоторного характера.

Стадия +1с представляет собой период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня эстрadiола и может продолжаться от 3 до 6 лет. Таким образом, весь ранний период

постменопаузы длится примерно в течение 5–8 лет. Для дальнейшего уточнения характеристик этой стадии необходимо проводить дополнительные исследования с оценкой тенденций динамики уровня ФСГ и эстрadiола начиная с последней менструации и до последней постменопаузы.

Поздний постменопаузальный период (стадия +2).

Стадия +2 соответствует периоду, на протяжении которого дальнейшие взаимосвязанные изменения репродуктивной и эндокринной функций организма уже менее выражены, при этом на первый план выходит соматическое старение. При этом в рамках этой стадии отмечается существенное нарастание вероятности симптомов в виде сухости влагалища и атрофии мочеполового тракта. Однако даже по прошествии многих лет после менопаузы может отмечаться дальнейшая тенденция к снижению уровня ФСГ у очень пожилых женщин.

Универсальность критериев STRAW +10.

Современные данные свидетельствуют о том, что рекомендации STRAW +10 могут быть применимы к большинству женщин, что подтверждают результаты проведенных в настоящее время эпидемиологических и клинических исследований.

ЗГТ является основным инструментом предупреждения заболеваний и поддержания качества жизни у женщин в период постменопаузе. «Пожароопасный» период в жизни женщины начинается в 40–50 лет или сразу после утраты эндокринной активности яичников вследствие любой причины. Наиболее «горючим» материалом в организме являются сердечная мышца, сосуды и костная ткань. «Сгоревшие» ткани восстановить невозможно. Наиболее рациональным является предупреждение «пожароопасной» ситуации.

Менархе		ЗМЦ (0)									
Стадия		-5	-4	-3б	-3а	-2	-1	+1а	+1б	+1с	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД		ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ						ПОСТМЕНОПАУЗА		
	Ранний	Рас- цвет	Поздний	Ранний	Поздний	Ранний	Ранний	Ранний	Ранний	Поздний	
Продолжи- тельность	<i>Различная</i>		<i>Различная</i>		<i>Перименопауза</i>		<i>1-3 года (1+1)</i>		<i>2 года (1+1)</i>	<i>3-6 лет</i>	<i>Остальной период жизни</i>
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ											
Менструаль- ный цикл	Различ- ный или регуляр- ный ха- рактер	Регу- ляр- ный	Регу- ляр- ный	Незна- чи- тель- ные	Различная продолжи- тельность, стабильные (от 7 дней и выше) коле- бания	Про- должи- тель- ность амено- реи от 60 дней и более					
				изме- нения по обиль- нос- ти/прод- олжи- тельно- сти	по продол- жительно- сти и после- довав- тельности циклов						

ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ							
<i>Эндокринные</i>		Различный		Различный		Стабильный	
ФСГ	Низкий	Низкий	Низкий	↑ > 25 МЕ/л	Низкий	Низкий	Низкий
АМГ	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий	Очень низкий
Ингибин В	Низкий	Низкий	Низкий			Очень низкий	
Число антрапальных фолликулов	Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ							
Симптомы		Вазомоторные симптомы		Вазомоторные симптомы		Усугубление симптомов атрофии мочеполового тракта	
		Вероятно		Весьма вероятно			

Рисунок 17 – Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям STRAW + 10

МКБ-10: № 95.1 (менопауза и климактерическое состояние у женщины) предупреждает: «будьте внимательны с огнем». Возникновение «пожароопасной» ситуации можно и нужно прогнозировать. Завидя вершину, необходимо основательно подготовиться к ее штурму и переходу на другую сторону горы жизни, ту, что имеет иное направление движения – вниз.

Это означает, что скорость следует сменить на торможение, стремление достичь вершины поменять на желание подольше спускаться, собственную ношу уменьшить: вверх с ней идти тяжелее, а вниз – просто опасно, можно рухнуть в пропасть. И, конечно, крайне полезно установить «пожарную сигнализацию». Нужно заранее посетить врача и выяснить, какими средствами «пожаротушения» располагает организм женщины, вступившей в «пожароопасную» зону, а также определиться с тем, какие средства ей не противопоказаны.

Первая линия терапии – раннее назначение минимальных доз стероидных гормонов. При необходимости их нужно сочетать с негормональным лечением.

Существующие ныне привычные режимы ЗГТ зависят от фазы климактерия, наличия в анамнезе удаления матки (или тела матки – в данной ситуации это одно и то же; практически речь идет о наличии эндометрия), а также от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов дефицита яичниковых гормонов.

Процесс старения можно сравнить с пожаром. Сначала еле заметно тлеет, потом разгорается и начинает бушевать – процесс охватывает организм в целом, запуская системные хронические заболевания и приводя к их декомпенсации и осложнениям. Остановить процесс невозможно... Редко кто умирает от старости как таковой. Чаще от тех самых болезней, которые можно было существенно отодвинуть во времени. Если это не «пожар», тогда в чем опасность? Ответ прост – это все ткани, имеющие рецепторы к эстрогенам, т.е. практически весь организм.

«Девочки за 40»

«Девочки за 40 – они такие девочки!» Они давно забыли романтику 15-летних, активный задор 25-летних и рациональный напор тех, кому за 30. Они много видели. Потом зажмурились. Потом открыли глаза и увидели новый мир, новых себя, новую жизнь. Они снова верят в лучшее, потому что худшее, как правило, с ними уже случилось. И они выжили именно для того, чтобы снова верить в лучшее. Они получают лучшее, потому что способны его разглядеть даже там, где другие ничего-шеньки не замечают. У них отточенный взгляд, чуткий слух и нежные руки. Поэтому оно – это самое лучшее – к ним так и льнет. Они красивы. Нет, что вы, они не симпатичны. Они удивительно красивы, потому что признали, что у них именно вот такие попы, именно вот такие груди, такие носы и такие ноги. Они научились любить всё это. Они знают тайну, что такое девочки за 40. Они уже переели эти приколы про «миллионы», «карьеру», «успешность» и «социальный статус». Они теперь точно знают, что самое главное совсем не то, что показывают по телевизору, пишут в интернете, постят в соцсетях и рассказывают на тренингах. Они про это самое главное знают и помалкивают. Знают то, что главное в жизни – сама жизнь, ее вкус, цвет, ритм, запах, умение наслаждаться и радоваться каждому дню. У них давно нет отточенных фраз, заготовленных приемов соблазнения и дежурных нарядов на выход. Они перестали «быть в активном поиске».

Они нашли того, кто им так нужен был все эти годы – себя, настоящих. И оказалось, что такие настоящие, они очень и очень интересны всем окружающим. Ну, практически всем, и достойным мужчинам тем более. Они снова умеют плакать навзрыд и хохотать до слёз. Они уже отходили свое в «бронежилете» социальных приличий, требований, запретов и разрешений. Им надоело держать себя в руках, они руки разжали – и на свободу вышла

живая, чувственная, настоящая... Они живут, как дышат: то бурно, то тихо, то нежно и чуть слышно, то торопливо и азартно... Дышат в ритме жизни, живут в ритме дыхания.

Наконец-то после 40 у них это начало получаться: жить в одно время с жизнью. Девочки за 40 ужасно любопытны. Как-то так получилось, что после «да я сама все знаю!» начинается «ой, девчонки, сколько всего клёвого вокруг!» И танцы, и йога, и программирование, и путешествия, и кулинария... Они творят жизнь, нанизывают бусинки своих новых, открывшихся, как дыхание, талантов, они пишут картины, разрисовывают тарелки и покоряют горы. У них все получается. Девочки за 40 совсем не тетки. Они носят длинные юбки, потому что это очень красиво. И короткие тоже носят, и джинсы. И бижутерию разную, от отечественной до индийской, забросив в шкатулки дорогие «фирменные» украшения. Им же не надо больше доказывать, что «и у меня есть бриллианты». Им важно, чтобы им нравилось. Они не хотят ничего знать про «модно», «тренд» и «в этом сезоне». Им надо, чтобы лично им - красиво. И в этом красиво очень много женского, теплого и неторопливого.

Девочки за 40 перестают считать калории. Потому что любовь, интерес, движения, азарт, вдохновение работают куда лучше фитнес-залов и пластических хирургов. Ну да, именно поэтому они и стали такими красивыми... Девочки за 40 послали далеко и надолго все тайм менеджменты, мотивационные спички и трансформационные речи. Они знают цену каждой минуте, везде успевают, никуда не опаздывают, потому что никуда не спешат. Не достигают. Не борются. Не добиваются. Они просто живут. И точно знают, что еще через 40 все будет наааааа-амного интереснее...

© Оксана Добрянская, 2014.

Женское лицо

«Женское лицо» классического образа старости сложилось исторически в результате множества причин. Вероятно, к этому привели действительно впечатляющие различия между молодой и старой женщиной.

Женщинам посчастливилось находиться под протекцией эстрогенов. Способность половых гормонов сглаживать влияние оксидативного стресса и неспецифического воспаления за счет атеропротективного действия, а также стимуляции продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой, простациклина и подавления синтеза эндотелина чрезвычайно актуальна для профилактики эндотелиальной дисфункции.

По современным представлениям изнашивание эндотелия признано тем фундаментом, который лежит в основе развития большинства возрастассоциированных заболеваний, занимающих первые места в структуре причин смерти.

К сожалению, влиятельная поддержка со стороны половых желез ограничена во времени, и возникает момент, когда женщина лишается защитного покровительства. После 40 лет уровень эстрадиола (E_2) неизбежно и безвозвратно снижается. На сцену выходят симптомы дефицита эстрогенов, сигнализирующие об угасании репродуктивной функции и запуске старения женского организма.

Безусловно, выраженность симптомов может быть разной, но в любом случае вазомоторные явления, генитоуринарный синдром, снижение либидо, когнитивные и эмоциональные нарушения, являясь яркими признаками старения, значительно ухудшают качество жизни женщин. Общество теряет столь необходимое участие «бабушек» в процессе воспитания будущего поколения и формировании инфраструктуры материнства. Неслучайно необходимо говорить о превентивных мероприятиях

продления здоровья, а не о продолжительности жизни в целом. Превентивной стратегией с упором на менопаузальную гормональную терапию (МГТ) обладают акушеры-гинекологи.

Концепции «здорового старения», несомненно, отвечает менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Направленная на предотвращение или устранение большинства вышеперечисленных симптомов, она не только улучшает качество жизни женщины, но и даёт возможность управлять процессом старения. Назначенная в период менопаузального перехода в ранней постменопаузе гормональная терапия препятствует формированию кардиометаболических рисков, профилактике «возрастных» заболеваний и снижает общую смертность у женщин моложе 60 лет.

Гормональные изменения, ассоциированные с менопаузой, существенно ускоряют старение кожи, причём уменьшение её плотности и содержание коллагена в большей степени коррелирует с периодом дефицита эстрогенов, чем с биологическим возрастом женщины.

Первые признаки образования морщин, связанных со снижением концентрации эстрогена, у большинства женщин в популяции обнаруживаются уже в начале четвёртого десятилетия жизни. В первые годы постменопаузы процесс резко ускоряется, происходит снижение примерно 30% коллагена и I, и III типов, затем утрата эластичности кожи продолжается со скоростью 2% в год.

К сожалению и с экономной точки зрения природы по завершению репродуктивной функции внешняя привлекательность женщине уже вроде бы ни к чему. К счастью, многие из современных женщин не согласны с этим биологически обусловленным синтезом, благо возможность влияния на основные патогенетические механизмы старения организма в наши дни есть – это та же МГТ.

Эстрогенные компоненты, входящие в состав современных микродозированных препаратов для МГТ помимо стойкого кос-

метического эффекта (профилактика потери коллагена, восстановление скорости созревания эпителиоцитов в верхних слоях кожи) оказывают «консервирующее» влияние на все эпителиальные и соединительнотканые структуры в организме:

- пролонгируют протективное влияние эндогенных эстрогенов на сосудистую структуру и функцию;
- удерживают концентрацию липидов крови в нормальных пределах (стабильно низкая концентрация общего холестерина и ЛПНП, высокая ЛПВП);
- предупреждают гипоэстрогенную атрофию влагалища и ощущение дискомфорта при половом акте, вызванное сухостью;
- сохраняют прочность костной ткани, угнетают функцию остеокластов и сдвигают механизм ремоделирования в сторону образования кости;
- избавляют пациентку от вазомоторных симптомов.

Применение МГТ уравнивает женщин, рано вступивших в менопаузу, с теми, кого «время обходит стороной», и даже обеспечивает первым некоторое преимущество: стабильность гормонального фона и отсутствие менструаций, снижает вероятность злокачественных опухолей репродуктивной системы.

В то время, когда доказательная медицина готова представить убедительные аргументы в пользу МГТ, в нашем обществе до сих пор существуют гормонофобические настроения и стойкая убеждённость в своей правоте, очевидные преимущества МГТ разбиваются о безосновательные страхи и предрассудки врачей и пациентов.

В случае противопоказаний к МГТ, а также, если не удается побороть страхи и предубеждения пациентки, в качестве компенсирующей симптоматической терапии можно предложить следующие варианты:

- негормональные методы лечения вазомоторных симптомов;

- фитоэстрогены: вещества класса нестериоидных полифенольных соединений, обладающие как проэстрогенным, так и антиэстрогенным действием, препараты генистеин и дайдзеин
- альтернативное лечение лёгкой степени менопаузального синдрома;
 - тканеселективный регулятор эстрогенной активности – тиболон, синтетический стероидный гормон со слабой андрогенной активностью, прогестерон- и эстрогено-подобным действием;
 - селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов: высоко аффинные к эстрогеновым рецепторам соединения с агонистическими и антагонистическими свойствами в различных тканях, например трифенилэтилены (тамоксифен), тетрагидронафталины (лазофоксифен), индолы (базедоксифен), фульвострант;
 - тканеспецифический эстрогеновый комплекс – вселяющие надежду сочетания базедоксифена и конъюгированного эквин-эстрогена, позволяющие корректировать симптомы менопаузы при раке молочной железы и эндометрия, в настоящее время этот комплекс зарегистрирован в США.

Американское общество по менопаузе (North American Menopause Society NAMS) рекомендует правила назначения МГТ:

- женщины, у которых риск кардиоваскулярных заболеваний выше 10% (артериальная гипертензия, дислипидемия и другие факторы риска), не должны принимать МГТ;
- применение системной МГТ не показано женщинам с длительностью менопаузы более 10 лет с момента последней менструации; при этом, поскольку некоторые женщины 65 лет и старше продолжают нуждаться в системной гормональной терапии для лечения вазомоторных симптомов, Американская коллегия акушеров-гинекологов выступает против прекращения МГТ у женщин старше 65 лет. Как и у более молодых терапия должна быть индивидуальной и основываться на оценке риска и пользы у каждой женщины.

Гормональное лечение целесообразно начинать с минимальных доз. Согласно исследованию «инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI), использование заместительной терапии эстрогенами не повышают риск рака молочной железы, при этом продолжительность комбинированной гормональной терапии свыше 5 лет несколько увеличивает вероятность этого заболевания. Тем не менее, Международное общество по менопаузе не признаёт некоторый канцерогенный риск как свойство всего класса препаратов, поскольку ряд исследований не продемонстрировали негативного влияния на молочную железу микродозированного прогестерона, дидрогестерона и дроспиренона.

Пациентки с факторами риска возникновения рака молочной железы, включая указание в семейном анамнезе на онкологические заболевания этой локализации, не должны принимать препараты МГТ в постменопаузе.

Для предупреждения гиперплазии эндометрия необходимо сочетать эстрогенный и гестагенный компоненты МГТ.

Трансдермальная форма эстрогенов в сочетании с прогестероном (если есть матка) рекомендована для снижения риска венозной тромбоэмболии.

Максимально низкие дозы гормональных составляющих МГТ препятствуют развитию нежелательных явлений: нагрубание молочных желез, маточное кровотечение, метеоризм.

Мониторинг уровня эстрогенов не обязателен. Для лечения умеренного или тяжёлого менопаузального синдрома рекомендовано сочетание конъюгированных эстрогенов (0,45 мг) и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (20 мг базедоксифена); препарат разрешен к применению только у женщин с интактной маткой (в России не зарегистрирован, но информация о нем представлена в отечественных клинических рекомендациях 2014 года).

Между тем нам уже сегодня известны действенные способы продления здоровой и активной жизни, реализацию которых не следует откладывать в «долгий ящик». Необходимо ими пользоваться!

Немного истории

В историческом аспекте овариотомия примечательна только тем, что она достигла совершенства раньше других гинекологических операций, производимых путем чревосечения, но еще больше в том отношении, что она открыла путь к брюшной хирургии и первые успехи овариотомии открыли эру блестящего развития этой отрасли медицинской науки и практики (*И.Л. Браге*).

Выдающийся хирург Эфраим Макдаулл, первопроходец выполнения первой овариотомии, родился в Рокбридже, штат Вирджиния в 1771 г. У его отца было 11 детей, из них будущий великий хирург был девятым по счету.

С раннего возраста он отличался прилежностью и любовью в учебе, являлся весьма религиозным юношей. Его отец занимался политикой, был судьей в штате, поэтому его положение открыло молодому Макдаэллу путь для любой карьеры. После обучения в общеобразовательной школе Кентукки он избрал медицину и отправился в Вирджинию (первая колония британцев в Америке, в то время один из крупнейших городов в США). Там в течение трех лет он проходил обучение в качестве медицинского студента в клинике доктора Александра Хамфрея. Про первого учителя будущего хирурга известно, что он был почитаемым и известным врачом, окончил Эдинбургский университет Великобритании, крупнейший в то время центр медицинской науки в просвещённой Европе. А. Хамфрей как убежденный исследователь школы своего университета преподавал хирургию и анатомию не по книгам, а на секционных занятиях. Очевидно, вдохновленный воспоминаниями о А. Хамфреем

Э.Макдауэлл направился в Великобританию, чтобы получить университетское медицинское образование.

В 1793–1794 годы Макдауэлл, занимаясь на медицинском факультете Эдинбургского университета, посещал частные лекции одного из известнейших хирургов того времени Джона Белла. Возможно, именно эти занятия, когда Джон Белл рассказывал об опухолях яичников, их частоте и страданиях больных, которым не было возможности оказать радикальное лечение, а предлагались лишь частые пункции опухоли с выпусканием содержимого кисты, что неминуемо рано или поздно приводило к различным осложнениям и смерти, произвели на молодого студента сильное впечатление. Вполне вероятно, что опыт, убеждения и смелые идеи авторитетного учителя впоследствии помогли Макдауэллу решиться на необычную операцию, приведшую к открытию новой эры в гинекологии и хирургии.

Ввиду финансовых неприятностей у родителей Макдауэлл пытался получить кредит для завершения учебы, но молодого человека без четких планов на будущее никто не поддержал. В итоге, так и не получив медицинского диплома, что ему позже еще не раз припомнят хирурги, он вернулся на родину. Однако в те годы в США даже незаконченное медицинское образование, полученное в престижном университете Старого Света, высоко ценилось и служило положительной характеристикой. Отсутствие диплома у Макдауэлла не стало препятствием для начала медицинской практики в родном городе. Довольно быстро он успел занять лидирующее место в Данвилле и стать признанным хирургом «к западу от Филадельфии». В 1807 году медицинское сообщество штата Филадельфия официально признало Макдауэлла хирургом и выдало ему медицинский диплом.

Тринадцатого декабря 1809 г. Э. Макдауэлл был приглашен проконсультировать миссис Джейн Тодд Кроуфорд, «беременную» в возрасте 47 лет. Вот так он описывает этот случай.

«В декабре 1809 г. меня пригласили проконсультировать миссис Кроуфорд, которая в течение нескольких месяцев считала себя беременной. Она испытывала боль, похожую на боли при родах и ничто не могло облегчить ее состояние. Ее вера в то, что она беременна, было столь сильна, что два врача, к которым она обратилась по поводу своих жалоб, попросили меня помочь провести роды. Живот был значительно увеличен и выглядел, как при беременности, хотя образование было больше смещено в сторону. При вагинальном осмотре я обнаружил неизмененную матку, что позволило мне предположить, что это образование – увеличенный яичник. Поскольку я никогда ранее не видел операций по извлечению столь объемной опухоли, а также не слышал ни об одной удачной попытке подобной операции, я объяснил несчастной женщине всю тяжесть ее ситуации. Она согласилась участвовать в экспериментальной операции, которую я обещал выполнить, если она приедет в Данвилл, в город, где я проживаю (около 100 км от ее места жительства). Это было почти невозможно даже при использование самых комфортных средств передвижения, однако через несколько дней она самостоятельно прибыла верхом на лошади. При ассистировании своего племянника и коллеги доктора Джеймса Макдауэлла я приступил к операции, которая заключалась в следующем. Положив больную на стол обычной высоты на спину и сняв с нее всю одежду, которая могла бы служить помехой при операции, я выполнил разрез кожи, отступив около трех дюймов (8 см) влево от прямой мышцы живота вертикально вниз параллельно волокнам указанной мышцы. Длина разреза составила около 9 дюймов (22 см). Я углубил разрез до проникновения в брюшную полость, органы которой были покрыты точечными кровоизлияниями, что мы связали с тем, что во время путешествия женщина опиралась о седло основной массой опухоли. После мы увидели опухоль, однако она оказалась настолько большой, что мы не смогли полностью ее удалить. Мы

наложили прочную лигатуру вокруг фаллопиевой трубы близ матки и затем вскрыли опухоль, которая состояла из яичника и сильно растянутой фимбриальной части трубы. Мы удалили около 15 фунтов (8 кг) желатинового содержимого, после чего перевязали фаллопиевую трубу и удалили само образование, которое весило 7,5 фунта (4 кг). После того, как внешний разрез (брюшной стенки) был сделан, петли кишечника выпали на стол, а брюшная полость была так заполнена опухолью, что мы не могли поместить их обратно во время операции, которая была завершена через 25 минут. После этого мы повернули больную на левый бок, чтобы позволить крови (скопившейся в брюшной полости) истечь, затем зашили брюшную стенку прерывистыми швами, оставив в нижней части разреза лигатуру, наложенную на фаллопиевую трубу. Между каждыми двумя швами мы наложили полоску клейкого пластиря, чтобы сохранить ткани в приближенном состоянии и облегчить заживление разреза. Затем наложили обычные повязки и перенесли больную на кровать, прописав противовоспалительный режим и внимательное наблюдение. Через 5 дней я посетил больную, которая к моему удивлению застилала свою постель. Я предупредил ее на будущее о необходимости быть осторожной, и через 25 дней она вернулась домой в добром здравии, в котором пребывает и сейчас».

Первое успешное удаление опухоли яичника в России было выполнено в 1862 г. А.Я. Крассовским в Петербурге в Медико-хирургической академии на кафедре акушерства и женских болезней, которая ныне носит его имя. «Несмотря на предубеждения моих сотоварищей по науке, несмотря на суровость климата, несмотря на то, что мне не случалось видеть производство овариотомии на живых (впрочем, я имел случай произвести ее несколько раз на трупах), 23 декабря 1862 г. я решился произвести овариотомию в моей клинике при Императорской Медико-хирургической академии, и это был первый случай операции со

счастливым исходом в России... Когда я впервые в присутствии студентов, врачей и корифеев медицины в Петербурге взялся за нож, чтобы произвести овариотомию, – вспомнил А.Я. Крассовский, – в случае неудачи я ставил на карту свою карьеру и дальнейшую участь операции. С Божьей помощью эта операция увенчалась успехом и благодаря этому быстро привилась в России, во всех ее уголках. Отечественные хирурги считали, что внедрение в практику овариотомии послужило стимулатором к становлению не только оперативной гинекологии, но и брюшной хирургии в России. В торжественном письме А.Я. Крассовскому (1896 г.), подписанном председателем московского хирургического общества профессором П.И. Дьяконовым сказано: «Вы первый в России в обширном размере применили и научили нас применять хирургические правила и приемы в лечении женских болезней и дали толчок к развитию в нашем Отечестве брюшной хирургии вообще. Хирургическое Общество в Москве горячо желает, чтобы еще долгие годы продолжалось Ваше плодотворное влияние на родную науку, для которой Вы являетесь лучшим украшением и гордостью».

Хирургическая менопауза

(рисунок 18, таблица 8)

В последние годы отмечается прогрессирующий рост числа гинекологических заболеваний, требующих оперативного лечения, а также «омоложение» оперируемых женщин.

Онкологическая настороженность является одним из условий удаления яичников во время гистерэктомии.

У пациенток после овариэктомии существенно возрастает риск урогенитальных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза.

Различия между естественной и хирургической менопаузой

Дефицит половых гормонов после хирургической менопаузы нельзя сравнивать с естественной менопаузой.

В отличие от хирургической менопаузы при естественной менопаузе функция яичников снижается медленно:

- яичники в период естественной менопаузы продолжают секретировать небольшое количество эстрогенов и андрогенов;
- удаление яичников ведет к резкому снижению уровня наиболее биологически активного эстрогена – 17-β эстрадиола (E2) в первые недели после операции;
- снижение гормона может быть до следовых значений;
- в ответ на выключение обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и яичниками происходит повышение уровня гонадотропинов – ЛГ в 3–4 раза, ФСГ в 10–15 раз;
- основной гормон, циркулирующий в крови у женщин после операции, – эстрон;
- эстрон образуется в результате периферической конверсии (в печени, жировой ткани, коже) андростендиона, синтезирующегося в коре надпочечников;
- в жировой ткани эти процессы могут усиливаться за счет стимуляции активности ароматазы жировых клеток повышенным уровнем ФСГ;
- у женщин репродуктивного возраста 25% тестостерона – наиболее активного андрогена – синтезируется в коре надпочечников, 50% образуется путем периферической конверсии из других стероидных предшественников и 25% синтезируется в яичниках;
- яичники также продуцируют около 50% андростендиона и 10% дегидроэпиандростендиона;

- билатеральная овариэктомия, производимая до возраста естественной менопаузы, приводит к снижению циркуляции яичниковых андрогенов в среднем на 50%;
- различные типы эстрогеновых рецепторов (альфа и бета), прогестероновых (А и Б) и тестостероновых рецепторов расположены не только в репродуктивных органах-мишенях (матке и молочных железах), но и в центральной нервной системе, клетках костной ткани, сосудах, миокардиоцитах, фибробластах соединительной ткани, урогенитальном тракте, слизистой полости рта, гортани, конъюктивы, толстом кишечнике;
- резко возникающий дефицит половых стероидов (прежде всего эстрогенов) способствует системным изменениям в органах и тканях вследствие нарушения гормонального гомеостаза (дефицит андрогенов усугубляет возникшие изменения).

Для хирургической менопаузы характерно:

- резкое выключение функции яичников – соответственно прекращение синтеза яичниковых эстрогенов, андрогенов, прогестерона;
- усиление клинической картины менопаузы за счет дефицита андрогенов (синдром андрогенодефицита);
- быстрое прогрессирование обменных нарушений (остеопороз, дислипидемия, атеросклероз) независимо от возраста;
- при естественной менопаузе – возникновение обменных нарушений спустя 3–5 лет после наступления менопаузы.

Последствия дефицита половых гормонов после удаления яичников:

- нейровегетативные симптомы;
- афферентные расстройства;
- прибавление массы тела;
- косметические проблемы (сухость и истончение кожи, появление морщин, ломкость ногтей, выпадение волос);

- повышение частоты сухих конъюнктивитов, хронических ларингитов, сухость в полости рта (ксеростомия);
- урогенитальные расстройства;
- сексуальные расстройства;
- потеря кальция и коллагена из костей ткани (развитие остеопороза);
- пародонтоз, выпадение зубов;
- повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (по сравнению с неоперированными пациентами соответствующего возраста).

Системные изменения после тотальной овариэктомии в reproductive возрасте:

- необратимая потеря репродуктивной функции;
- сложные реакции нейроэндокринной системы;
- нарушение адаптации женского организма к новым условиям;
- развитие синдрома постовариэктомии (различной степени выраженности, у 25% женщин длительное и тяжелое течение);
- клинический синдром характеризуется психовегетативными и обменно-эндокринными нарушениями;
- время появления и выраженность симптомов могут быть подтверждены значительными индивидуальными колебаниями, но в то же время существует определенная хронологическая последовательность их появления.

Ранние симптомы:

- нейровегетативные симптомы, как правило, возникают уже в первые дни после оперативного вмешательства (до 75–80% пациенток);
- наиболее ранние и специфические симптомы выключения функции яичников – приливы жара к голове и верхней части туловища, обильное потоотделение (особенно ночью);
- возникновение в первые недели после тотальной овариэктомии головных болей, головокружения, приступов сердцебиен-

ния в покое, парестезии, общей слабости и быстрой утомляемости (у 40–65% пациенток);

– у 10–15% пациенток приливы жара либо выражены слабо и не сопровождаются ухудшением общего самочувствия и снижением работоспособности, либо вообще отсутствуют;

– идеаторные расстройства проявляются в виде эмоциональной лабильности с раздражительностью, плаксивостью, нарушением сна, аппетита, снижением или утратой либидо;

– клиническая картина афферентных нарушений характеризуется полиморфизмом и представлена большим спектром депрессивно-тревожных нарушений, разнообразными проявлениями психовегетативной симптоматики;

– после хирургической менопаузы, как правило, отмечаются снижение памяти (особенно на текущие события) и снижение способности к обучению (эти нарушения более выражены при наличии тревожных расстройств и депрессии; женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом, нередко вынуждены менять работу);

– продолжительность постовариектомического синдрома (ПС) может колебаться в значительных пределах в течение первого года после операции лишь у 18–20% пациенток вазомоторные симптомы имеют тенденцию к обратному развитию (у большинства женщин эти симптомы сохраняются в течение 3–5 лет и более).

Средневременные расстройства:

– дефицит эстрогенов является причиной атрофических изменений в мочеполовой системе у 40–60% пациенток (сухость во влагалище, зуд, жжение);

– диспареуния в сочетании со снижением или утратой либидо ведет к асексуальной дисгармонии, а в некоторых случаях к невозможности половой жизни;

- атрофический вагинит, рецидивирующие цистоуретриты, недержание мочи, никтурия крайне отрицательно сказываются на качестве жизни пациенток;
- влияние на структуру и функциональное состояние кожи (ускорение процессов увядания кожи – сухость, снижение тургора и истончение кожи, быстрое появление морщин, сухость и ломкость волос, ногтей);
- неспецифические симптомы после тотальной овариэктомии – боли в мышцах и суставах, атрофические изменения в мышечной ткани, остеоартриты, атрофические конъюнктивиты, ларингиты, ксеростомия, раннее развитие глаукомы;
- развитие синдрома андрогенодефицита характеризуется выраженной слабостью, высокой частотой афферентных расстройств, утратой либидо, снижением тургора кожи, мышечного тонуса, развитием остеопороза и снижение массы тела.

Поздние метаболические изменения:

- остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению ломкости костей и, следовательно, к повышению риска перелома;
- в развитии остеопороза ведущую роль играют половые гормоны и генетические факторы;
 - факторами риска остеопороза после билатеральной овариэктомии являются семейный анамнез остеопороза, низкая масса тела ($\text{ИМТ} < 20$), овариэктомия в молодом возрасте, позднее менархе (после 15 лет), бесплодие (ановуляция), периоды аменореи и/или олигоменореи;
 - предотвратимые факторы риска развития остеопороза: курение, злоупотребление алкоголем или кофеином, малоподвижный образ жизни, избыточные физические нагрузки, низкое потребления кальция, дефицит витамина D;

- масса и количество костной массы зависят от основных защитных факторов, к которым относятся физическая активность, полноценность питания и половые гормоны;
- максимальная или «пиковая» костная масса достигается в возрасте 20–30 лет;
- сохранение трех основных защитных факторов (физическая активность, полноценное питание и половые гормоны) являются условием для здорового старения костной ткани.

Эстрогены играют важную роль в созревании костей скелета посредством их связывания со специфическими рецепторами:

- рецепторы эстрогенов обнаружены на остеобластных клетках, остеокластах, остеоцитах, а также на костных эндотелиальных клетках;
- эстрогены оказывают и опосредованные действия – за счет активации кальциотонина, а также через снижение чувствительности рецепторов к паратгормону.

Специфические рецепторы к прогестерону в костной ткани:

- прогестерон оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласти;
- прогестерон усиливает синтез цитокинов и инсулиноподобного фактора роста II, который стимулирует остеосинтез;
- по действию на костную ткань прогестерон является антагонистом глюкокортикоидов, ослабляющим их резорбтивное действие путем блокады специфических рецепторов к кортизолу;
- в течение менструального цикла у здоровых женщин репродуктивного возраста в период овуляции на фоне повышения уровня прогестерона в лuteиновой фазе цикла доминируют процессы формирования нового костного вещества в общем процессе костного ремоделирования;
- гипопрогестеронемия наряду с дефицитом эстрогенов играет немаловажную роль в развитии остеопороза после овариэктомии.

Ремоделирование костной ткани зависит и от других половых стероидов – тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростеронсульфата:

– эффект андрогенов на костную ткань осуществляется как при прямой стимуляции остеобластов, так и путем метаболической конверсии в эстрогены;

– остро возникший вследствие овариэктомии дефицит половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов) приводит к нарушению баланса в двух сопряженных процессах костного ремоделирования – образования и резорбции (с преобладанием последней).

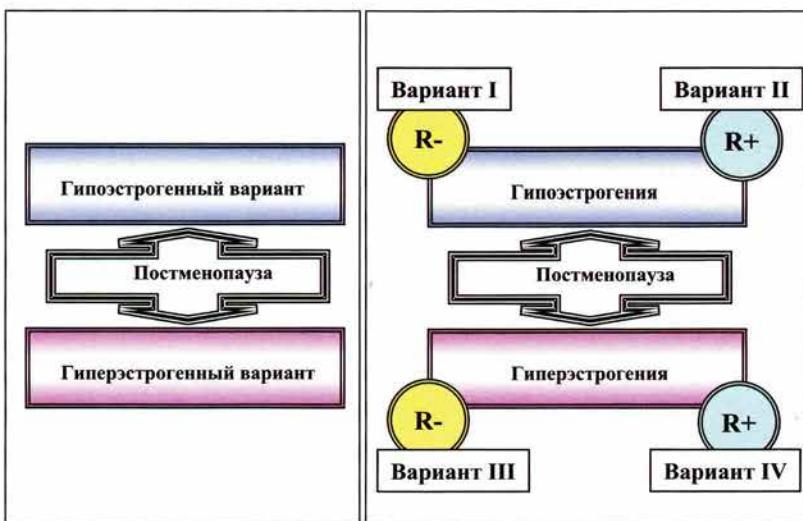


Рисунок 18 – Варианты постменопаузы

Таблица 8 – Модифицированный менопаузальный индекс

Симптомы	Степень выраженности, баллы		
	0	1	2
Нейровегетативные (а)			
АД, мм рт.ст.	Возрастная норма	140-150/90	150-160/100
АД, мм рт.ст.	Тот же	100/70	100/70
Головная боль	—	Редко	Часто
Вестибулопатия	—	+	+
Приступы сердцебиения в покое	—	1-2 раза в неделю	1-2 раза в неделю
Плохая переносимость высокой температуры тела	—	+	+
Зябкость, озноб	—	+	+
Ощущение онемения, ползание мурашек	—	После поднятия тяжестей	В ночное время
Дермографизм	—	Белый	Красный нестойкий
Сухость кожи	—	Шелушение	Кератоз
Потливость	—	+	+++

Продолжение таблицы 8

Симптомы	Степень выраженности, баллы		
	0	1	2
Склонность к отекам	—	Пастозность лица и конечностей	Отечность конечностей к вечеру
Аллергические реакции	—	Ринит	Крапивница
Экзофталм, блеск глаз	—	+	+
Повышенная возбудимость	—	+	+
Сонливость	—	Утром	К вечеру
Нарушение сна	—	Трудно заснуть	Прерывистый сон
Приливы жара в течение суток	—	10	10–20
Присступы удушья, в неделю	—	1–2 раза	1–2 раза
Симпатико-адреналовые кризы	—	1–2 раза в месяц	1–2 раза в месяц
Обменно-эндокринные (б)			

Продолжение таблицы 8

Симптомы	Степень выраженности, баллы			Постоянне
	0	1	2	
Ожирение, степень	—	1	II	III
Изменение функции щитовидной железы	—	+	+	+++
Сахарный диабет	—	+	+	+++
Дистормональная дисплазия молочных желез	—	Диффузная	Диффузно-узловая	Другие формы фиброзного рападеноматоза
Боли в мышцах, суставах	—	Редкие	Периодические	Постоянны
Жажда	—	+	+	+++
Атрофия половых органов	—	+	+	+++
Психоэмоциональные (в)				
Снижение работоспособности, утомляемость	—	После легкой физической нагрузки	После легкой умственной работы	Пробуждение с чувством усталости
Рассеянность, снижение памяти	—	+	+	+++

Продолжение таблицы 8

Симптомы	Степень выраженности, баллы				
	0	1	2	3	
Раздражительность, плаксивость	–	+	+	+++	
Аппетит	–	Повышенный	Сниженный	Отсутствует	
Навязчивые мысли, состояния, действия	–	Минимальность	Беспричинный страх	Мистицизм о самоубийстве	
Преобладающее настроение	Уравновешенное	Неуравновешенное	Депрессия	Меланхолия	
Половое влечение	–	Снижено	Отсутствует	Повыщено	

Примечание. Интенсивность проявлений симптома: + – слабая, ++ – средней степени, +++ – сильная.

* Значение симптомокомплекса (а), оцененное от 0 до 10 баллов, отсутствие клинических проявлений, 10–20 баллов – легкая форма, 21–30 баллов – средняя форма, свыше 30 баллов – тяжелая форма климатического синдрома; значение симптомокомплекса (б) и (в), оцененное 1–7 баллов, – легкая форма, 8–14 баллов – средняя форма, свыше 14 баллов – тяжелая форма климатического синдрома.

Синдром после тотальной овариэктомии (СПТО)

Синдром после тотальной овариэктомии (СПТО) развивается у пациенток репродуктивного и пременопаузального возрастов после тотальной овариэктомии в виде вегетососудистых, нейропсихических и обменно-эндокринных нарушений. Частота данного синдрома варьирует от 55 до 100% в зависимости от возраста пациентки к моменту операции, который в среднем составляет 43–45 лет.

В зависимости от степени выраженности клинических проявлений различают легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести заболевания.

Данный синдром развивается на фоне выраженной гипоэстрогении после удаления функционирующих яичников. Гипоэстрогения и прекращение секреции ингибина приводят к прогрессирующему увеличению секреции ФСГ и ЛГ в крови, нарушению работы органов-мишеней эстрогенов к атрофическим процессам в эстрогензависимых тканях.

Дефицит эстрогенов приводит к дезорганизации работы эстрогензависимых структур и появлению ранних симптомов (вегетоневротических, психоэмоциональных), дезадаптации гипоталамических и гипофизарных структур. Снижается синтез нейротрансмиттеров, извращается характер эмоционально-поведенческих, кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций на действие внешних факторов.

Дегенеративные, атрофические, адаптационные процессы со временем в эстроген зависимых тканях приводят к нарушению функций мочеполовой, сердечно-сосудистой и опорнодвигательной систем.

В урогенитальном тракте усиливаются процессы атрофии мышечной и соединительной тканей, снижаются количество

коллагенновых волокон, васкуляризация органов, истончается эпителий мочевыводящих путей и половых органов.

Недостаток половых гормонов приводит к прогрессированию остеопороза за счет ускорения резорбции и снижения скорости регенерации кости.

СПТО развивается после двустороннего удаления яичников (реже – после одностороннего).

Психоэмоциональные расстройства могут возникать как в первые дни после операционного периода, так и более чем через месяц. Различают астенические, депрессивные, фобические, паранойальные, истерические проявления, боязнь замкнутых пространств.

Нейровегетативные нарушения развиваются через 3–4 суток после овариэктомии в виде дезорганизации симпатотонической и ваготонической активности. Пациентки отмечают приливы жара, озноб, чувство ползания мурашек, плохую переносимость жаркой погоды.

Кардиоваскулярные нарушения проявляются в виде тахикардии, ощущения сердцебиения и перебоев в работе сердца, сжимающих болей в области сердца, повышения систолического артериального давления.

Обменно-эндокринные и урогенитальные расстройства возникают более чем через год после операции. Постепенно увеличивается общий холестерин почти на 20%, ЛПНП на 35%, усугубляется гиперфибриногенемия. Развивается ожирение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

Урогенитальные расстройства (диспареуния, дизурия, кольпит, опущение половых органов) развиваются как вследствие гипоэстроген-обменно-трофических изменений, так и в результате нарушения архитектоники тазового дна при гистерэктомии, наблюдаются у 20–50 % пациенток через 3–5 лет после операции. Диагностика СПТО основывается на появлении через не-

сколько дней после операции вегетососудистых, нейропсихических нарушений, которые отсутствовали до операции. Выраженность психоэмоциональных и нейровегетативных симптомов оценивают по менопаузальному индексу.

Данные физикального исследования не имеют решающего значения в диагностике данного синдрома, однако необходимо оценивать телосложение, ИМТ, состояние сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

Лабораторные и инструментальные исследования включают определение содержания гормонов в крови (ЛГ, ФСГ, эстрadiол), которые, как правило, соответствуют таковому при ранней постменопаузе. При необходимости прибегают к дополнительным методам диагностики психоэмоциональных (опрос, тестирование), урогенитальных (уродинамическое обследование, УЗИ, цистоскопия) нарушений и остеопороза (денситометрия, рентгенография).

Лечебные мероприятия после тотальной овариэктомии назначают в раннем послеоперационном периоде:

– физиотерапевтические процедуры: массаж воротниковой зоны, дециметроволновая терапия на область надпочечников.

С целью психологической коррекции применяют седативные препараты, по показаниям – транквилизаторы, антидепрессанты.

При различной степени выраженности после операции клинической симптоматики обоснована и эффективна заместительная гормональная терапия (ЗГТ):

– при отсутствии противопоказаний и тяжелом СПТО ЗГТ можно назначить на 2–4-е сутки после операции с целью предотвращения или быстрого купирования симптомов;

– в остальных наблюдениях ЗГТ назначают не ранее 1,5–2 месяцев после операции.

У пациенток при удаленной матке целесообразно назначение монотерапии эстрогенами (дивигель, климара) или в непрерывном

режиме комбинированный эстроген-гестагенный препарат с метаболическим нейтральным гестагеном (фемостон). Возможно применение препаратов для приема внутрь, но парентеральный путь введения (чрескожный, внутримышечный) исключает первичную биотрансформацию препарата в печени, поэтому более приемлем и безопасен при длительном применении ЗГТ.

Монотерапию эстрогенами обычно рекомендуют женщинам с удаленной маткой, применяют эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 21–28 дней, затем перерыв 1 неделю, или 2 мг 1 раз в сутки непрерывно. Парентеральное введение эстрогенов показано при нечувствительности к лекарственным средствам (ЛС) при приеме внутрь, заболеваниях печени, поджелудочной железы, синдроме мальабсорбции, нарушениях системы гемостаза, высоком риске венозного тромбоза, гипертриглицеридемии (до и на фоне приема эстрогенов внутрь, особенно конъюгированных), гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, повышенном риске образования конкриментов в желчных путях, курении, мигрени. При парентеральном применении эстрогенов несколько снижается инсулинерезистентность, улучшается толерантность к глюкозе, повышается приверженность к ЗГТ. Применяют эстрадиол в форме геля, который наносят на кожу живота или ягодиц (дивигель по 0,5–1 мг или эстрожель по 0,75–1,5 мг 1 раз в сутки в непрерывном режиме), или пластырь, высвобождающий эстрадиол (0,05–0,1 мг 1 раз в неделю прикладывать на кожу, применяют в непрерывном режиме).

Лечение комбинированными монофазными эстрогенгестагенными препаратами в непрерывном режиме показано женщинам с сохраненной маткой.

Схемы лечения:

- эстрадиол по 2 мг + диеногест по 2 мг внутрь 1 раз в сутки в непрерывном режиме;

- эстрадиол по 2 мг и медроксипрогестерон по 5 мг (или оба в половинной дозе) внутрь 1 раз в сутки в непрерывном режиме;
- 17 β -эстрадиол по 1 мг и дидрогестерон по 5 мг (фемостон 1/5) внутрь 1 раз в сутки в непрерывном режиме;
- 17 β -эстрадиол по 2 мг и норэтистерон по 1 мг внутрь 1 раз в сутки в непрерывном режиме;
- эстрадиол по 1 мг и дроспиренон по 2 мг внутрь 1 раз в сутки в непрерывном режиме.

К альтернативным ЛС (у женщин в постменопаузе) относятся тиболон – тканеспецифичный регулятор эстрогенной активности, обладающий селективными эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами в различных тканях. Применение данного препарата предпочтительнее при выраженной астенизации, сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе. Препарат назначают по 2,5 мг 1 раз в сутки в непрерывном режиме.

При фиброзно-кистозной мастопатии предпочтение отдают комбинированным препаратам, применяемым в непрерывном режиме. Состояние молочных желез оценивают перед назначением ЗГТ и в процессе лечения: пальпация, УЗИ молочных желез, маммография (1 раз в 2 года).

Пациенткам с выраженными психоэмоциональными нарушениями дополнительно назначают транквилизаторы и антидепрессанты в обычных дозах.

При отсутствии своевременного лечения СПТО постепенно развивается остеопороз. В этой ситуации помимо ЗГТ назначают специфическое лечение остеопороза.

Постгистерэктомический синдром (ПГС)

(рисунки 19, 20)

Постгистерэктомический синдром – клинический симптомокомплекс, который развивается после гистерэктомии, выполненной с сохранением одного или двух яичников. Синдром ха-

рактеризуется психовегетативными и метаболическими нарушениями.

В акушерско-гинекологической практике гистерэктомии в течение жизни подвергаются до 20% женщин, чаще в возрасте 40–49 лет. Частота выпадения функции яичников, приводящая к развитию ПГС, колеблется от 20 до 75–80% и зависит от возраста пациентки, преморбидного фона, характера сопутствующей патологии, объема операции, особенностей кровоснабжения яичников. Данный синдром встречается в 1,7 раза чаще после экстирпации матки в сравнении с надвлагалищной ампутацией матки.

По времени возникновения различают ранний и поздний ПГС:

- симптомы раннего ПГС развиваются с первых дней по-слеоперационного периода;
- поздний ПГС формируется через 1–12 месяцев после операции.

По длительности проявлений различают транзиторный и стойкий ПГС:

- транзиторную форму характеризует восстановление гормональной функции в сроки от месяца до года;
- стойкий ПГС продолжается более года с момента операции.

По степени выраженности клинических проявлений различают синдром легкой, средней и тяжелой степеней тяжести.

Данный синдром развивается вследствие гипоэстрогении, возникающей из-за редукции кровотока и иннервации яичников (яичника) и после гистерэктомии. На фоне гипоэстрогении в ЦНС снижается биосинтез нейротрансмиттеров, изменяются нейровегетативные, эмоционально-поведенческие реакции, извращаются кардиоваскулярные, респираторные, температурные реакции на внешние воздействия.

Нарушение микроциркуляции и развитие острой ишемии в яичниках при гистерэктомии происходят в результате исключения из кровоснабжения яичников ветвей маточных артерий. По-

сле операции изменяется архитектоника внутриорганных сосудов яичников, изменяется интраовариальный кровоток, нарастают венозный застой и лимфостаз, более выраженные в строме, преобладают ановуляторные циклы. Ишемия яичников ускоряет дегенеративные и атрофические процессы, приводит к угасанию овуляторной и гормонопродуцирующей функций. Выраженность структурных и функциональных изменений яичников зависит от исходного типа их кровообращения с преобладанием ветви маточной артерии (38%), яичниковой (10%) и равномерным кровоснабжением за счёт этих двух ветвей (52%). Гистерэктомия приводит к максимальной редукции кровотока при кровоснабжении яичника с преобладанием ветви маточной артерии.

Психоэмоциональные нарушения возникают у 45% пациенток обычно в виде астенической депрессии с характерными жалобами на сильную утомляемость, снижение работоспособности, вялость, выраженную слабость, повышенную слезливость, приливы. У 25% пациенток развивается чувство тревоги, сопровождающееся немотивированным страхом внезапной смерти. Прекращение менструальной и детородной функций в репродуктивном возрасте нередко воспринимается как потеря женственности, появляются чувство страха, боязнь распада семьи, оценка себя как неполноценного сексуального партнера.

Нейровегетативная симптоматика наблюдается у 30–35% пациенток, предъявляющих жалобы на плохую переносимость жары, приступы сердцебиения в покое, зябкость, ознобы, чувство онемения и ползания мурашек, приливы, нарушение сна, вестибулопатии, повышенную потливость, склонность к отекам, транзиторную гипертензию.

Диагностика ПГС основана на оценке психоэмоциональных, нейровегетативных и метаболических нарушений по менопаузальному индексу Купермана.

Для оценки состояния яичников используются УЗИ, определение содержания эстрогенов, ФСГ, ЛГ, что имеет прогностическое значение. При значительных нарушениях овариальной функции содержание эстрогенов может снижаться до постменопаузальных значений. Высокие концентрации ФСГ и ЛГ, характерные для постменопаузы, свидетельствуют о стойком угасании функции яичников.

Для оценки состояния яичников используется УЗИ с допплерографией. Структурная перестройка яичников вследствие снижения их кровотока наиболее выражена в течение первого месяца после операции. В первые месяцы происходит кистозная трансформации яичников (или яичника), нередко формируются персистирующие фолликулы, что приводит к увеличению объема яичников в 1,5–2 раза.

При транзиторном ПГС объем яичников и их структура после операции вскоре возвращаются к возрастной норме. При стойком ПГС объем яичников уменьшается в связи с изменением их структуры. Фолликулярный аппарат обедняется, строма становится более эхогенной, что свидетельствует о регрессе овариальных структур.

Лечебные мероприятия зависят от тяжести ПГС. Пациенткам с легкой и средней степенями синдрома в послеоперационном периоде назначают физиотерапию, направленную на улучшение микроциркуляции в органах малого таза и воротниковой зоне: электрофорез, гальванизация шейно-лицевой области.

При преобладании психоэмоциональной симптоматики рекомендуют седативные препараты (валерианы лекарственной корневища с корнями, пустырника трава и др.), транквилизаторы (феназепам, диазепам, лоразепам и др.) и антидепрессанты (тианептин, моклобемид, флуоксетин, амитриptyлин).

Патогенетически обоснована ЗГТ: с ее помощью быстро купируются как психоэмоциональные, так и вегетососудистые

проявления ПГС, не происходит развитие метаболических нарушений.

При тяжелом течении ПГС, появлении симптомов в раннем послеоперационном периоде или стойком синдроме целесообразно назначение ЗГТ. В раннем послеоперационном периоде предпочтителен парентеральный или чрескожный путь введения препаратов для ЗГТ. В раннем послеоперационном периоде также используют эстрогенсодержащие пластыри и гели (климара, дивигель). Можно назначать монотерапию эстрогенами и любые комбинированные препараты ЗГТ, включая форму для приема внутрь, схемы и длительность применения которых корректируют индивидуально.

Как правило, через 3–6 месяцев после купирования ПГС и отмены ЗГТ у пациенток репродуктивного возраста восстанавливается активность яичников. При стойком ПГС, преждевременном наступлении менопаузы ЗГТ используют длительно.

У пациенток ПГС возможно развитие преждевременной недостаточности яичников, при котором снижается примордиальный пул яичников из-за недостаточного образования фолликулов в период их развития или из-за их ускоренной гибели (атрезии). При этом у пациенток возникают гипоэстрогения и повышение уровня гонадотропинов, особенно у женщин до 40 лет.

Женщины жалуются на типичные менопаузальные симптомы, такие как приливы жара, ночная потливость, сухость во влагалище, сходные с теми, которые переживают женщины в периоде менопаузального перехода. Наиболее частыми жалобами являются вазомоторные и вегетативные расстройства (приливы жара, повышенная потливость, головная боль, аритмия, артериальная гипертензия, дыхательные расстройства), а также психоэмоциональные и поведенческие расстройства (раздражительность, общая слабость, беспокойство, депрессия, снижение либido, когнитивные нарушения).

Возможные осложнения преждевременной недостаточности яичников: повышение риска остеопороза из-за обусловленного гипоэстрогенией снижения минеральной плотности кости, нарушения углеводного обмена, риска сердечно-сосудистых заболеваний.

С целью установления диагноза проводятся лабораторно-инструментальные исследования. Гормональные исследования проводятся с целью верификации диагноза, уточнения овариального резерва, а также для оценки состоятельности сопряженных эндокринных осей.

Содержание ФСГ и ЛГ в плазме крови определяется с целью диагностики и дифференциальной диагностики. Диагностически значимым признается уровень ФСГ, превышающий 40 МЕ/л как минимум в измерениях (критерий диагноза). Уровень ЛГ вариабелен, и как правило, повышен и не используется как диагностический критерий. Концентрация эстрадиола в плазме крови ниже 50 пг/ мл (диагностический критерий). Концентрация тестостерона в плазме крови ниже порога нормы наблюдается у 60% больных. Существующие методы оценки уровня тестостерона не позволяют убедительно свидетельствовать о снижении синтеза этого гормона

При оценке функции других эндокринных желёз в некоторых случаях у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) отмечается относительное снижение концентрации ДГЭАС (уровень гормона не соответствует возрасту), возможно также снижение функции щитовидной железы – уровень ТТГ превышает нормальные показатели у 25% пациенток. По данным УЗИ резкое уменьшение объема яичников (меньше 2 см³), уменьшение числа антравальных фолликулов (до 5 и менее) – подсчет числа антравальных фолликулов является вторым по значимости после уровня АМГ (антиミュллерового гормона) маркером овариального резерва. УЗИ молочных желёз (после

40 лет – маммография) проводится в качестве скрининга перед назначением гормональной терапии. Рентгеновская денситометрия – обязательный метод обследования женщин, не предлагающих использовать ЗГТ эстрогенами, применяется для оценки минеральной плотности костей (МПК) с целью назначения антирезорбтивной терапии, она показана один раз в год на фоне антирезорбтивной терапии.

Цель терапии ПНЯ – улучшение качества жизни, устранение вазомоторных, вегетативных и психоэмоциональных симптомов; коррекция ранних и поздних обменных нарушений, обусловленных дефицитом половых гормонов; предотвращение снижения минеральной плотности костей; изменений липидного спектра крови с целью профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Немедикаментозное лечение предусматривает психоэмоциональную поддержку больных ПНЯ, рекомендации по коррекции образа жизни, по предотвращению осложнений эстрогенного дефицита (повышение физической активности – аэробная физическая нагрузка, прогулки на свежем воздухе, диета, обогащенная кальцием и витамином Д или их дотация, исключение курения и избыточного приема алкоголя).

Основным методом лечения ПНЯ является заместительная гормональная терапия (ЗГД). В отличие от женщин в постменопаузе, у которых МГТ продлевает эстрогенные влияния, не свойственные данному периоду жизни, женщины с ПНЯ с помощью эстрогенов получают истинное замещение утраченной раньше времени функции эндокринной железы, что определяет иные принципы проведения гормональной терапии:

- планируемая длительность ЗГТ – до возраста естественной менопаузы, т. е. до 50–52 лет;
- основа ЗГТ – синтетические эстрогены (аналоги натурального эстрадиола или этинилэстрадиола);

- другие стероидные гормоны – индивидуально рассматриваются вероятные позитивные эффекты прогестагенов;
- стандартный режим терапии – комбинированные монофазные или комбинированные гормональные контрацептивы.

Варианты рекомендуемой терапии:

- эстрадиол в дозе 2 мг внутрь или в эквивалентной дозе трансдермальной формы 1 раз в сутки, постоянно, каждые 2 недели с интервалом в 2 недели, к эстрадиолу добавляют дидрогестерон 10 мг перорально или микронизированный прогестерон 200 мг вагинально;
- препараты для комбинированной циклической ЗГТ – фемостон, климонорм.

При наличии гипотиреоза показаны консультация эндокринолога, назначение левотироксина натрия в дозе 1,6–1,8 мг/кг массы тела. Гипотиреоз не является основанием для отказа от применения ЗГТ.

Благоприятный прогноз при ПНЯ обеспечивается ранним выявлением заболевания и назначением ЗГТ.

Эстрогенная терапия (монотерапия эстрогенами) назначается исключительно женщинам с отсутствующей маткой:

- пероральные препараты (эстрадиол 2 мг/сут.);
- трансдермальные формы (накожный пластырь двух размеров, выделяющий 0,05 или 0,1 мг эстрадиола в сутки (используют один раз в неделю);
- накожный гель с эстрадиолом по 0,5 и 1,0 мг для ежедневного нанесения на кожу живота или ягодиц (выпускают в пакетиках) и гель, содержащий эстрадиол, в дозе 1,5 мг для ежедневного применения, выпускаемый во флаконах.

Преимущества трансдермального пути введения эстрогенов:

- отсутствие первичного печёночного метаболизма;
- снижение риска венозных тромбозов в два раза по сравнению с пероральным приемом эстрогенов;

- высокая биодоступность;
- поддержание равномерной концентрации эстрadiола в крови и организме.

Положительные эффекты ЗГТ:

- улучшение качества жизни (регулирование вазомоторных и психоэмоциональных симптомов, урогенитальных расстройств);
- профилактика остеопороза, снижение риска остеопоретических переломов;
- снижение риска сахарного диабета;
- при своевременном (раннем) назначении ЗГТ оказывает защитное влияние на сердечно-сосудистую систему;
- положительное влияние на когнитивные способности и снижение риска болезни Альцгеймера.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ



Лечение цистита,
пиелонефрита, МКБ

- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- Уменьшает количество повторных обострений
- Повышает эффективность антибактериальной терапии



Лечение мастодинии, ПМС
и диффузных форм мастопатии

- Способствует нормализации гормонального фона
- Устраняет боли в молочных железах
- Улучшает самочувствие в период «критических дней»



Лечение нарушений менструального цикла, ПМС и мастодинии

- Эффективен при нарушениях менструально-го цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лuteиновой фазы
- Применяется при масталгии и ПМС
- Удобен однократным суточным приемом



Негормональное лечение
климактерических расстройств

- Уменьшает проявление симптомов климактерического синдрома
- Положительно влияет на состояние кожи и костной ткани
- Хорошо переносится

Рисунок 19 – Лекарственные растительные препараты
для женского здоровья



Bionorica®

Растительный лекарственный препарат

Климадинон® /Уно

Негормональное лечение
климактерических расстройств

Рег. Уд. Г № 014246/01; ЛС-0091972



- Уменьшает проявление симптомов климактерического синдрома:
приливов, потливости, приступов сердцебиения,
плаксивости, раздражительности, бессонницы
- Положительно влияет на состояние кожи и костной ткани
- Хорошо переносится

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru



РЕКЛАМА

Рисунок 20 – фитопрепарат, применяемый
при климактерическом синдроме

Вазомоторные нарушения

Вазомоторные реакции возникают в том случае, когда температура тела выходит за пределы так называемой зоны комфорта, за верхним порогом которой появляется ощущение интенсивного тепла, и начинается компенсаторное потоотделение, а за нижним – озноб. Чем уже термoneйтальный интервал, тем вероятнее приливы: характерную симптоматику наблюдают, когда он составляет менее $0,4^{\circ}\text{C}$ (а может достигать и до $0^{\circ}\text{C}(!)$). От чего зависит этот показатель? От уровня половых гормонов!

В репродуктивном возрасте достаточно высокая фоновая концентрация эстрогенов и их метаболитов подавляет выработку норадреналина – одного из основных нейромедиаторов, которые отвечают за калибровку механизмов терморегуляции. В дальнейшем уменьшение продукции половых гормонов практически сразу увеличивает его выброс в межсинаптическое пространство нейронов гипоталамуса; кроме того, нарушается активация серотониновых рецепторов. В результате происходит самообман: организм воспринимает нормальную температуру тела как повышенную, для снижения которой необходимо увеличить теплоотдачу – расширить кожные капилляры и усилить потоотделение.

В числе других «виновников» описанных выше вазомоторных реакций – дофамин, γ -масляная кислота, эндорфины и другие вещества, рецепторы к которым также обнаружены в центре терморегуляции в гипоталамусе. Даже небольшого дисбаланса этих нейротрансмиттеров достаточно, чтобы существенно сузить границы зоны комфорта, и тогда даже незначительное повышение температуры тела дает старт приливной волне. Кроме того, эстрогензависимая дегрануляция тучных клеток, расположенных в соединительной ткани кожи вокруг сосудов, сопряжена с выделением гистамина и расширением сосудов. Активация мембранных рецепторов тучных клеток

обуславливает высвобождение специфических медиаторов, которые увеличивают проницаемость кровеносных сосудов.

Синдром вегетативной дистонии (СВД)

Очень широкое клиническое понятие, включающее в себя проявление всех форм вегетативной регуляции.

В климактерии перманентно-пароксизмальные вегетативные нарушения, обусловленные дисфункцией неспецифических систем головного мозга, могут быть представлены помимо лабильности АД и пульса расстройствами дыхания, повышенной потливостью.

Дыхательная дисфункция или гипервентиляционный синдром (ГВС):

– до 50% женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе (в отсутствие каких-либо заболеваний сердца и легких).

Клинические проявления СВД:

- ощущение нехватки воздуха;
- сдавление в области грудной клетки и ощущение «кома»

в горле;

- учащенное дыхание с нарушением ритма;
- неприятные ощущения со стороны сердца;
- женщины плохо переносят духоту и испытывают затруднения при выполнении обычных физических нагрузок.

Наиболее яркими проявлениями климактерического синдрома (КС) являются приливы жара, у 50–85% женщин в перименопаузе можно условно разделить на три примерно равные группы:

- с тяжелыми симптомами;
- с умеренными симптомами;
- со слабо выраженными проявлениями.

Продолжительность субъективных ощущений приливов может быть самой разной: от нескольких минут до одного часа; они могут быть нерегулярными и провоцироваться различными факторами (прием острой пищи, кофе, алкоголя, изменение внешней температуры и т. д.) или возникать несколько раз в течение часа через четкие промежутки времени.

Вазомоторные нарушения являются наиболее ранними симптомами и развиваются параллельно с изменением менструальных циклов и усиливаются после полного прекращения менструаций, нередко вынуждая женщину обратиться за врачебной помощью.

Наиболее выраженная клиническая картина наблюдается в случае хирургической менопаузы вследствие более резкого по сравнению с естественной менопаузой снижения уровня половых гормонов. С другой стороны, при «затяжной» перименопаузе, характеризующейся нестабильным уровнем половых гормонов в течение длительного времени, клиническая картина также может быть тяжелой.

В большинстве случаев приливы исчезают через 1–5 лет вследствие компенсаторных изменений активности центральных нейротрансмиттерных систем, а также снижения числа эстрогеновых рецепторов в гормоночувствительных областях головного мозга, однако примерно у 10% женщин они могут длиться до 7–10 лет и дольше.

Приливы снижают качество жизни, вызывают нарушения сна и трудовой деятельности, что особенно важно для работающих и социально активных женщин:

– по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии происходит резкое снижение кровотока в отдельных областях головного мозга, в том числе в гиппокампе, ответственном за механизмы памяти;

– в связи с этим кратковременные, но частые эпизоды ишемии могут внести свой вклад в дегенеративные процессы в отдельных областях головного мозга (снижение числа нейронов и синапсов), что особенно следует учитывать у женщин с неблагоприятной наследственностью (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера);

– полагают, что быстрое прекращение приливов или даже их полное отсутствие не исключают возможного неблагоприятного влияния эстрогенного дефицита на ЦНС в долговременной перспективе;

– в момент адаптации эстрогензависимых систем к эстрогендефицитному состоянию у части женщин могут возникать нейрональные нарушения, инициирующие каскад событий, ускоряющих процесс старения, в том числе головного мозга и ранние проявления болезни Альцгеймера, если она генетически «запрограммирована». Безусловно, механизмы адаптации наиболее «куязвимы» в случае резкого снижения уровня эстрогенов, поэтому более выраженные нарушения развиваются у женщин с синдромом постовариэктомии.

Эмоционально-аффективные расстройства:

– помимо различных вазомоторных проявлений климактерических расстройств у 15–30% женщин в перименопаузе отмечаются те или иные эмоциональные и психические нарушения:

- различные формы депрессии;
- тревожные и панические расстройства, фобии;
- психопатологические состояния с преобладанием навязчивых мыслей или действий;
- эмоционально-аффективные расстройства, являющиеся ведущими в клинике КС;
- в 2–4 раза чаще отмечается монополярная депрессия (большая депрессия, депрессивный эпизод) в независимости от

культуральных, этнических, социально-экономических и географических различий;

– в большинстве случаев развитие монополярной депрессии связано со стрессорным воздействием одного мощного стимула или череды менее значительных, но длительных неблагоприятных психогенных факторов (реактивная депрессия).

Перименопауза характеризуется множеством неблагоприятных воздействий, которые могут послужить толчком к проявлению такого рода нарушений:

- необратимые утраты (смерть близких);
- синдром «опустевшего гнезда»;
- заботы, связанные с уходом за престарелыми родителями;
- выявление соматических заболеваний и многое другое;
- даже менее значимые события обыденной жизни (семейные и служебные неурядицы, материальные затруднения и т. п.) крайне остро воспринимаются в этот период.

Депрессия

(рисунки 21, 22, 23; таблица 9)

Менопауза может наступить не только вследствие естественной и закономерной нейроэндокринной перестройки в организме женщины, но и в результате гинекологической операции по удалению матки и придатков.

Всех женщин, перенесших гинекологическую операцию, можно разделить на две группы: первую составляют пациентки, которые перенесли операцию экстирпацию матки с яичниками или овариэктомию, во вторую входят женщины после гистерэктомии без удаления яичников или незначительной их резекцией.

Больные первой группы лишаются функции яичников (кастрация), и у них развивается посткастрационный синдром.

У больных второй группы функция яичников сохраняется, поэтому клиническая картина возникающих после операций нарушений принципиально отличается от таковой в первой группе.

Сам факт операции для женщин обеих групп является не только причиной развития определенного патологического состояния, но и представляет собой большой стресс, психологическую травму, особенно в молодом возрасте.

Для многих молодых женщин операция является причиной бесплодия, распада семьи.

Гинекологическая операция имеет для женщины особое значение, так как связана не только с потерей определенного органа, но и с утратой женских функций (менструальной, детородной).

Многие женщины связывают с операцией на половых органах потерю сексуальности, женской привлекательности.

В предоперационном периоде почти все больные испытывают тревожные опасения, связанные с предстоящей операцией и возможными последствиями, особенно, такими как прибавка в весе, преждевременное старение, неполнота.

Тревога и страх перед оперативным вмешательством часто возникают вследствие незнания сущности предстоящего вмешательства и его реальных последствий; случайных и обрывочных сведений, полученных в разговоре с родственниками и знакомыми.

Если естественный климактерий – процесс физиологический, постепенный, при котором адаптационные механизмы могут включаться на всех уровнях, то искусственный климакс – всегда стресс, особенно в молодом возрасте, когда женщина ни физически, ни психологически не подготовлена к наступлению преждевременной менопаузы и бесплодия.

Клинические проявления посткастрационного синдрома связаны с таковыми при климактерическом синдроме.

Буквально в течение первых недель после операции у большинства больных появляются приливы жара, сопровож-

дающиеся выраженной потливостью, сердцебиением, чувством нехватки воздуха.

Тяжесть состояния определяется не только вазомоторными симптомами, но и обменными нарушениями, такими как прибавка в весе, остеопороз.

В раннем послеоперационном периоде с астеническими нарушениями отмечается тревожно-депрессивная симптоматика, нозогенно или психогенно обусловленная; в дальнейшем, особенно при тяжелом течении болезни, депрессия может достигать психологического уровня с суициальными мыслями, пессимистической оценкой будущего, неверием в выздоровление.

При удалении яичников, особенно в молодом возрасте, необходима заместительная гормональная терапия.

Депрессия у женщин проявляется прежде всего в нарушении различных психических функций: в угнетении настроения, замедлении темпа ассоциативных процессов, двигательной заторможенности (внешне это проявляется грустным выражением лица, снижением активности, работоспособности).

При депрессии у женщин пропадает интерес не только к окружающим людям, к работе, но и к мужу и собственным детям.

Женщины не справляются с ведением домашнего хозяйства.

Утрачиваются чувства радости, сопереживаний, удовлетворения.

Снижаются все влечения, включая сексуальное.

Больные не получают удовольствия от еды, интимных отношений, нарушается сон.

Характерны ранние пробуждения в подавленном настроении с ощущением тоски, тревоги.

Исчезает чувство сна, т. е. больные утверждают, что они не спят по ночам («не сомкнула глаз»).

Депрессивные женщины перестают следить за своей внешностью, пользоваться косметикой (такие пациентки выглядят

старше своих лет, так как у них снижается тургор кожи, седеют и выпадают волосы, ногти становятся хрупкими).

Снижается самооценка, больные чувствуют себя несостоятельными, никчемными, ни к чему не способными.

Женщины в депрессии чувствуют себя плохими женами, материами, а исправить ситуацию в силу подавленности всех психологических процессов не могут, поэтому испытывают чувство вины перед близкими.

Для классической депрессии характерны суточные колебания настроения: в утренние часы пациентки чувствуют себя хуже, а к вечеру состояние может улучшиться.

Тяжесть депрессии может быть различной: от легкой до невыносимой тоски и отчаяния.

Признаком тяжелой депрессии является стойкое подавленное настроение с отсутствием критики своего состояния, суицидными мыслями и намерениями, наличием бредовых идей, виновности, выраженным снижением всех влечений.

При тяжелой депрессии лучше назначать эстрогены, так как гестагены усугубляют депрессию или провоцируют начало эндогенной рекуррентной депрессии.

При необходимости – при частых и сильных выраженных приливах (20–40 приливов в сутки) – к антидепрессивной терапии добавляют препараты с вегетостабилизирующим и антипароксизмальным действиями (этоперазин – 8–12 мг/сут., карбомазепин – 200–300 мг/сут., клоназепан и др.).

При частых ночных приливах и нарушениях сна рекомендуются препараты со снотворным действием.

Таблица 9 – Депрессии, связанные с менструальным циклом и репродуктивной функцией у женщин

Период	Психические расстройства
Пубертатный	Циклотимия (чередование субдепрессивных и гипоманиакальных состояний), психопатия аффективного круга
Предменструальный	Предменструальный синдром с симптомами депрессивных расстройств
Послеродовой	Манифестация или повторный приступ эндогенной депрессии, послеродовое психогенное депрессивное или тревожно-депрессивное расстройство
Климактерический	Климактерическая депрессия, психогенная депрессия, инволюционная депрессия (в постменопаузе)
Искусственный климактерий (хирургическая менопауза)	Посткастрационный синдром, постгистерэктомический синдром (состояние после гистерэктомии)

Депрессивная триада:

- снижение настроения (гипотимия); тоска, подавленность, печаль;
- замедление течения мыслей (идеаторная заторможенность) – медленная односложная речь, затруднения в осмысливании происходящего, отсутствие спонтанной речи;
- двигательная заторможенность (скованность, медлительность, нежелание двигаться вплоть до ступора).

Подавление влечений:

- потеря аппетита и утрата вкуса пищи (анорексия);
- снижение либидо (фригидность) и потеря чувства сексуального удовлетворения (аноргазмия);
- снижение инстинкта самосохранения (обесценивание жизни, суицидальные мысли и стремления);

- нарушение сна, уменьшение продолжительности сна, ранние пробуждения, нарушение засыпания (при тревоге), отсутствие чувства сна.

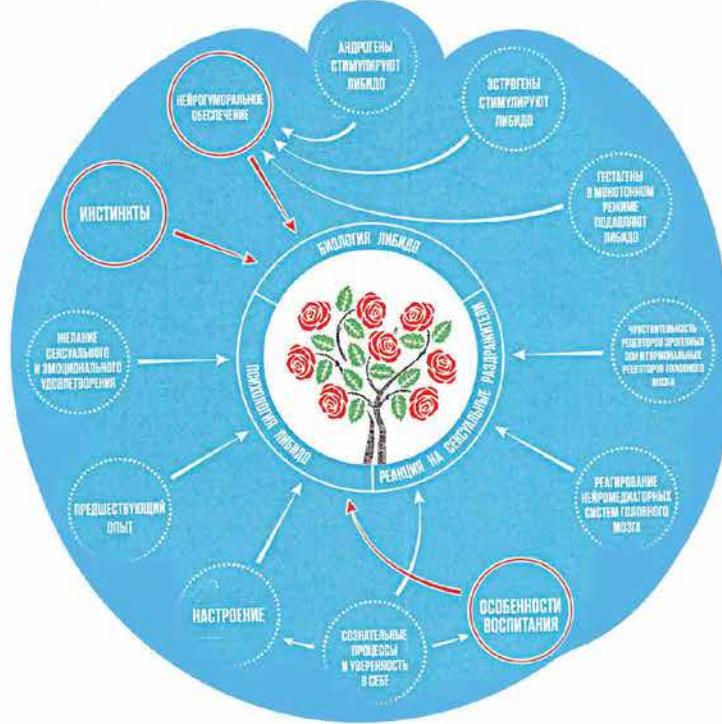


Рисунок 21 – Психологические факторы и либидо

Другие психические симптомы:

- пониженная самооценка, идеи самообвинения, самоуничижения;
- пессимистическая оценка прошлого, настоящего и будущего;
- потеря интереса к жизни, чувства радости и удовольствия;
- избегание контактов с окружающими (одновременно: страдание от одиночества, ненужность и никчемность);

– суточные колебания настроения.

Соматические симптомы:

- потеря веса;
- отсутствие слез;
- сухость кожи, ломкость волос и ногтей;
- запоры;
- тахикардия и повышение АД;
- расширение зрачков (мидриаз).

Варианты депрессивных состояний:

- тоскливая депрессия;
- апатическая депрессия;
- адинастическая депрессия;
- анестетическая депрессия;
- тревожная депрессия;
- ипохондрическая депрессия;
- маскированная (соматизированная) депрессия.

Понятие «депрессия» включает широкий круг психопатологических проявлений: типичные и атипичные аффективные синдромы, маскированные депрессии и смешанные расстройства.

Основа диагностики служит так называемая депрессивная триада:

- нарушения настроения (аффект);
- нарушения мыслительной и двигательной сфер.

Наиболее частыми симптомами депрессии являются сниженный фон настроения, подавленность, угнетенность, низкая самооценка, повышенная самокритичность, нерешительность, мотивационная инертность, снижение всех видов активности как психической, так и физической (таким образом, при депрессии в патологический процесс вовлекаются эмоциональная, интеллектуальная, волевая и соматическая сферы).

Однако основные клинические признаки депрессии (тоска, пессимистический взгляд на жизнь, утрата вкуса к жизни и т. д.)

пациентки могут не осознавать в достаточной мере и не жаловаться на них. Нередко наблюдается так называемая скрытая, или «маскированная», депрессия, с большим трудом поддающаяся диагностике.

Наиболее частая атипичная форма депрессии – тревожная депрессия:

- подавленность;
- преобладание проявления тревоги, сопровождающейся, как правило, значительными соматовегетативными расстройствами;
- в одних случаях превалирует внутреннее напряжение без конкретных причин, неопределенное беспокойство, иногда ощущаемое физически как внутренняя дрожь или трепет (генерализованная тревога);
- у других пациенток преобладают опасения воображаемого или гипертроированного в их сознании реально угрожаемого несчастья, неуверенность в завтрашнем дне, боязнь непредвиденных событий («тревога вперед») или, наоборот, тревожные сомнения в правильности уже совершенных поступков и самоупреки («тревога назад»); для таких женщин характерны нерешительность и неуверенность в себе, в связи с чем необходимость принятия решения в простейших жизненных ситуациях превращается в мучительный процесс («помешательство сомнений»).

Невозможность сосредоточиться, снижение конкретизации внимания и ухудшение краткосрочной памяти отрицательно сказываются на способности к обучению женщин, занятых интеллектуальным трудом.

Нередко «масками» депрессии служат нарушения сна, например, выделяют так называемый агрипнический вариант маскированной депрессии, характеризующийся прерывистым сном с неприятными сновидениями, ранним пробуждением

с затрудненным, требующим волевого усилия мучительным подъемом.

Помимо высокой частоты депрессивных расстройств наблюдается повышение уровня реактивности тревоги, сочетающейся с соматическими проявлениями, не связанными с патологией внутренних органов: ощущение общего дискомфорта, физической слабости, тяжести в области сердца, многообразные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта и др.

В таких случаях у врача может сложиться впечатление о наличии у пациентки соматического заболевания. В связи с этим следует придерживаться правила: даже если депрессивная симптоматика не выявляется, то при наличии хронического болевого синдрома всегда необходимо использовать антидепрессанты. Безусловно, признание возможности соматизации депрессивных симптомов не должно приводить к гипердиагностике депрессий и игнорированию реального соматического заболевания и необходимости его исключения.

Таким образом, депрессия в пременопаузе может сопровождаться «полярными» симптомами – подавленностью или, наоборот, возбуждением, бессонницей или сонливостью, повышением или снижением аппетита, прибавкой или уменьшением массы тела, но всегда нарушением когнитивной функции.

При наличии у пациентки множественных психовегетативных жалоб и нарушений настроения необходимо достаточное количество времени, чтобы оценить их качество и выраженность, а также время появления, что представляется крайне важным при подборе адекватной гормональной и негормональной терапии.

При наличии жалоб на хронические боли в отсутствие соматических заболеваний, нарушения сна и аппетита, хронической усталости, раздражительности, снижения концентрации

внимания и несмотря на отсутствие депрессивных жалоб, как таковых, также следует подумать о возможной депрессии.

Указания на депрессивные эпизоды в прошлом, психические заболевания у родственников, наличие хронической психотравмирующей ситуации или перенесенный острый эмоциональный стресс должны насторожить врача в отношении депрессии, вероятность развития которой в критический момент гормональной перестройки повышается.

К психогенным неблагоприятным воздействиям относятся все психосоциальные факторы, характерные для периода переменопаузы:

– вегетативные проявления во время криза, как правило, носят полисистемный характер: затруднение дыхания, «нехватка воздуха», сердцебиение, «замирание» и боли в области сердца, неприятные ощущения в эпигастральной области, головокружение, потливость, озноб, онемение конечностей и многие другие в подавляющем большинстве случаев заканчиваются полиурией;

– однако наиболее мучительными являются аффективные проявления в момент криза: от ощущения дискомфорта до паники, страха совершить неконтролируемый поступок или даже страха смерти;

– панические расстройства могут сопровождаться «агорафобией» (от греч. «agora» – площадь, «phobia» – страх) – навязчивым страхом открытых пространств, перехода улиц, самостоятельного пользования общественным транспортом и другими ситуациями, затрудняющими возможность вернуться в безопасное место, формируется обычно после повторных панических атак в общественных местах и в тяжелых случаях приводит к ограничительному поведению и социальной дезориентации.

ТРЕВОГА ИЛИ ДЕПРЕССИЯ? ПРОВЕРЬ СЕБЯ!

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОЖНОСТИ И ДЕПРЕССИИ ЭИГМОНДА-СНЕЙТА

ЧАСТЬ I. ОЦЕНИВАЕМ УРОВЕНЬ ДЕПРЕССИИ

То, что приносило мне большое удовольствие, сейчас вызывает такое же чувство

- 0 — определённо это так
- 1 — наверное, это так
- 2 — лишь в очень малой степени это так
- 3 — это совсем не так



Я способна рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

- 0 — определённо это так
- 1 — наверное, это так
- 2 — лишь в очень малой степени это так
- 3 — это совсем не так



Я чувствую себя бодрой

- 3 — совсем не чувствую
- 2 — очень редко
- 1 — иногда
- 0 — практически всё время



Мне кажется, что я стала всё делать очень медленно

- 3 — практически всё время
- 2 — часто
- 1 — иногда
- 0 — совсем нет



Я не слежу за своей внешностью

- 3 — определённо это так
- 2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- 1 — может быть, я стала меньше уделять этому внимания
- 0 — слежу за собой так же, как и раньше



Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

- 3 — точно так, как и обычно
- 2 — да, но не в той степени, как раньше
- 1 — значительно меньше, чем раньше
- 0 — совсем не считаю



Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы

- 0 — часто
- 1 — иногда
- 2 — редко
- 3 — очень редко



ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ

Рисунок 22 – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии

Для возникновения разнообразных климактерических расстройств, неадекватных поведенческих реакций, нарушения адаптации к новому состоянию организма в условиях эстрогенного дефицита, психотравмирующим или ситуационным воздействиям определенное значение имеют тип личности, особенности характера женщины наряду с функциональным состоянием ЦНС, регу-

лирующей деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной систем и сдвиги ряда других физиологических и эндокринных параметров (гормоны щитовидной железы, стероидные гормоны, катехоламины) в ответ на стрессорные воздействия.

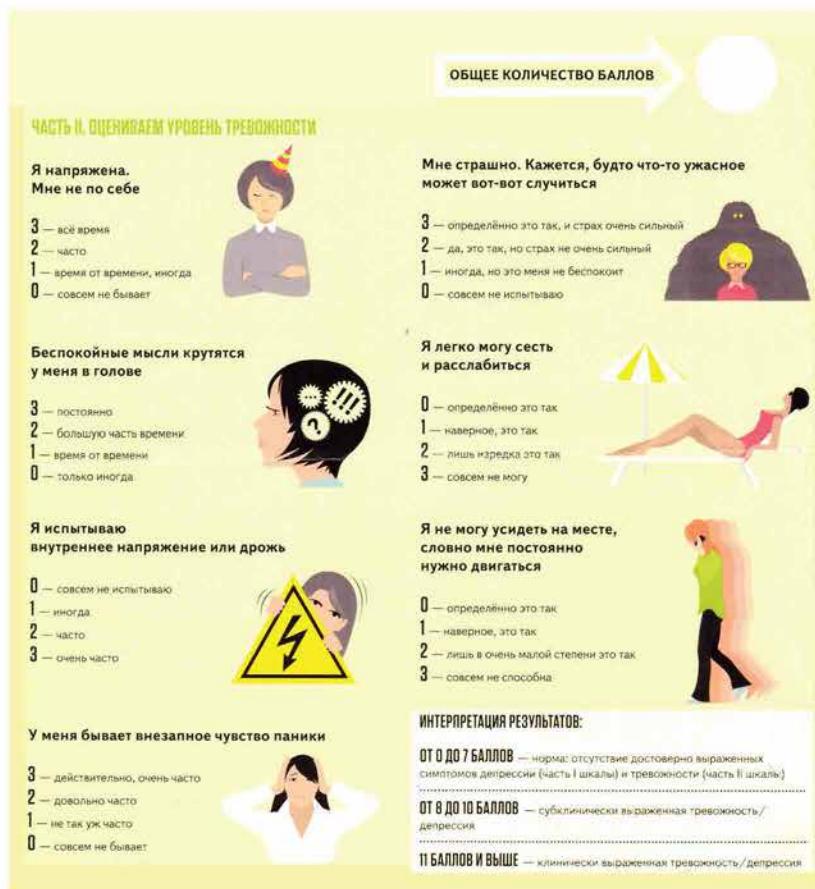


Рисунок 23 – Оценка уровня тревожности

Особенности функционального состояния и тем более органические изменения определенных структур лимбико-ретикулярного комплекса (ЛРК) могут играть важную роль в развитии психовегетативных и аффективных нарушений в климактерии. Эти пациентки более чувствительны к гормональным изменениям и влиянию неблагоприятных (стрессорных) факторов.

Кардиометаболический риск у женщин в пери- и постменопаузах

В настоящее время сердечно-сосудистая заболеваемость остается ведущей причиной смертности в мире. Почти половина всех смертей в РФ происходит из-за болезней сердечно-сосудистой системы. Статистика неумолима: смертность от ИБС в России троекратно превышает аналогичные показатели в США и в 9 раз выше, чем в Японии. От заболеваний сердца и сосудов женщины умирают чаще, чем мужчины, хотя и в более пожилом возрасте. На фоне дефицита половых стероидов в менопаузе резко возрастают кардиальные риски: ИБС и инфаркт миокарда выходят на первое место в структуре общей заболеваемости. Любопытно, что в последние годы женщины старших возрастных групп стали чаще, чем прежде, погибать вследствие инфарктов миокарда. Каковы причины этого весьма неблагоприятного тренда (социальные, экологические, эпигенетические), с точностью установить нелегко, однако снизить риск вполне реально. Большую роль в прогрессировании болезней сердца и сосудов у женщин в климактерическом периоде играет дефицит эстрогенов. Эти гормоны оказывают прямое протективное влияние на сосуды.

Эстрогены непосредственно регулируют вазодилатацию как эндотелий зависимую, так и эндотелий независимую:

- от гормонов зависят пролиферация гладкомышечных клеток сосудистых стенок и нормальное функционирование эндотелия;
- дополнительно они подавляют синтез провоспалительных цитокинов;
- благодаря всем этим эффектам женские половые стероиды подавляют патологическую перестройку сосудов и защищают женщин от атеросклероза.

Выраженное сосудорасширяющее действие эстрогенов обусловлено активацией синтеза оксида азота (NO) и подавлением активности вазоконстриктивных веществ (эндотелина-І, эндотелина-ІІ, катехоламинов). Клетки эндотелия под влиянием эстрогенов активно производят NO, и это позволяет им подавлять агрегацию тромбоцитов и процессы свободнорадикального окисления, а значит, успешно противостоять тромбообразованию и воспалению. При длительном приеме эстрогенов у женщин в менопаузе активизируется продукция макрофагами матриксных металлопротеиназ. Эти ферменты разрушают атеросклеротические бляшки и становятся мощным препятствием на пути атеротромбоза.

В женской популяции сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также являются главной причиной смертности, но факторы риска кардиоваскулярной патологии у мужчин и женщин существенно различаются. Половые отличия в формировании сердечно-сосудистых проблем, разная ответная реакция женского и мужского организма на однотипные лечебные воздействия побуждают к развитию гендерно-ориентированной кардиологической практики.

Гендерные отличия касаются практически всех основных факторов риска ССЗ. Так, если риск ишемической болезни сердца (ИБС) имеет очевидную корреляцию с пониженными или повышенными уровнями липопротеидов высокой и низкой плотности

(ЛПВП, ЛПНП) у обоих полов, то концентрация триглицеридов прямо связана с кардиоваскулярным риском только у женщин. Дислипидемия не относится к числу главных факторов женского кардиоваскулярного риска, уступая первенство артериальной гипертензии (АГ) и сахарному диабету (СД).

Метаболический синдром (МС) включает группу сердечно-сосудистых факторов риска и метаболических нарушений – повышение артериального давления (АД), центральное ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и резистентность к инсулину.

После менопаузы у женщин отмечается тенденция к появлению разных симптомов МС, в первую очередь – прибавка массы тела. При этом повышается количество не подкожного, а висцерального жира и развивается висцеральное ожирение с клиническим проявлением в виде увеличения окружности талии (ОТ). Этот фенотип ассоциирован с инсулинорезистентностью, накоплением атерогенных липидов, гипертензией, нарушенной толерантностью к глюкозе и ведет к развитию СД2 и увеличению сердечно-сосудистого риска именно у женщин, уровня систолического и диастолического АД (САД, ДАД) имеют сильную положительную корреляцию с ССЗ, при этом у существенной части женщин в постменопаузе регистрируется повышенный уровень АД, с трудом поддающийся контролю. Частота АГ увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, однако и здесь прослеживаются четкие половые различия: у женщин АГ, особенно систолическая, развивается очень быстрыми темпами и зависит от наличия или отсутствия менструаций.

Увеличение индекса массы тела (ИМТ) коррелирует с повышением АД, особенно САД, чаще у женщин, чем у мужчин. Этот факт имеет большое клиническое значение, поскольку САД считается важным предвестником осложнений со стороны

сердечно-сосудистой системы (ССС). Неблагоприятные эффекты, связанные с увеличением САД, отмечаются уже при самом незначительном сдвиге этого показателя на 2 мм рт. ст.

Ключевую роль в развитии кардиометаболических нарушений в постменопаузе может играть ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС):

- конечные продукты этой системы проявляют высокую биологическую активность;
- их избыточная секреция сопровождается многочисленными патофизиологическими эффектами;
- ангиотензин (АТ) II повышает АД и стимулирует продукцию альдостерона, избыток которого по праву считают одним из наиболее вредоносных факторов, действующих на ССС.

Альдостерон активизирует минералкортикоидные рецепторы (МР) в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке натрия и потере калия. Но рецепторы минералкортикоидов присутствуют не только в дистальных отделах почечных канальцев, но и в сердце, головном мозге, слюнных железах и кишечнике. Поэтому избыток альдостерона способен оказывать неблагоприятные эффекты на ССС в дополнение к его действию на водно-солевой обмен.

Плазменный альдостерон увеличивает концентрацию тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эндотелина и норадреналина (норэпинефрана), что приводит к запуску повторных порочных циклов с дальнейшим увеличением уровня альдостерона в плазме крови. Избыток альдостерона нарушает состояние сосудистой стенки посредством эндотелиальной дисфункции, воспаления, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов. Избыток альдостерона приводит к гипертрофии миокарда, увеличению содержания кальция в миокарде, гипокалиемии и желудочковой аритмии, нарушению функции почек, а также к дисфункции вегетативной и централь-

ной нервной системы. Традиционно говоря о протективной роли овариальных гормонов в отношении сердечно-сосудистых рисков, мы имеем в виду эстрогены:

- это не случайно;
- эстрогены благоприятно действуют на сосудистую стенку, ускоряя вазодилатацию;
- эстрогены стимулируют рост эндотелия;
- эстрогены защищают сосуды от развития атеросклероза, улучшая липидный обмен.

Помимо эстрогенов другие стероидные гормоны также способны оказывать влияние на метаболизм и ССС. Не только и не столько абсолютное снижение или повышение их секреции, сколько нарушение баланса между различными стероидами ведет к увеличению кардиометаболического риска.

У молодой женщины антиподом эстрадиола в отношении РААС является прогестерон, который связывается с минералкортикоидными рецепторами (МР) и нивелирует тканевые последствия избыточной активации РААС и альдостероновых рецепторов:

- снижение уровня прогестерона и возникший гормональный дисбаланс увеличивают снижение минералкортикоидных влияний (именно поэтому первые подъемы АД у женщин фиксируются задолго до наступления менопаузы, еще при сохранении ритма менструаций, но при постепенной утрате овуляторной функции яичников; тот же механизм потери прогестерона вовлечен в формирование висцерального ожирения у женщин).

Возникший в связи с постепенным снижением эстрогенов относительный избыток андрогенов ведет к перераспределению жировой ткани с акцентом на висцеральный жир:

- это влечет за собой множественные метаболические последствия, определяющие риск развития метаболического синдрома (МС);

- в настоящее время именно этот относительный избыток андрогенов рассматривается как главный фактор развития МС;
- высокий нормальный уровень общего тестостерона связан с 3-кратным повышением риска МС;
- одновременно относительная гиперандрогения с абсолютной гипопрогестеронемией вносят свой вклад в развитие МС;
- отсутствие антиминералкортикоидного влияния прогестерона позволяет альдостерону активизировать РААС, в том числе ее компонента, расположенного в жировой ткани.

Наилучший способ нормализации гормональных взаимоотношений, лежащий в основе кардиометаболического риска, – это назначение гормональной терапии.

Уникальным на сегодняшний день прогестином, обладающим выгодным для ССС фармакологическим эффектом, является дроспиренон (的独特的 progестин IV поколения, производный 17 α -спиролактона). Дроспиренон обладает существенным потенциалом для улучшения эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию гипертензии и атеросклероза и их последствий, включая инфаркт миокарда и инсульт, для снижения прогрессирующей почечной дисфункции, уменьшения частоты внезапной смерти от сердечных причин и предотвращения ремоделирования ЛЖ и развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Также он имеет благоприятное воздействие на профиль липидов в сыворотке в результате его антиандрогенной активности. Эти свойства дроспиренона (эстрадиола в отличие от других комбинаций прогестагенов/эстрогенов) могут оказывать кардиозащитное воздействие у женщин в постменопаузе. Прогестин дроспиренон, ингибитор альдостероновых влияний, способен предотвращать развитие и последствия ССЗ у женщин в пре- и постменопаузе.

Уникальные свойства дроспиренона, представляющие совокупность антиандрогенного и антиминералкортикоидного эффек-

тов, хорошо дополняют действие микронизированного 17 β -эстрадиола на эндотелий сосудов и предотвращают эстрогензависимую активацию РААС и накопление висцерального жира.

Искоренение человеческого страха – чрезвычайно сложная психологическая задача. Это чувство имеет глубокие корни, которые тянутся к инстинктам. Тем не менее, многие страхи на поверку оказываются нерациональными. Это касается и современной гормонофобии, которой страдают и пациентки, и нередко врачи. И только доказательная медицина – это тот самый фонарь, который своим светом разгоняет мрак заблуждений и неправданных опасений.

И сегодня доказано, что гормональная терапия – это наиболее эффективное средство борьбы с проявлениями перименопаузы и сохранением качества жизни в постменопаузе.

Именно поэтому современным врачам пора уже освободиться от гормонофобии и, вооружившись новейшими данными, помогать своим пациенткам сохранять здоровье, красоту, активность и ясный разум.

«Жизнь после 40 только начинается....». Женщина в любом возрасте может оставаться привлекательной, здоровой и деятельной. И если климактерические симптомы не дают ей так себя ощущать, тут без гормональной терапии просто не обойтись. Эта терапия позволяет на годы отодвинуть начало «возрастных» болезней, и поэтому менопаузальную гормональную терапию (МГТ) можно по праву считать «молодильными яблоками» XXI века. Однако это «яблоки» с секретом – они оказывают своё действие только при определенных условиях, и надо знать, какой сорт, когда и как принимать.

Ожирение и хирургическая менопауза

(рисунок 24; таблица 10)

Индекс массы тела (ИМТ):

- основным признаком ожирения является накопление жировой ткани в организме у женщин более 20–25% от массы тела;
- для диагностики ожирения и определения его тяжести применяется индекс массы тела;
 - ИМТ является не только диагностическим критерием ожирения, но и показателем относительного развития сопутствующих ожирению заболеваний;
 - ИМТ – это соотношение массы тела (в килограммах) и роста (в метрах в квадрате);
 - перед измерением массы тела и роста пациентка должна разуться;
 - ИМТ в пределах 18,5–24,9 соответствует нормальной массе тела (при таких показателях ИМТ наблюдается наименьшая заболеваемость и смертность).

Таблица 10 – Классификация степени избытка массы тела (ВОЗ)

ИМТ, кг/м ²	Классификация	Популяционная оценка
< 18,5	Низкая масса тела	Худые
18,5-24,9	Нормальная масса тела	Здоровые, «нормальные»
25-29,9	I степень повышения массы	Повышенный вес
30-39,9	II степень повышения массы	Тучность
≥ 40	III степень повышения массы	Болезненная тучность

ИМТ не является достоверным для:

- детей с незакончившимся периодом роста;
- лиц старше 60 лет;
- спортсменов и лиц с очень развитой мускулатурой;
- беременных женщин.

Женщины чаще страдают ожирением, чем мужчины.

Резко выраженное ожирение у женщин встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин.

К факторам, влияющим на развитие ожирения у женщин, относятся колебания уровня половых гормонов, связанные с такими событиями в жизни женщины, как беременность, кормление грудью, аборт, наступление менопаузы.

Развитие ожирения после менопаузы связывают с различными причинами (снижение концентрации лептина, относительная гиперанддрогения, замедление обмена веществ, снижение активности липопротеинлипазы).

Менопауза сопровождается не только выраженным увеличением массы тела, но и перераспределением жировой ткани, приводящим к формированию наиболее неблагоприятного для здоровья висцерального ожирения.

Висцеральное ожирение оказывает выраженное негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины как в детородном периоде, так и в постменопаузе, увеличивая риск развития рака эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез.

Осложнениями висцерального ожирения являются так называемые ассоциированные заболевания: метаболический синдром, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), которые в 3–8 раз чаще отмечаются у женщин с избыточным весом.

К факторам, способствующим развитию данных заболеваний при висцеральном ожирении, относят формирование атерогенного фенотипа, нарушение в системе гемостаза, в частности повышения уровня ингибитора активатора плазминогена, а также гиперинсулинемия, повышение продукции ренина, ангиотензина, альдостерона, активация симпатической нервной системы.

Ожирение сопровождается не только прогрессированием атеросклероза, но и непосредственным поражением сердечно-

сосудистой системы с развитием гипертрофии миокарда, дилатационной кардиомиопатии, аритмии, сердечной недостаточности и нередко внезапной смерти.

У женщин с ожирением менопауза приводит к значительному отягощению течения заболевания и быстрому прогрессированию осложнений, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от этих заболеваний еще в несколько раз.

Наступление менопаузы обостряет и психологические нарушения, имеющиеся при ожирении, в частности тревожно-депрессивные расстройства, сексуальные проблемы, снижает и без того низкую самооценку.

Единственным положительным следствием ожирения у женщин в постменопаузе является меньшая предрасположенность к развитию остеопороза, обусловленная повышенной периферической конверсией андрогенов в эстрогены (с тем же механизмом связывают вероятность более позднего наступления менопаузы у женщин с ожирением, однако это предположение не получило достоверного подтверждения).

Основными показаниями к назначению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с ожирением являются облегчение проявления климактерического синдрома, психологических проблем, профилактика урогенитальных расстройств, в совокупности с другими мерами профилактики развития атеросклероза и ССЗ. При назначении ЗГТ женщинам с ожирением необходимо учитывать индекс массы тела (ИМТ).

ЗГТ назначают параллельно с мероприятиями, направленными на снижение массы тела.

Перед проведением ЗГТ необходимо обследование с оценкой возможного возникновения осложнений, связанных с назначением терапии.

Ожирение часто сопровождается развитием:

- сахарного диабета 2 типа;
- артериальной гипертензии;
- ишемической болезни сердца;
- синдрома апноэ во сне;
- репродуктивной дисфункции;
- некоторых онкологических заболеваний;
- желчекаменной болезни;
- деформирующего остеоартроза;
- артритов;
- хронической венозной недостаточности нижних конечностей;
- желудочно-пищеводного рефлюкса.

Вероятность развития этих заболеваний возрастает по мере увеличения массы тела и при избыточном отложении жира в абдоминально-висцеральной области.

Обследование больной с ожирением наряду с определением антропометрических показателей включает:

- измерение артериального давления;
- ЭКГ-исследование;
- рентгенографию черепа;
- определение уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак или на фоне стандартного глюкозотолерантного теста (0-120 мин);
 - определения ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Э₂, Т, ТТГ, св. – Т₄ (по показаниям);
 - определения ЛПНП и ЛПВП (при гиперхолестеринемии или семейной предрасположенности к ИБС, СД 2 типа, артериальной гипертензии).

На риск развитие сопутствующих заболеваний и эффективность лечения ожирения влияют:

- семейная предрасположенность к ожирению;
- предрасположенность к развитию заболеваний, сопутствующих ожирению;

- длительность ожирения;
- характеристика прибавки массы тела;
- динамика массы тела с 18-летнего возраста;
- минимальная и максимальная масса тела после 18 лет;
- предшествующие попытки снижения массы тела;
- динамика массы тела в течение предшествующего года;
- уровень физической активности;
- особенности пищевого поведения;
- социальное положение;
- стрессы, депрессии;
- вредные привычки;
- лекарственная терапия (транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, кортикостероиды, гестагены и т. д.).

Прибавку массы тела могут усиливать психогенные нарушения:

- первая булемия;
- депрессия;
- повторяющиеся эпизоды резкого переедания;
- синдром ночной еды;
- сезонные аффективные расстройства.

Соотношение окружности талии к окружности бедер:

- риск развития сопутствующих ожирению заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме:
 - наиболее неблагоприятным является абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска;
 - для определения характера распределения жира в организме используется показатель соотношения окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ);
 - ожирение считается абдоминальным, если у женщины величина ОТ/ОБ>0,85;

- абдоминальное ожирение является самостоятельным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии;
- окружность талии измеряется в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по среднеподмышечной линии (не по максимальному размеру и не на уровне пупка);
- окружность бедер – в самой широкой их области на уровне большого вертела.

Увеличение окружности талии – признак повышенного риска развития осложнений даже при нормальных значениях ИМТ.



Рисунок 24 – Коэффициент соотношения талии и бедер

Менопаузальный метаболический синдром (MMC) (рисунки 25, 26)

Существуют гормональные и клинические особенности постменопаузы, которые предопределяют течение MMC:

- низкий уровень эстрadiола (менее 80 пкмоль/л);

- высокое содержание ФСГ (индекс лутеинизирующего гормона – ЛГ/ФСГ менее единицы);
- величина соотношения эстрадиол/эстрон менее единицы;
- низкий уровень глобулина, связывающего половые стероиды;
- крайне низкий уровень прямого маркера старения яичников – ингибина (особенно типа Б);
- изменение телосложения на перемену гормонального фона;
- у 60% женщин – быстрая прибавка массы тела (в первые 3 года постменопаузы на 2–3 кг, а через 8 лет – на 5,5 кг);
- нарушение циркадного ритма артериального давления (АД) (отмечается тенденция к чрезмерному снижению вочные часы);
- появление дислипидемии;
- развитие инсулинорезистентности;
- низкая толерантность к глюкозе;
- всё это приводит к формированию и усугублению МС, что в свою очередь увеличивает риск развития гиперпластических процессов в эндометрии, яичниках (гипертекоз) и молочных железах.

Согласно Российским рекомендациям по лечению пациентов с метаболическим синдромом (2009), главными целями следует считать:

- борьбу с ожирением;
- достижение метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

ЗГТ у женщин с МС имеет свои особенности: перед назначением ЗГТ необходимо корректное обследование пациентки, по сути, совпадающие с необходимым минимумом обследований, которые должны ежегодно выполняться у всех женщин старше 35 лет независимо от того, решается вопрос о назначении ЗГТ

или нет (маммография, мазок по Папаниколау, УЗИ органов малого таза).

Важен выбор низкодозированных и метаболически инертных препаратов, чтобы не усугублять инсулинерезистентность. Предпочтение следует отдавать гестагенному компоненту с низкой андрогенной и антиандрогенной активностью.

Важным является увеличение массы тела на фоне ЗГТ, происходит постепенный переход к абдоминальному типу распределения жира, отсутствие влияния ЗГТ на уровень АД.

ЗГТ – это лечение не для снижения массы тела и лечения МС. Существует несколько подходов к лечению МС как немедикаментозный (модификация образа жизни, рациональное питание, физические упражнения, запрещение алкоголя и курения), так и медикаментозный (гиполипидемические средства – статины, коррекция углеводного обмена – метформин), антигипертензивные средства, а также препараты, позволяющие уменьшить ИМТ. Все эти подходы влияют на разные звенья патогенеза МС и еще одним подходом является ЗГТ.

Врачи и пациенты должны иметь правильное понимание того, что ЗГТ – это терапия, благодаря которой повышаются шансы в борьбе с заболеванием, которое имеет много масок и много названий – «эпидемия XXI века», «смертельный квартет» – метаболическим синдромом.

Механизмы формирования ММС:

- роль гормональных нарушений в постменопаузе;
- усиление активности симпатической нервной системы (адаптационный стресс), приводящее к формированию висцерального ожирения, ИР и, как следствие, – гиперинсулинемии, дислипидемии, АГ;
- способствующие факторы: возраст, высококалорийная пища, гиподинамия, генетическая предрасположенность, изменение уровня гормонов, инсулинерезистентность;

Усиление активности альдостерона и относительная гиперандрогения - характерное состояние для постменопаузы, что может приводить к метаболическому синдрому и росту кардиометаболических рисков

Самостоятельный фактор
Метаболического синдрома

Самостоятельный фактор
Метаболического синдрома

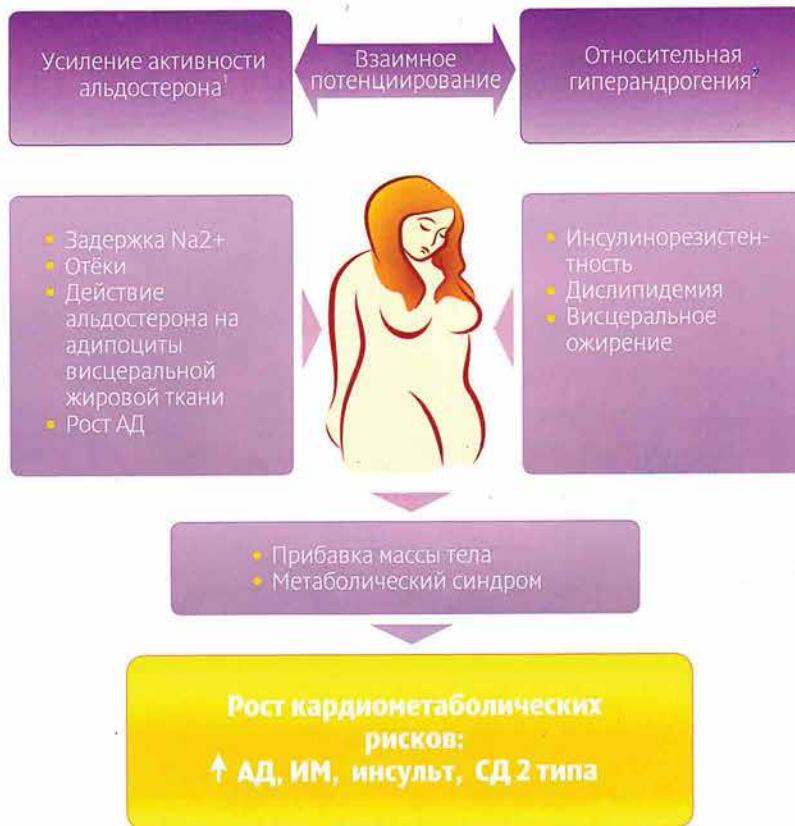


Рисунок 25 – Менопаузальный метаболический синдром и кардиметаболические риски

АД – артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда;
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

- ИР можно считать ключевым фактором и определять как патофизиологическое состояние, когда инсулина недостаточно для поддержания нормогликемии в результате резистентности периферических тканей (в основном скелетных мышц);
 - как следствие повышается секреция инсулина В-клетками поджелудочной железы;
 - взаимосвязь висцерального ожирения и ИР доказана;
 - висцеральная жировая ткань в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой;
 - висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину;
 - эти особенности определяют чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов, низкую – к антилипополитическому действию инсулина, обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение;
 - повышенная липолитическая активность в висцеральной жировой ткани приводит к тому, что в портальную систему поступает большое количество свободных жирных кислот (СЖК);
 - инфильтрация печени жирами приводит к нарушению ее функций, в частности, метаболизма самого инсулина, что сопровождается развитием системы гиперинсулинемии;
 - поступление в печень повышенных концентраций СЖК стимулирует синтез и высвобождение богатых триглицеридами липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП);
 - увеличение содержания в крови СЖК способствует резистентности к инсулину скелетной мускулатуры из-за конкуренции между глюкозой и СЖК в цикле глюкоза – жирные кисло-

ты, т. е. тормозит поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии;

– СЖК является также субстратом для синтеза триглицеридов, что приводит к развитию гипертриглицеридемии;

– СЖК сначала оказывает стимулирующее, а затем липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы;

– избыток СЖК стимулирует глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы печенью;

– из-за периферической резистентности к инсулину понижается активность липопротеинлипазы скелетных мышц и жировой ткани;

– липопротеинлипаза отвечает за нормальный метаболизм ЛПОНП, богатых триглицеридами;

– уровни триглицеридов повышаются в результате усиленного образования их в печени в сочетании с уменьшением периферического метаболизма, при этом уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) уменьшаются вследствие понижения активности метаболизма ЛПОНП;

– в результате перечисленных изменений формируется «липидная» триада (увеличение концентрации триглицеридов, ЛПОНП и снижение содержания ЛПВП), способствующая формированию атеросклероза и артериальной гипертензии.

Диагностика ММС не представляет сложности, поскольку прибавка массы тела с распределением жировой ткани по висцеральному типу проявляется в перименопаузальном и раннем постменопаузальном возрасте на фоне дефицита эстрогенов, часто сопровождается известными симптомами климактерического синдрома (КС). Клиническое развитие висцерального ожирения проявляется увеличением окружности талии более 80 см и соотношением окружности талии/окружности бедер ($ОТ/ОБ>0,8$). Наличие висцерального ожирения и 2-х дополнительных критерий, к которым относится ИР, повышение уровня

триглицеридов, снижение содержание холестеринов ЛПВП и АГ являются основанием для диагностирования ММС. У большинства женщин системные изменения в организме, связанные с угасанием функции яичников, проявляются многообразной гаммой психоэмоциональных симптомов, что приводит к стрессу и повышенному потреблению пищи. Именно симптомы КС побуждают женщину обратиться к акушеру-гинекологу.

Положения по ЗГТ, которым следует придерживаться врачам при назначении ГТ климактерических нарушений:

- гормональная терапия должна быть частью общей стратегии, включающей рекомендации, касающиеся здорового образа жизни;
- она должна подбираться индивидуально в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики определенных заболеваний с учетом анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий самой женщины;
- ЗГТ назначается по четким показаниям, прежде всего для купирования менопаузальных симптомов; для этих целей в настоящее время не существует никакой эффективной альтернативы; потребность в продолжении лечения и наличие показаний для ЗГТ должны пересматриваться регулярно, особенно при ее длительном применении;
- доказанные положительные эффекты ЗГТ: симптомы КС, урогенитальные расстройства, остеопороз, ССЗ; женщины в ранней постменопаузе могут начинать прием ЗГТ без опасения увеличения риска со стороны сердечно – сосудистой системы;
- женщины, принимающие ЗГТ, должны быть предупреждены, что риск развития рака молочной железы не увеличивается в течение 7 лет приема ЗГТ, т. е. рак зависит больше от других факторов риска; существует четкая взаимосвязь между МС и раком органов репродуктивной системы (индекс массы тела >30 повышает риск развития рака молочной железы в 2 раза).

По статистике, в развитых странах каждая пятая женщина (а некоторые эксперты сообщают, что даже каждая третья) страдает избыточной массой тела. Ожирение и связанная с ним инсулинерезистентность – серьезные препятствия на пути реализации репродуктивных планов, мешающие благополучно зачать, выносить и родить здорового ребенка. Сегодня достоверно известно, что эти состояния ассоциированы с большим риском перинатальной гибели, макросомии и врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и гестационного сахарного диабета.

Пациентки с высоким индексом массы тела нуждаются в максимальном внимании со стороны акушера-гинеколога, который должен уметь правильно оценить степень имеющихся метаболических нарушений. Ошибки при трактовке лабораторных показателей, незнание патогенетических механизмов и неадекватная тактика ведения могут стать причиной пагубных последствий, как для самой женщины, так и для ее будущего ребенка.

Что обязан сделать врач женской консультации, если пациентка с индексом массы тела (ИМТ) более $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ сообщила, что планирует беременность? Направить ее к эндокринологу, порекомендовать придерживаться строгой диеты и повысить физическую активность. Правоприменительная практика свидетельствует, что неназначение фармакотерапии при наличии показаний (в том числе с учетом отягощенного анамнеза) суды рассматривают как дефект медицинской помощи и выносят постановление о возмещении вреда, причиненного жизни и здоровью пациентки.

Напомним, что все решения в отношении тактики ведения принимает лечащий врач акушер-гинеколог, и вряд ли он может полностью полагаться на помощь консультанта.

Проблема «лишнего веса» приняла масштаб мировой катастрофы, затронувшей не только развитые, но и развивающиеся

страны. Согласно информационному бюллетеню ВОЗ, в 2014 году 1,9 млрд. взрослых людей имели избыточную массу тела, а 600 млн. из них страдали ожирением. Эксперты подтверждают, что это состояние распространено во всех возрастных и социально-экономических группах.

Нужно понимать, что ожирение может приводить к самым серьезным медицинским последствиям, выступая предиктором таких осложнений, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт и сахарный диабет 2-го типа. Избыток жировой ткани, которую сегодня по праву считают еще одним эндокринным органом, влияет на функционирование репродуктивной системы, провоцируя нарушения менструального цикла, подавляя овуляцию и вызывая нерегулярность менструаций. Кроме того, даже после успешного зачатия и сама женщина, и плод находятся под угрозой – на фоне обменных нарушений риск осложнений беременности и родов очень велик.

Большое количество жира инициирует повышенную продукцию провоспалительных цитокинов и цитокиноподобных протеинов – адипонектина, фактора некроза опухоли – α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), резистина, С-реактивного белка, которые выступают антагонистами инсулина, провоцируя формирование инсулинерезистентности. Выраженная метаболическая активность характерна в основном для висцеральной жировой ткани, что позволяет считать абдоминальное ожирение ведущим признаком метаболического синдрома.

Уже при рутинном осмотре акушер-гинеколог может заподозрить наличие инсулинерезистентности, для этого достаточно измерить окружность талии пациентки, рассчитать индекс массы тела, внимательно рассмотреть кожные складки на предмет гиперпигментации и шелушения (негроидного акантоза), оценить характер питания и физическую активность. Для подтверждения диагноза назначают дополнительные лабораторные исследования

(глюкозы, гликированного гемоглобина, АЛТ, АСТ, γ -глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинина и липидного спектра, проведение орального глюкозотолерантного теста).

Основной диагностический критерий метаболического синдрома – центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- повышение уровня триглицеридов 1,7 ммоль/л и более (или прием препаратов для лечения данного нарушения);
- снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3 ммоль/л;
- систолическое АД более 140 мм рт.ст. или диастолическое АД более 90 мм рт.ст. (или факт лечения артериальной гипертензии);
- нарушение уровня гликемии натощак: концентрация глюкозы в плазме крови натощак более 6,1 ммоль/л и менее 7 ммоль/л при условии, что при оральном глюкозотолерантном teste (ОГTT) через 2 ч она составляет менее 7,8 ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе: концентрация глюкозы в плазме крови при ОГTT через 2 ч более 7,8 и менее 11,1 ммоль/л при условии, что натощак она составляет менее 7 ммоль/л;
- комбинированное нарушение уровня гликемии натощак и толерантности к глюкозе: повышенная концентрация глюкозы в плазме крови натощак (более 6,1 и менее 7 ммоль/л) и при ОГTT (через 2 ч более 7,8 и менее 11,1 ммоль/л).

Для постановки диагноза метаболический синдром необходимо наличие основного критерия и двух дополнительных.

Высокая частота осложнений беременности у тучных женщин требует от врача вдумчивого подхода. На первом этапе акушер-гинеколог совместно с женщиной составляет план работы. Обязательна консультация терапевта и эндокринолога. Лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений в первую очередь основано на модификации образа жизни и включает диетотерапию, разработку плана физической нагрузки, «поведенческую терапию» (отказ от вредных привычек, обучение методам борьбы со стрессом, аутотренинг). Для психологической поддержки полезно обучение в «Школе для больных ожирением».

Дисциплинирующим фактором может стать ведение «пищевого дневника», в котором пациентка должна отмечать, что, когда и почему она съела. Последний момент не так бесполезен, как может показаться на первый взгляд: совместный с врачом анализ записей дает в некоторых случаях обнаружить «ритуалы» и провоцирующие факторы дополнительного (избыточного) приема пищи. Это могут быть запахи из булочной по дороге на работу, «заедание» негативных эмоций, просмотр телевизора.

Большинство из таких ситуаций трудно отследить самостоятельно, при этом их обнаружение может помочь скорректировать поведенческие реакции: изменить маршрут передвижения, вместо чипсов ставить у дивана тарелку с яблоками; универсальных рецептов нет.

Основные принципы рационального питания:

- снижение калорийности рациона на 20% (дефицит 500–1000 ккал/сут.);
 - физиологическое соотношение пищевых ингредиентов: 50–60% углеводов, не более 30% жиров (при гипертриглицеридемии – не более 15%), 15–20% белков;
 - прием пищи 3–5 раз в сутки небольшими порциями;

– распределение суточного калоража: завтрак – 25–30%, обед – 35–40%, ужин – 20%, второй завтрак и полдник 5–10%; последний прием пищи до 20.00 (не позднее 2 ч до сна).

Ограничение потребления рафинированного сахара, соли и пищи с высоким содержанием углеводов – важный момент в программе снижения веса. Так, например, средиземноморская диета предполагает включение в рацион большого количества зелени, овощей, клетчатки, рыбы, оливкового масла и орехов, ограничение насыщенных жиров, трансжиров и холестерина.

Необходимо объяснить пациентке важность постепенного снижения веса – на 2–4 кг за месяц, что позволит добиться более стойкого эффекта. Уменьшение массы тела всего на 10% от исходной нередко нормализует гормональный фон и восстанавливает менструальный цикл, овуляцию у части женщин.

При неэффективности изменения образа жизни в течение 6–12 мес. возможно назначение фармакологических препаратов. Орлистат – препарат, одобренный американским Управлением по контролю качества продуктов и медикаментов (Food and drug administration, FDA) – обладает периферическим действием, ингибируя желудочно-кишечные липазы. В целом медикаментозная терапия ожирения и избыточного веса регламентирована в руководстве Эндокринологического общества США (Endocrine society, 2015).

В соответствии с данным руководством «поведенческая терапия» с целью уменьшения потребления пищи и увеличения физической активности – обязательное условие проводимого лечения. Фармакотерапии подлежат пациенты с ИМТ более 30 или $27 \text{ кг}/\text{м}^2$ при наличии хотя бы одного из следующих осложнений: артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа, синдрома обструктивного апноэ сна. При ИМТ более 40 или $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ при наличии сопутствующих заболеваний рекомендуется применение бariatрической хирургии.

ЕСТЬ, ЧТОБЫ ЖИТЬ, А НЕ ЖИТЬ, ЧТОБЫ ЕСТЬ

АЛГОРИТМ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

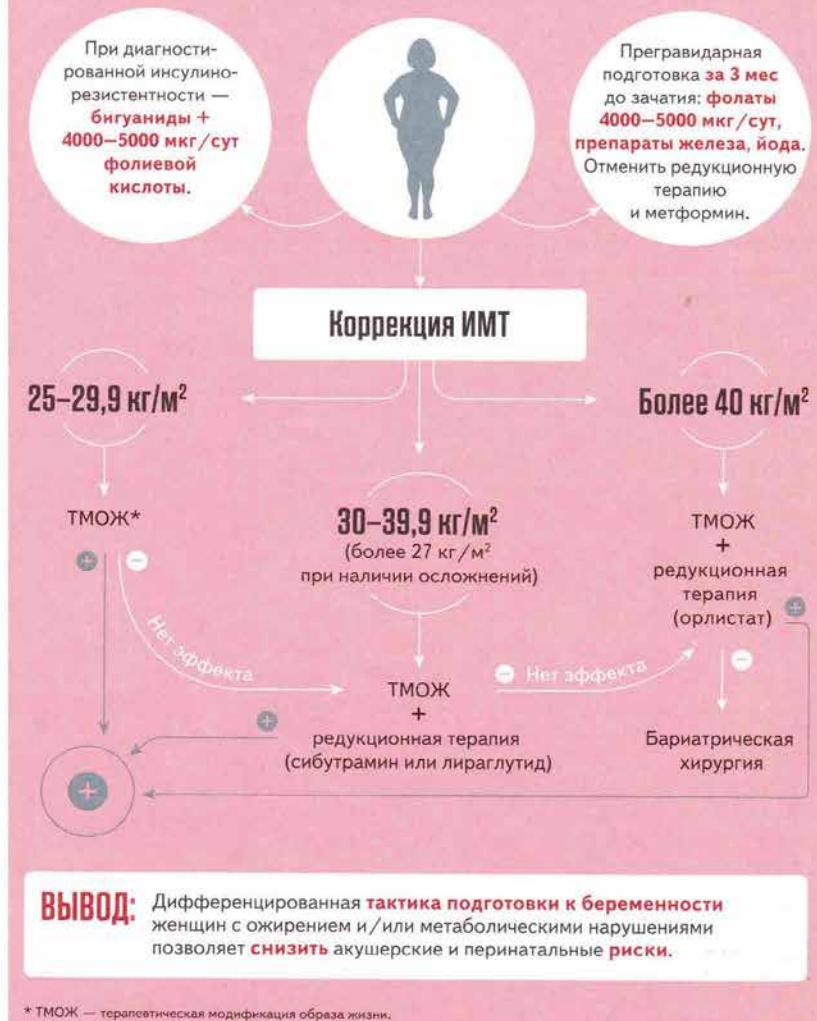


Рисунок 26 – Коррекция ИМТ

В России также зарегистрирован сибутрамин – препарат центрального действия, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, который уменьшает аппетит и количество потребляемой пищи, увеличивает термогенез.

В 2014 году FDA одобрил новый препарат для снижения веса – лираглутид, который представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-127. Это физиологический регулятор аппетита и потребления пищи, который связывается и активирует рецепторы глюкагоноподобного пептида-1 в нескольких отделах головного мозга, контролирующих аппетит (в том числе в гипоталамусе). Лираглутид стимулирует секрецию инсулина, улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы.

При наличии инсулинерезистентности применяют препарат из группы бигуанидов – метформин. Способствуя нормализации чувствительности тканей к инсулину, он опосредованно влияет и на снижение массы тела.

Женщинам с ожирением, особенно получающим терапию метформином, важна достаточная дотация фолиевой кислоты на прегравидарном этапе. Согласно рекомендациям Международной федерации акушеров и гинекологов (International federation of gynecology and obstetrics, FIGO), эти пациентки отнесены к группе высокого риска по развитию дефектов нервной трубки и им необходимы высокие дозировки фолатов (4000–5000 мкг/сут.) на протяжение 1 мес. до зачатия. Российские эксперты, в том числе члены Международной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), рекомендуют проводить прегравидарную подготовку за 3 мес. до предполагаемой беременности.

Женщины с ожирением и метаболическими нарушениями входят в группу высокого риска, поэтому при их ведении так важен комплексный подход, включающий коррекцию массы тела, метаболических нарушений и своевременную (начиная

с прегравидарной подготовки) дотацию микроэлементов в адекватных дозах с учетом того, что лечить манифестные формы элементного дефицита будет поздно.

Гормональное старение кожи

Большой интерес представляет изучение кожи с точки зрения возрастных изменений. Современная косметология открывает большие возможности в направлении омоложения внешности и проведении превентивных мер на разных возрастных этапах.

Знания о гормонозависимых изменениях женской кожи и влиянии заместительной гормональной терапии (ЗГТ) помогают комплексно решать эстетические проблемы, связанные как с «внешним», так и с «внутренним» старением.

Кожа разделяется на три абсолютно не похожих слоя – эпидермис, дерму и гиподерму (подкожножировую клетчатку).

Эпидермис – типичный многослойный ороговевающий и постоянно обновляющийся эпителий:

- выполняя главным образом барьерную функцию, эпидермис препятствует потере влаги и защищает от повреждающего действия внешних факторов;
- основные клетки – кератиноциты – повторяют в миниатюре путь каждого живущего на земле организма;
- они рождаются, проходят определенный путь развития и умирают;
- зародившись и оторвавшись от базальной мембранны, они медленно, в течение 3–4 недель, продвигаются к поверхности кожи, превращаются в мертвые клетки – корнеоциты (роговые чешуйки);
- в стареющей коже снижение митотической активности клеток базального слоя сопровождается замедлением процессов

обновления, что приводит к утолщению рогового слоя и появлению патологических элементов на коже.

Эпидермальный барьер – надежная преграда, через которую многие вещества не могут проникнуть в дерму:

- самая первая преграда барьера образована липидами кожного сала, следующая – роговыми чешуйками, фильтрующая система представлена многослойными липидными пластами;
- трансэпидермальная диффузия идет по липидной прослойке, поскольку сами роговые чешуйки непроницаемы;
- благодаря церамидам, основной структурной единице многослойного липидного слоя, роговой слой не только защищает от проникновения посторонних веществ извне, но и препятствует обезвоживанию;
- кожа начинает обезвоживаться именно с эпидермиса (происходит это из-за того, что эпидермис лишен кровеносных сосудов, которые могли бы пополнить запасы влаги);
- основную часть жидкости эпидермис получает из дермы (нарушение целостности эпидермального барьера приводит к повреждению и дегидратации кожи вследствие нарушения водного баланса).

Клетки Лангерганса (семейство макрофагов), располагаясь на базальной мемbrane, а своими отростками пронизывая все слои эпидермиса и дермы, осуществляют иммунный контроль, а также контроль за делением клеток:

- функциональная активность «стражей кожной иммунной системы» с возрастом теряется, снижается надзор за канцерогенезом, вследствие чего при фотостарении образуются атипичные опухоли; кроме клеток Лангерганса в базальном слое присутствуют другие отросчатые клетки – меланоциты, синтезирующие пигмент – меланин;
- меланин играет ведущую роль в защите кожи от повреждающего действия УФ-излучения;

- несмотря на уменьшение общего количества меланина с возрастом (на 6–8% каждые 10 лет), абсолютная плотность распределения меланоцитов на открытых участках в 2 раза выше, чем на закрытых;
- нарушение транспортировки меланосом к кератиноцитам приводит к крапчатой пигментации – маркеру фотостарения.

Наиболее загадочные клетки эпидермиса – это осязательные клетки Меркеля, отвечающие за тактильную чувствительность и выделение гормонов и гормонально подобных веществ (эндорфинов, эйкефалинов), стимулирующих клетки иммунной системы, влияющие на тонус сосудов, обмен кальция (больше всего клеток Меркеля на ладонях, ступнях, в эрогенных зонах).

Дерма играет роль каркаса, который обеспечивает механические свойства кожи – ее упругость, прочность и растяжимость:

- дерма состоит из межклеточного матрикса, который объединяет основное вещество и нескольких типов волокон (расположенных в нем), а также клеточных элементов, сосудов, нервных волокон, придатков кожи: потовых и сальных желез, волос и мышц, их поднимающих;
- в дерме различают сосочковый и сетчатый слои, отличающиеся друг от друга плотностью клеточных элементов и волокнистых структур;
- сетчатый слой занимает почти весь объем дермы и играет роль опорного каркаса, который не позволяет провисать коже;
- волокна дермы представлены двумя типами протеинов: коллагеном (97,5%) и эластином (2,5%);
- основная масса кожи представлена коллагеном, пучки которого расположены параллельно поверхности кожи, а эластиновые волокна – перпендикулярно к дермато-эпидермальному соединению.

Биохимическую основу коллагеновых волокон составляет коллаген, сложный белок, относящийся к классу склеропротеидов:

- в настоящее время выделено более 20 генетически различных типов коллагена;
- для разных тканей характерен определенный тип коллагена;
- в дермальном слое большую часть составляют коллагены I, III, IV типов;
- коллаген содержит 75% от сухой массы дермы, при этом содержание коллагена I типа – 60–80%, а III типа – приблизительно 15–20% от всего объема коллагена;
- коллаген I типа находится в более глубоких слоях дермы;
- коллаген III типа – в основном в верхнем слое;
- коллаген IV типа – вокруг базальной мембранны дермо-эпидермального соединения, сосудов и придатков кожи.

Коллагеновые волокна в дерме имеют вид пучков, расположенных в различных направлениях: в сосочковом слое пучков мало, они тонкие, в основном вертикальные, а в сетчатом – пучки, коллагены толстые и располагаются в различных направлениях:

- коллаген противодействует растяжению кожи, способствует ее упругости; искусственно изолированный коллаген обладает резистентностью к растяжению;
- коллагеновые волокна при растяжении ориентируются в направлении внешнего воздействия («феномен провисания»), резко возрастает сопротивление растяжению, а соотношение коллагена меняется в сторону коллагена III типа за счет уменьшение коллагена I типа.
- несмотря на сокращение количества коллагеновых волокон, их сеть становится более плотной и беспорядочной, что клинически выражается в потере растяжимости.

Эластические волокна состоят из эластина и гликопротеидов:

- эластин, наряду с коллагеновыми волокнами, придает коже упругость и эластичность;

– тонкие волокна эластина, переплетаясь между собой, образуют разветвленную сеть, которая позволяет растягиваться и сжиматься структуре кожи;

– эластические волокна сохраняют целостность при 100% удлинении и обеспечивают принятие исходной формы коллагеновыми волокнами, обусловливая эластические свойства кожи;

– эластические волокна могут растягиваться и скручиваться почти вдвое;

– процесс созревания эластических волокон достаточно медленный, но он может быть ускорен воздействием УФ-излучения, однако избыточное УФ-облучение может привести к эластозу – одному из фотоповреждений кожи;

– к 70-летнему возрасту в большинстве эластических волокнах отмечаются дегенеративные изменения, при этом в сетчатом слое дермы образуются характерные кисты и лакуны, а в пределах сосочкового слоя дермы формируется сеть тонких эластических волокон.

Основное межклеточное вещество представляет собой аморфную субстанцию, пропитанную тканевой жидкостью и состоящую из различных макромолекулярных комплексов – муко-полисахаридов, преимущественно гликозаминогликанов (ГАГ):

– наиболее важные ГАГ – гиалуроновая кислота, гепарансульфат, хондротин-4-сульфат, дерматансульфат. Эти комплексы, составляя примерно 20% сухого остатка дермы, обеспечивают гелеобразное состояние основного вещества и способствуют уменьшению внутреннего трения при деформации кожи;

– ГАГ (особенно гиалуроновая кислота) отвечают за гидратацию кожи и определяют вязко эластические свойства кожи;

– способность ГАГ притягивать и удерживать воду создает во внеклеточном матриксе «давление набухания» (тургор), противодействующее сжатию (в то время как коллагеновые фибрillы, напротив, противодействуют растягивающим силам).

В коже существует динамическое равновесие между испарением воды и поступлением ее из кровеносных сосудов:

- нормальный водный баланс очень важен для внешнего вида;
- чаще всего кожа страдает от дегидратации, что приводит к снижению упругости и к морщинистости (большинство косметических средств ориентированы на увлажнение кожи).

Клеточные элементы в дермальном слое представлены в основном фибробластами, в меньшей степени гистиоцитами, тканевыми базофилами и лимфоцитами:

- фибробlastы – это клетки с высокой функциональной активностью, основной задачей которых являются синтез и разрушение межклеточного вещества;
- фибробlastы провоцируют ГАГ, проколлаген, эластин, различные ферменты;
- процесс катаболизма коллагена и гиалуроновой кислоты также осуществляется с их участием;
- по мере старения фибробlastы приобретают веретенообразную форму (фиброциты), а их пролиферативная и синтезирующая активность снижается, но одновременно повышаются синтез коллагеназ, эластаз, гиалуронидаз.

Возрастные изменения кожи связаны с истончением эпидермиса и дермы, качественным и количественным снижением содержания функциональных структур. Поэтому основные dermatологические омолаживающие методики направлены на активизацию процессов регенерации дермальных фибробластов, улучшение состояния микроциркуляции и гидратации, гармоничное взаимодействие структурных компонентов.

Кожа как эндокринозависимый орган:

- гормоны, прежде всего половые (эстрогены, андрогены), влияют на митотическую активность эпидермиса и дермы, состояние сальных желез и волосяных фолликулов;

- в детстве материнские андрогены вызывают стероидные акне, а у подростков возрастающий уровень адреналиновых андрогенов может быть причиной пубертатных акне;
- при определенной генетической предрасположенности стимулирующий эффект андрогенов на сальные железы является кофактором развития акне у взрослых;
- в меньшей степени гестагены также могут стимулировать активность сальных желез, клинически проявляющуюся вспышками во время беременности, предменструальными угрями и поздними акне в перименопаузе;
- в климактерии и постменопаузе возникают и начинают прогрессировать симптомы старения кожи (гормонозависимое старение кожи у женщин можно замедлить).

Причины старения кожи:

- с самого рождения на протяжении всей жизни кожа претерпевает многочисленные изменения, в том числе и процесс старения;
- старение кожи происходит постепенно, в несколько этапов, и каждый из них имеет свои причины, которые подробно изучены.

Многообразные возрастные изменения кожи:

- постепенное истончение всех слоев кожи;
- атрофия;
- сухость;
- потеря эластичности и упругости;
- дряблость;
- появление морщин и диффузной пигментации;
- появление свисающих складок из-за потери и смешения подкожного жира;
- изменение со стороны придатков кожи (выпадение и поседение волос на голове, рост волос на лице, укорочение, истончение ресниц и бровей), слоистость ногтей и др.

Причины старения кожи:

- экзогенные причины (климатические, биологические, химические и физические);
- среди последних особое значение имеют ультрафиолетовое излучение (УФ) и связанное с ним «фотостарение», которое по ряду клинических, гистологических проявлений отличается от естественного старения кожи;
- естественное старение зависит от реализации генетически заложенной программы старения, гибели клеток, изменения гормонального и иммунного статуса, наличия хронических заболеваний, а также образа жизни, особенностей питания, психоэмоциональных стрессов («кожа, как зеркало, что происходит и накопилось у нас внутри» Памелла Смит).

Первые визуальные признаки естественного старения (хроностарение):

- обвисание кожи, связанное с ослаблением тонуса;
- появление статических поверхностных морщин в возрасте 35–40 лет;
- в этом же возрасте происходит нарастание сухости кожи и повышенной чувствительности;
- кожа становится меньше, легко травмируется;
- атрофическая кожа клинически может выглядеть как «папирусная» бумага;
- однако эти клинические признаки эндогенного, генетически запрограммированного старения четко отличаются от фотостарения (разница в состоянии кожи на открытых и закрытых участках тела).

Фотостарение:

- желтоватый оттенок кожи;
- более глубокие морщины;
- утолщение и огрубение кожи в виде шероховатости, шелушения;

- появление актинического кератоза и неравномерной пигментации;
- пациенты со светлой кожей I и II фототипа более подвержены фотостарению по сравнению с теми, кто имеет более темную кожу.

Гистологические изменения кожи при старении:

- начальное проявление – изменение толщины кожи во всех трех слоях (эпидермисе, дерме и гиподерме);
 - уменьшение в размерах придатков кожи (сальные и потовые железы, волосяные фолликулы) и просвета сосудов (что приводит к уменьшению гидролипидной клетки, которая ответственна за проницаемость и удержание влаги кожи, к утончению волос, их замедленному росту);
 - из-за плохого кровоснабжения кожа становится более бледной;
 - атипичные митозы, возникающие в базальном слое эпидермиса, могут приводить к риску возникновения рака кожи;
 - в дерме происходят определенные количественные и качественные изменения фибробластов, фибрillлярных белков, глюкозаминогликанов, отвечающих за гидратацию, упругость и эластичность кожи.

Влияние эстрогенов на возрастные изменения кожи:

- в динамике возрастные изменения кожи – прогрессивное увеличение растяжимости (на 1,1% в год), вязкости (на 1,3% в год), потеря эластичности (на 1,5% в год);
 - снижение тонуса кожи – углубление морщин и складок;
 - компьютерные измерения кожной деформации и эластичности (у стареющих женщин);
 - эстрогены уменьшают сухость кожи и морщины в результате коррекции «внутреннего» старения, обусловленного дефицитом половых гормонов в климактерии;

- эффективность барьера удержания кожи является результатом отшелушивающего действия в зоне сальных желез грубым мылом или другими очищающими моющими средствами;
- нередко пациенты жалуются на изменения кожи, связанные с успешно используемыми моющими средствами, а в последнее время они отмечают оттягивание кожи и сухость после умывания;
- это типичная жалоба, связанная со снижением увлажнения кожи в период менопаузы; очень важно в этот период реже принимать ванны, использовать более мягкие с увлажняющим компонентом средства для умывания, очищающие лосьоны с альфа-гидроксикислотами, которые утолшают эпидермис и препятствуют потере влаги;
- продукты с α - и β -гидроксикислотами уменьшают гиперкератоз и способствуют заживлению трещин.

Эстрогены и морщины:

- курение ускоряет процессы старения кожи, при этом относительный риск возникновения морщин у длительно курящих женщин в три раза выше, чем у некурящих;
- никотин и другие компоненты табака не только приводят к неблагоприятному соотношению активных и неактивных фракций эстрогенов (эстрадиол/эстрон), но и снижают капиллярный кровоток в коже (хроническая гипоксемия), это вторично приводит к снижению синтеза гиалуроновой кислоты и усилинию выраженности морщин (поэтому необходимо информировать курящих женщин о более раннем наступлении менопаузы и преждевременном старении кожи, в этом случае ЗГТ не окажет должного эффекта).

У женщин с ожирением в фибробластах жировой ткани (но не в адипоцитах) под влиянием ароматазы происходят интенсивные превращения андростендиона в эстрон, который является своеобразной защитой костей скелета от развития остео-

пороза и способствует плавной биологической трансформации организма. С другой стороны, повышенный синтез эстрона может явиться фактором риска развития гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах.

Таким образом, для постменопаузы характерны следующие гормональные критерии:

- низкий уровень эстрадиола (<80 пмоль/л);
- высокое содержание ФСГ;
- индекс ЛГ/ФСГ менее единицы;
- величина соотношения эстрадиол/эстрон менее единицы;
- возможна относительная гиперанддрогения;
- низкий уровень ГСПС;
- крайне низкий уровень ингибина, особенно типа Б.

В настоящее время принято выделять большие группы органов-мишеней для половых гормонов:

- репродуктивные мишени:
- половые органы;
- гипоталамус и гипофиз;
- молочные железы.
- нерепродуктивные мишени:
- мозг;
- сердечно-сосудистая система;
- костно-мышечная система;
- уретра и мочевой пузырь;
- кожа и волосы;
- толстый кишечник;
- печень.

Таким образом, в течение 25–30 лет репродуктивного периода организм женщины функционирует в условиях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые в свою очередь, оказывая геномный и неге-

номный эффекты на различные органы и ткани, участвуют в обменных процессах.

При возрастном «выключении» функции яичников у 60–80% женщин в перименопаузе или в постменопаузе могут иметь место различные клинические проявления эстрогендефицитного состояния, называемые климактерическими расстройствами. По характеру проявления и времени их развития эти расстройства делятся на ранние (в период менопаузального перехода и перименопаузы), средневременные (после 2–3 лет постменопаузы) и поздние обменные нарушения (спустя 5 и более лет постменопаузы).

I группа – ранние симптомы:

- вазомоторные – приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные – раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

II группа – средневременные:

- урогенитальные – сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи;
- кожа и ее придатки – кожи, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос;
- сексуальная дисфункция – снижение интереса к сексу, нарушение либидо и др.

III группа – поздние обменные нарушения:

- сердечно-сосудистые заболевания;
- постменопаузальный остеопороз;
- остеоартриты;
- болезнь Альцгеймера.

В климактерическом периоде, даже при его физиологическом течении, постепенно появляются симптомы, большинство

которых характеризуются старением эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной систем и нарушением обмена веществ, ритма сна, быстрой утомляемостью, эмоциональной лабильностью, ухудшением памяти, изменением артериального давления, кардиопатией, увеличением массы тела, изменением костной структуры. Все эти симптомы появляются постепенно, выражены умеренно и обусловлены возрастными изменениями функций различных органов и систем. Они чаще связаны с переутомлением, стрессовыми ситуациями, влиянием внешних факторов (переохлаждение, перегревание, резкая перемена климата и др.)

Под влиянием неблагоприятных внешних воздействий, заболеваний, интоксикаций, психических и физических травм физиологический климактерий может быстро перейти в патологический. Следует отметить, что этот возрастной период характеризуется климактерическими расстройствами, проявлением различных заболеваний, часто имеющих «стертые» атипичные формы и поэтому трудно поддающихся верификации. Клиническое их течение также нередко сходно с патологическим, а иногда и с физическим течением климактерического периода.

В связи с этим очень важно четко дифференцировать симптомы физиологического старения (физиологический климактерий) от признаков патологического климактерия и заболеваний, возникающих в климактерическом периоде. Для этого необходимо иметь четкое представление о механизме физиологического старения организма, на фоне которого происходит изменение в репродуктивной системы, а также знать особенности их клинического проявления.

Общеизвестна тесная функциональная взаимосвязь репродуктивной системы практически со всеми органами и системами. Однако наибольшее значение в этой взаимосвязи имеют нервная, сердечно-сосудистая и эндокринная системы. Гормоны репродуктивной системы играют важную роль в общей системе

гомеостаза. Функциональная взаимосвязь между различными эндокринными железами также определяет нормальный или измененный гормональный гомеостаз в этом периоде.

Таким образом, физиологическое старение является закономерным биологическим детерминированным процессом. В отличие от него преждевременное старение – это отклонение от естественного течения процесса, связанное с различными факторами: гиподинамия, длительно и часто повторяющиеся нервно-эмоциональные переживания (стрессы), нерациональное питание, хронические заболевания, вредные привычки, отягощенная наследственность (короткая продолжительность жизни родителей).

Основные хронические факторы, оказывающие влияние на качество жизни людей старшего возраста: кардиоваскулярные расстройства, гипертензия, стрессы, диабет, онкологические заболевания, хронические заболевания легких, изменения, связанные с костно-мышечной системой (артрит, остеопороз, уменьшение мышечной массы), нервно-психические расстройства (деменция, депрессия).

Урогенитальная атрофия

(рисунки 27, 28, 29, 30; таблицы 11, 12)

Урогенитальная атрофия – симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта, мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна.

Клинически урогенитальная атрофия характеризуется вагинальными и мочеполовыми (расстройство мочеиспускания) симптомами. Они обусловлены дефицитом эстрогенов, характеризуются физиологическими и анатомическими изменениями.

Вульва:

- снижение подкожно-жировой клетчатки больших половых губ;
- уменьшение и потеря дефиниции между большими и малыми половыми губами;
- укорочение крайней плоти (препутия) и избыточное обнажение клитора;
- повышенная чувствительность к химическим и физическим раздражителям, механическим повреждениям и инфекциям;
- потеря волос на лобке.

Влагалище:

- сухость и недостаточное увлажнение;
- снижение кровотока;
- диспареуния (болезненность при половом акте);
- зуд;
- ощущение жжения;
- болезненные ощущения (вульводиния);
- потеря эластичности;
- истончение слизистой оболочки и нарушение кератинизации;
- дефекты слизистой оболочки, включающие петехии, микротрешины, изъязвление и воспаление;
- укорочение, фиброз, облитерация сводов влагалища и (или) сужение входа во влагалище;
- сглаживание сводов, уменьшение складчатости;
- чувствительность к механическим повреждениям;
- замедление заживления механических повреждений и постоперационных ран;
- нарушение индекса зрелости вагинального эпителия: уменьшение в процентном отношении количества поверхностных клеток и увеличение парабазальных клеток;
- снижение содержания гликогена в эпителиальных клетках влагалища;
- повышение рН влагалища $> 5,0$;

- лейкоррея и/или патологические с неприятным запахом выделения;
- инфильтрация подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками.

Мочевой пузырь и уретра:

- увеличение содержания остаточной мочи в мочевом пузыре после мочеиспускания;
- снижение способности мочевого пузыря удерживать мочу;
- снижение максимального уретрального давления во время мочеиспускания;
- снижение порога чувствительности мочевого пузыря к растяжению (первое чувство ургентности);
- снижение давления закрытия уретры;
- снижение перфузии в периуретральном венозном сплетении;
- уменьшение функционального и максимального объема мочевого пузыря;
- нарушение индекса созревания уретрального эпителия: снижение процента поверхностных клеток и увеличение процента парабазальных клеток;
- симптомы дизурии, ноктурии и ургентности;
- недержание мочи;
- рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей;
- нарушение синтеза коллагена в периуретральной соединительной ткани.

Вагинальные симптомы:

- зуд;
- жжение во влагалище;
- рецидивирующие выделения из половых путей;
- контактные кровянистые выделения;
- опущение передней и/или задней стенок влагалища.

Мочевой пузырь и уретра:

- поллакиурия (частые мочеиспускания – более 8 раз в сутки);

- ноктурия (любое пробуждение ночью для мочеиспускания без преобладания ночного диуреза над дневным);
 - никтурия (преобладание ночного диуреза над дневным);
 - недержание мочи (любая непроизвольная утечка мочи);
 - цисталгия (частые болезненные мочеиспускания при отсутствии объективных признаков поражения мочевого пузыря);
 - стрессовое недержание мочи (при напряжении) – непроизвольная утечка мочи при чихании, кашле, смехе, поднятии тяжести или физической нагрузке;
 - ургентное произвольное мочеиспускание – непроизвольная утечка мочи, возникающая сразу после внезапного резкого позыва к мочеиспусканию.

Специальные методы исследования:

- индекс вагинального здоровья от 1 до 4;
- pH влагалищного содержимого >5 ;
- кольпоскопия – истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной слабой окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистом слое;
- микробиоценоз влагалища – преобладание условно-патогенной преимущественно микрофлоры, снижение количества лактобактерий;
- ПЦР-диагностика микробиоценоза влагалища;
- комплексное микробиологическое исследование (культуральная диагностика и микроскопия мазков вагинального отделяемого, окрашенного по Грамму);
 - состояние вагинального эпителия;
 - наличие лейкоцитарной реакции;
- дневник мочеиспускания (частота дневного и ночного мочеиспусканий, потеря мочи при напряжении и/или при неотложных позывах на мочеиспускание).

Таблица 11 – Индекс вагинального здоровья

Индекс вагинального здоровья	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителий	Влажность
1 балл – высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла – выраженная атрофия	Слабая	Скудный, поверхностный, желтый	5,6–6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла – умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1–5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла – незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный, белый	4,7–5,0	Не рыхлый, тонкий	Умеренная
5 баллов – норма	Отличная	Достаточный, белый	< 4,0	Нормальный	Нормальная
1 балл – незначительные расстройства, не оказывающие влияния на повседневную жизнь					
2 балла – дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь					
3 балла – выраженные рецидивирующие расстройства, влияющие на повседневную жизнь					
4 балла – выраженные расстройства, влияющие на повседневную жизнь изо дня в день					
5 баллов – крайне выраженные расстройства, постоянно влияющие на повседневную жизнь					

Таблица 12 – Нормальные показатели концентрации гормонов в плазме крови женщин репродуктивного возраста

Гормон	Показатели	
	ранняя фолликулярная фаза	лютеиновая фаза
Пролактин, мМЕ/л	120–500	–
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л	1,4–16,1	0,1–16,1
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л	3,1–19,7	10,4–23,1
Эстрadiол, пмоль/л	228–400	280–940
Прогестерон, нмоль/л	0,32–4,8	8–89
Тестостерон, пмоль/л	1,5–2,5	–
Дегидроэпиандостерона сульфат (ДГЭАС), нмоль/л	1,3–6,0	–
Кортизол, нмоль/л	200–400	–
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	0,4–4,0	–
Общий трийодтиранин (Т3), нмоль/л	1,4–2,8	–
Общий тироксин (Т4), нмоль/л	77–142	–
Свободный Т3, ммоль/л	1,0–1,7	–
Свободный Т4, нмоль/л	100–120	–
Антитела к тиреоидной пероксидазе, мЕг/л	<100	–
Антитела к тиреоглобулину, мЕг/л	<100	–
17-гидроксипрогестерон (17-ОН), нмоль/л	0,5–2,1	1,1–8,8

Цель терапии – уменьшение симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии для улучшения качества жизни женщин.

При урогенитальной атрофии проводят патогенетическую системную и/или местную заместительную гормональную терапию.

На основании результатов микроскопии и культурального отделяемого влагалища разделяют следующие микробиологические критерии микроценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста.

Нормоценоз (микроскопия мазка, окрашенного по Граму):

- вагинальный эпителий представлен клетками поверхностных слоев, реже встречаются клетки промежуточного слоя (сопротивление может меняться в зависимости от фазы менструального цикла), ключевые клетки отсутствуют, иногда встречаются ложноключевые клетки;
- лейкоцитарная реакция отсутствует или слабо выражена – единичные лейкоциты в поле зрения;
- общее количество микроорганизмов, умеренное или большое;
- доминирующий морфотип – *Lactobacillus spp.* и другие морфотипы отсутствуют или их количество исчисляется единичными бактериальными клетками в редких полях зрения.

Культуральное обследование:

- общая бактериальная обсемененность – 10^6 – 10^8 КОЕ/мл;
- абсолютное преобладание *Lactobacillus spp.*;
- условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) в низком титре ($< 10^3$ КОЕ/мл) или отсутствуют.

Бактериальный вагиноз (микроскопия мазка, окрашенного по Граму):

- вагинальный эпителий представлен клетками поверхностных слоев, редко встречаются промежуточные клетки; часто – ключевые клетки;
- лейкоцитарная реакция, как правило, отсутствует;
- общее количество микроорганизмов массивное, реже большое;

– преобладают морфотипы строгих анаэробов *Gardnerella* spp., лактоморфотипы отсутствуют или определяются как единичные не во всех полях зрения.

Культуральный метод:

– общая бактериальная обсемененность превышает 10^9 КОЕ/мл: микрофлора разнообразная с преобладанием облигатно-анаэробных видов *Gardnerella* spp.;

– при использовании только аэробных условий культивирования рост микроорганизмов отсутствует или наблюдается рост УПМ, чаще в небольшом титре;

– отсутствует рост *Lactobacillus* spp. или их титр резко снижен ($<10^5$ КОЕ/мл).

Кандидозный вагинит (микроскопия мазков, окрашенных по Граму):

– вагинальный эпителий преимущественно поверхностных слоев, но может быть много промежуточных или даже парабазальных клеток (пропорционально тяжести клинического течения заболевания);

– лейкоцитарная реакция от умеренной (10–15 лейкоцитов в поле зрения) до выраженной (30–50 лейкоцитов и более в поле зрения);

– общее количество микроорганизмов умеренное или большое;

– доминируют морфотипы *Lactobacillus* spp., присутствуют дрожжевые клетки, фрагменты псевдомицелия с бластоспорами.

Культуральный метод:

– общее количество микроорганизмов не превышает 10^8 КОЕ/мл;

– дрожжевые грибы присутствуют в титре $<10^4$ КОЕ/мл;

– *Lactobacillus* spp. высеваются в титре $>10^6$ КОЕ/мл.

Сочетание бактериального вагиноза и кандидозного вагинита (микроскопия мазка, окрашенного по Граму):

- вагинальный эпителий, преимущественно поверхностных слоев; присутствуют ключевые эпителиальные клетки;
- умеренная или выраженная лейкоцитарная реакция;
- общее количество микроорганизмов массивное или большое;
- доминируют морфотипы строгих анаэробов или гарднереллы, присутствуют дрожжевые клетки и фрагменты псевдомицелия гриба;
- лактоморфотипы отсутствуют или видны единичные в поле зрения.

Культуральный метод:

- общее количество микроорганизмов массивное ($>10^9$ КОЕ/мл), но при культивировании только в аэробных условиях отмечается рост лишь дрожжевых грибов в умеренном или высоком титре (10^4 – 10^5 КОЕ/мл);
- рост *Lactobacillus* spp. отсутствует или их титр низкий (10^4 КОЕ/мл);
- доминируют в посеве микроорганизмы *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., анаэробные кокки.

Бессимптомное носительство грибов (микроскопия мазка, окрашенного по Граму):

- вагинальный эпителий представлен преимущественно клетками поверхностных слоев;
- лейкоцитарная реакция не выражена, единичные лейкоциты в поле зрения;
- общее количество микроорганизмов умеренное или большое;
- доминируют морфотипы *Lactobacillus* spp., грибы чаще всего не обнаруживаются или встречаются в редких полях зрения единичные дрожжевые клетки.

Культуральный метод: общее количество микроорганизмов не превышает 10^8 КОЕ/мл;

– доминируют *Lactobacillus* spp.;

– рост дрожжевых грибов в низком титре ($< 10^4$ КОЕ/мл).

Неспецифический вагинит (оппортунистический), микроскопия мазка, окрашенного по Граму:

– вагинальный эпителий представлен поверхностными и промежуточными клетками, при выраженному воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки;

– выражена в разной степени лейкоцитарная реакция (>10 лейкоцитов в поле зрения);

– общее количество микроорганизмов умеренное;

– *Lactobacillus* spp. отсутствуют или количество редко снижено (до единичных в поле зрения);

– преобладают морфотипы УПМ – полиморфные палочки или грамположительные кокки.

Культуральный метод:

– отсутствие роста *Lactobacillus* spp. или их минимальное количество;

– рост факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), чаще всего одного вида в высоком титре.

Промежуточный вариант микроценоза (микроскопия мазка, окрашенного по Граму):

– вагинальный эпителий представлен поверхностными клетками, можно встретить единичные ключевые клетки или наблюдать склонность их к формированию;

– количество лейкоцитов не более 10 в поле зрения;

– общее количество микроорганизмов умеренное или большое;

– доминируют морфотипы строгих анаэробов и *Gardnerella* spp. в сочетании с умеренно сниженным титром *Lactobacillus* spp.

Культуральный метод:

– общее количество микроорганизмов 10^6 – 10^8 КОЕ/мл;

– титр *Lactobacillus* spp. снижен, но может достигать умеренных величин (10^5 – 10^6 КОЕ/мл);

– умеренный титр облигатных анаэробов и *Gardnerella* spp. (10^5 – 10^7 КОЕ/мл).

Цитологический вагиноз (микроскопия мазка, окрашенного по Граму):

– эпителиальные клетки в подавляющем большинстве подвергнуты цитолизу; в мазке элементы деструкции клеток – детрит, обнаженные ядра промежуточных и поверхностных клеток;

– лейкоциты отсутствуют или их количество не превышает 10 в поле зрения;

– микрофлора в большом количестве представлена морфотипами типичных *Lactobacillus* spp.

Культуральный метод:

– обильный рост только *Lactobacillus* spp.;

– сопутствующая микрофлора, как правило, отсутствует.

Вагинальная эпителиальная атрофия (микроскопия мазка, окрашенного по Граму):

– в зависимости от степени атрофии слизистой оболочки влагалища эпителий представлен различным соотношением числа промежуточных и парабазальных клеток, по мере нарастания атрофии увеличивается число парабазальных и базальных клеток;

– количество лейкоцитов обычно не превышает 10 в поле зрения;

– микрофлора практически отсутствует; можно встретить единичные лактоморфотипы и морфотипы УМП в редких полях зрения.

Культуральный метод:

– низкая общая микробная обсемененность (10^2 – 10^4 КОЕ/мл);

– низкие титры как *Lactobacillus* spp., так и УМП.

При выделении типичных патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Listeria* spp., *Klebsiella* spp., других полиморфных бактерий, *Pseudomonas aeruginosa*), а также грибов диагностическую значимость имеет даже одна положительная монокультура.

АЛГОРИТМ ИЗУЧЕНИЯ БИОЦЕНОЗА*

ЖЕНЩИНЫ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩА

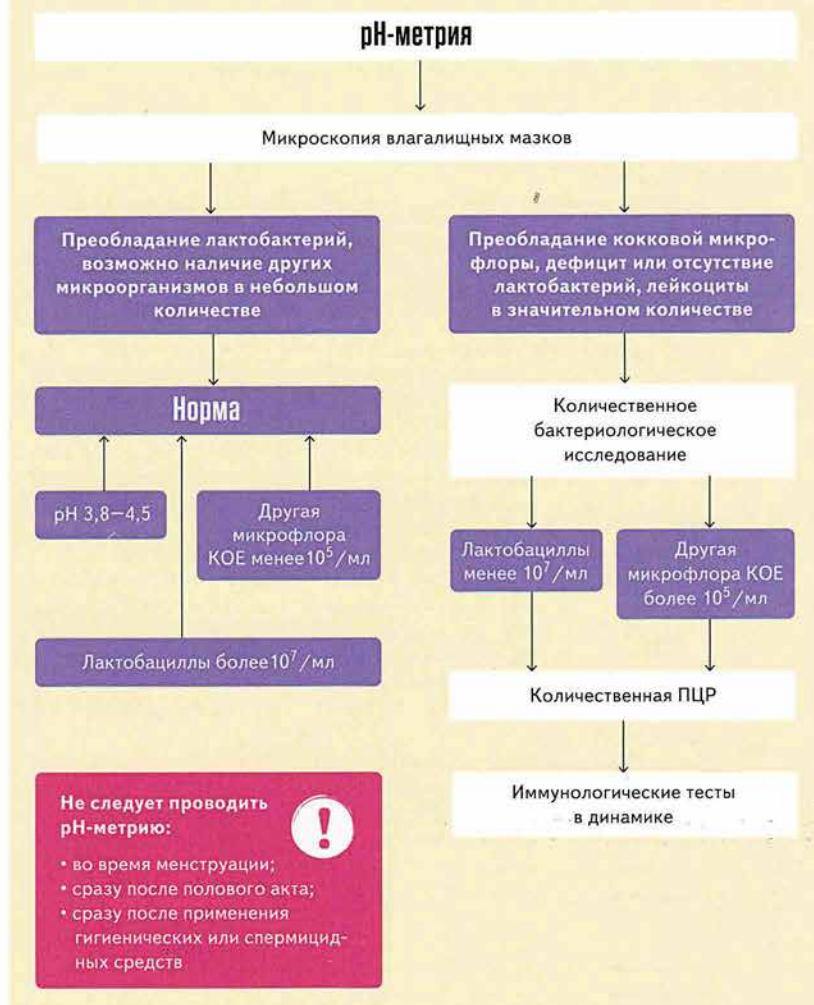


Рисунок 27 – Алгоритм изучения биоценоза влагалища

ПАЦИЕНТКИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩА



Рисунок 28 – Восстановление нормобиоценоза

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ БЕЛИ: АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ

АНОМАЛЬНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

Что подозревать?

Дисбиотические процессы влагалища:

- бактериальный вагиноз;
- кандидозный вульвовагинит;
- аэробный вагинит;
- цитолитический вагинит

ИППП, вызванные:

- *Chlamydia trachomatis*;
- *Neisseria gonorrhoeae*;
- *Trichomonas vaginalis*;
- *Mycoplasma genitalium*;
- *Herpes simplex virus type 2*

Неинфекционные причины:

- инородные тела во влагалище (тампоны, презервативы и другие);
- полип, эктопия цилиндрического эпителия шейки матки;
- опухоли вульвы, влагалища, шейки матки и эндометрия;
- атрофический вагинит (у женщин в постменопаузе);
- аллергические реакции на вагинальные дезодоранты, смазки и дезинфицирующие средства



Не следует спешить с эмпирическим лечением, поскольку принципы терапии этих заболеваний совершенно различны. Необходим точный диагноз!

Как действовать?

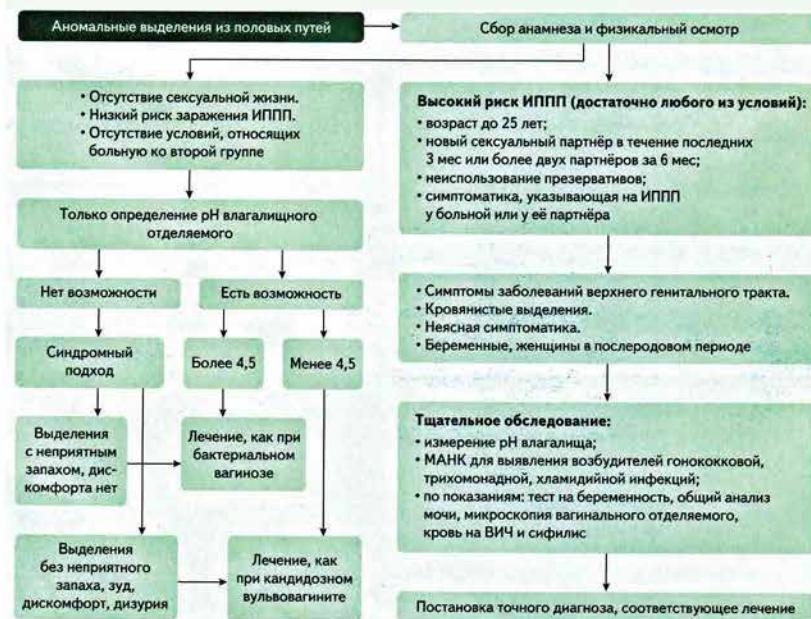


Рисунок 29 – Патологические бели: алгоритм действий



Климакс (от греч. *climacter* – ступень лестницы) – физиологический период в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений происходит постепенное снижение и выключение функций яичников и прекращение выработки эстрогенов⁵.



Дефицит эстрогенов – причина возникновения урогенитальных расстройств



© ООО "ПУГАЧ ГЕДЕОН", 2015. Лицензия Учредителя №

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ КЛИМАКСА.

- ✓ со временем прогрессируют и не исчезают самостоятельно
- ✓ требуют обязательного лечения
- ✓ эффективность лечения выше на начальной стадии заболевания

Рисунок 30 – Урогенитальные симптомы климакса

При выделении микроорганизмов, которые признаны кожными сапрофитами (*Staphylococcus* spp. (коагулазонегативные), *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp.), для подтверждения истинной бактериемии требуются две положительные гемокультуры.

Степень бактериурии 10^3 – 10^4 КОЕ/мл расценивают как сомнительный результат, и исследования повторяют, бактериурия 10^5 КОЕ/мл указывает на наличие воспалительного процесса, необходимо учитывать особенности клинических проявлений заболевания и проводимое лечение (не только антибактериальное). Ассоциация микроорганизмов чаще встречается при хронических процессах.

Для окончательной оценки результатов микробиологического исследования мочи необходимо учитывать данные клинической картины и других лабораторных исследований.

Психопатологические аспекты инволюционной истерии

Инволюциональная истерия (ИИ) – психопатологический симптомокомплекс, развивающийся в климактерический период преимущественно у женщин от 35–40 до 55–60 лет:

– риск синдрома повышается в 2–3 раза при ранней менопаузе, обусловленной различными причинами (хронические заболевания, генетическая предрасположенность, оперативные вмешательства и др.).

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра состояния, относящиеся к ИИ, представлены в рубриках расстройства настроения (депрессивный эпизод – F 32, дистимия – F 34.1), невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (тревожно-фобические расстройства – F 41), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации – F 43, диссоциа-

тивные расстройства (конверсионные расстройства – F 44, самоформные расстройства – F 45, другие невротические расстройства – F 48, истерическое расстройство личности – F 60.4).

Клиническая картина синдрома характеризуется наличием сочетанных психосоматических корреляций: полиморфных обменно-эндокринных, вегетативных и психических расстройств.

Эндокринные нарушения, обнаруживаемые у части пациентов, проявляются расстройством менструального цикла, сексуальной дисфункцией, повышением или снижением либидо, неприятными ощущениями в области половых органов. У пациентов наблюдается увеличение массы тела, приливы жара в верхней половине туловища, происходят обменные нарушения в виде сухости слизистой оболочки, остеопороз.

Перечисленные симптомы развиваются в пре- и/или менопаузе по данным лабораторных и инструментальных обследований на фоне эндокринных сдвигов, реализующихся резким снижением синтеза гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрadiола), что приводит к снижению активности триптофан-гидроксилазы и повышению активности белков – транспортеров серотонина, SHTA – ауторецепторов и моноаминоксидазы. В результате указанных процессов происходит нарушение регуляции серотонинового обмена, отчасти обуславливающее и развитие эффективных расстройств.

Тяжесть выявляемой при обследовании у некоторых больных ИИ сердечно – сосудистой патологии оказывается умеренной, не соответствующей объему и количеству жалоб пациентов. Об этом же свидетельствуют нечастые гипертонические кризы и нарушение сердечного ритма, а также приступы стенокардии, которые купируются самостоятельно гипотензивными, антиаритмическими, нитратсодержащими средствами. Обычно не выявляются такие осложнения артериальной гипертензии,

как нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, почечная и сердечная недостаточность.

Психопатологические проявления ИИ гетерогенны и представлены разными сочетаниями депрессивных (подавленное настроение с преобладанием безрадостности, тревога, раздражительность, общая слабость, вялость, повышенная утомляемость, страх грядущей старости, одиночество, материальная неустроенность, потеря внешней привлекательности); соматоформных (конверсионных, соматизированных, вегетативных: приливы жара в теле или озноб, повышенная потливость, непереносимость духоты, чувство нехватки воздуха, ощущение «ожжения» в теле, перебои в работе сердца, алгии, диспепсия, «сжимания» в сердце, дрожь в теле, псевдообморочные состояния, головокружение, «спазмы» в горле); ипохондрических (истерофобии, навязчивые опасения тяжелого недуга); патохарактерологических (демонстративность, театральное «горевание», суициальный шантаж, дисфорические вспышки, «вымогательство» заботы) расстройств. Явно преувеличенные жалобы подкрепляются нарочито скорбной мимикой, стонами, рыданиями и сочетаются с грубыми претензиями к окружающим, повышенной требовательностью к родственникам.

Для клинической картины соматизированной ИИ характерно доминирование полиморфной конверсионной симптоматики (психалгии, дизестезии, включая топографически ограниченные нарушения чувствительности, астазия – абазия, ощущение кома в горле- *globus hystericus*, трепет, телесные фантазии), усиливающей проявления коморбидной соматической патологии.

Истероипохондрический симптомокомплекс включает астенические проявления, представленные как гиперпатиями (непереносимость внешних раздражителей – яркого света, громких звуков и пр.) и общей психической гипералгезией, так и гипостеническими проявлениями (повышенная утомляемость, сла-

бость, вялость, снижение работоспособности). Утрированные жалобы на «невыносимую» усталость, «полную прострацию» сопровождаются массивной конверсионной и соматоформной симтоматикой.

Соматизированный тип инволюционной истерии характеризуется тенденцией к хронификации, при этом типе доминируют сетования больных на невнимание и черствость окружающих, не отвечающих благодарностью на самопожертвование, потребность «вымогать заботу» с признаками условной желательности болезни и принятия роли страдальца.

До последнего времени основным методом лечения ИИ является заместительная гормональная терапия.

На современном этапе развития фармакотерапии при лечении ИИ используются антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотики, психотерапия.

При проведении психофармакотерапии препаратами выбора являются нейротропные препараты, обладающие не только тимолептическими свойствами, но и анксиолитической и вегетотропной активностью. Выбор конкретной терапевтической тактики осуществляется в зависимости от клинической картины ИИ.

При аффективных расстройствах предпочтительно использовать тимоаналептики с анксиолитическим эффектом (агомелатин, пароксетин, флуоксамин, эсциталопрам).

Клинический положительный эффект психофармакотерапии проявляется уменьшением выраженности гипотимии, редукцией истеродепрессивного содержательного комплекса. Больные отмечают улучшение настроения с одновременным уменьшением тревоги, вялости, подавленности, эмоциональной напряженности, раздражительности.

При соматизированной ИИ в большинстве случаев назначают атипичные антипсихотики, обладающие аффинитетом к психосоматическим расстройствам (кветиапин, сульпирид,

алимемазин). Антипсихотические препараты применяются в сочетании с антидепрессантами, эффективными в отношении психических и соматиковегетативных нарушений, связанных с климактерием.

Психотерапия направлена на построение конструктивной психологической защиты и поведенческих стратегий (в частности, самоконтроль и ответственность), позволяющих бороться с эмоциональными конфликтами и стрессом путем адекватной оценки реальной ситуации и отказа от манипуляций.

Проблема психопатологических расстройств в рамках ИИ значима для акушеров-гинекологов, психиатров, врачей общей практики, неврологов, эндокринологов, кардиологов.

Хирургическая менопауза и остеопороз

Остеопороз – системное заболевание скелета – характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению ломкости костей и, следовательно, к повышению риска переломов.

Факторы риска остеопороза после билатеральной овариэктомии:

- низкая масса тела (ИМТ <20);
- позднее менархе;
- бесплодие (ановуляция);
- овариэктомия в молодом возрасте;
- нарушение менструальной функции (периоды аменореи и/или олигоменореи);
- курение;
- употребление алкоголя и наркотиков;
- малоподвижный образ жизни;
- избыточные физические нагрузки;
- низкое потребление кальция;
- дефицит витамина Д.

Масса и качество костной ткани зависят от основных защитных факторов: физическая активность, полноценность питания, половые гормоны:

– костная масса (максимальная «пиковая») достигается в возрасте 20–30 лет;

– сохранение трех основных защитных факторов (физическая активность, полноценное питание, половые гормоны) – необходимое условие для здорового старения костной ткани.

Роль эстрогенов в созревании костей скелета:

– гормоны связываются со специфическими рецепторами;

– наличие рецепторов эстрогена на остеобластоподобных клетках, остеоклетках, остеоцитах, а также на костных эндотелиальных клетках;

– опосредованное действие эстрогенов на активацию кальцитонина;

– снижение чувствительности рецепторов костной ткани к паратгормону.

Специфические рецепторы к прогестерону:

– специфические рецепторы в костной ткани;

– прямое стимулирующее действие прогестерона на остеобlastы;

– прогестероны усиливают синтез цитокинов и инсулиноподобных факторов роста II, которые стимулируют остеосинтез.

По действию на костную ткань прогестерона – антагониста глюкокортикоидов, ослабляющего их резорбтивные действия путем блокады специфических рецепторов к кортизолу.

В течение менструального цикла у здоровой женщины репродуктивного возраста в период овуляции на фоне повышенного уровня прогестерона в лuteиновой фазе цикла доминируют процессы формирования нового костного вещества в общем процессе костного ремоделирования.

Гипопрогестеронемия, наряду с дефицитом эстрогенов, после овариэктомии играет немаловажную роль в развитии остеопороза.

Ремоделирование костной ткани зависит от других половых стероидов – тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерон-сульфата:

- андрогены (прямые стимуляторы остеобластов);
- воздействие путем метаболической конверсии в эстрогены;
- изменения в костном гомеостазе после билатеральной овариэктомии более драматические, чем при постепенном снижении продукции половых стероидов яичниками, характерном для естественной менопаузы.

Остро возникший вследствие овариэктомии дефицит половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов) приводит к нарушению баланса в двух сопряженных процессах костного ремоделирования – образования и резорбции (с преобладанием последней).

Патогенез остеопороза, развивающегося после овариэктомии, аналогичен постменопаузальному остеопорозу:

- морфологически – поражение преимущественно трабекулярной костной ткани, которая теряется за счет остеокластной резорбции костных трабекул целиком, а не вследствие прогрессирующего истощения трабекул (как это имеет место, например, при сенильном остеопорозе);
- исход этих повреждений – снижение костной массы, нарушение костной ткани и в дальнейшем увеличение риска переломов.
- после билатеральной овариэктомии риск переломов позвоночника повышается в 9 раз, бедренной кости в 5,5 раза.

Медикаментозная терапия нарушений костного ремоделирования ведет к утолщению сохранившихся костных пластинок, но не полностью восстанавливает предшествующую структуру и прочность кости. В связи с этим сохранение костной массы

является более важным подходом, чем восстановление, поэтому раннее назначение заместительной гормональной терапии после тотальной овариэктомии является реальной профилактикой остеопороза.

Клиническая картина остеопороза:

- остеопороз отличается скучной симптоматикой;
- заболевание характеризуется переломами, которые развиваются в местах с повышенным содержанием трубчатой кости – компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела лучевой кости (*коллиса*) и переломами лодыжек;
- основные жалобы, независимые от длительности хирургической менопаузы, – это боль в крестце и позвоночной области, усиливающаяся при физической нагрузке и ходьбе, общая слабость, повышенная утомляемость;
- нередко жалобы на чувство тяжести между лопатками, необходимость отдыха в течение дня в положении лежа;
- усиление болевого синдрома по мере прогрессирования остеопороза;
- появление интенсивных, непрекращающихся болей в покое в позвоночнике, в области таза, большеберцовых костей;
- частая причина усиления болевого синдрома – микропереломы трабекул, возникающие после поднятия тяжестей, неловкого движения;
- особенность болевого синдрома – отсутствие эффекта от приема препаратов (волльтарен, напроксен и др.);
- по мере развития деформации тел позвонков наступают мышечная слабость, изменение осанки позвоночника («горб вдовы»);
- ограничение движения в поясничном отделе позвоночника, уменьшение роста.

Диагностика остеопороза:

- двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия (определение минеральной плотности костной ткани – МПКТ);
 - двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия (ДЭРА) – наиболее распространенный метод исследования, применяемый как для измерения МПКТ костей осевого скелета (поясничных позвонков, проксимального отдела бедренной кости), так и его периферических участков;
 - метод ДЭРА основан на использовании источника рентгеновских лучей двухэнергетических уровней;
 - при сканировании с использованием ДЭРА происходит измерение величин: площади исследуемого участка (в см^2) и содержание минерального компонента (в г), которые далее используются для расчета МПКТ (в $\text{г}/\text{см}^2$);
 - в настоящее время разработаны стандартные автоматические программы для оценки МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимальной области бедра;
 - в компьютерное обеспечение прибора заложены программы нормативных показателей для МПКТ у здоровых лиц с учетом пола и возраста;
 - сравнение результатов исследования с нормами проводится обычно по двум показателям;
 - первый показатель – так называемый Т-критерий, позволяющий сравнивать полученный результат с нормальной костной массой здоровых индивидов;
 - второй показатель – возрастная норма (2-критерий), проводящий сравнение с типичными изменениями для соответствующего возраста;
 - результат представляется в процентах к соответствующей норме, которая принимается за 100%, и в единицах стандартных отклонений (SD).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Остеоденситометрия, или костная денситометрия, – это метод определения минеральной плотности костной ткани, применяемый при повышенном риске остеопороза, а также для диагностики и динамики наблюдения за пациентками с заболеванием, характеризующимся нарушением костной минерализации.

В настоящее время все методы определения минеральной плотности кости ткани можно разделить на несколько группы.

Костная денситометрия:

- одноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- количественная компьютерная томография (КТ);

Периферическая количественная КТ

Костная ультрасонометрия. Приборы, предназначенные для оценки плотности костной ткани, можно разделить на три типа:

- аксиальные рентгеновские денситометры;
- периферические рентгеновские денситометры;
- периферические ультрасонометры.

Показания к костной денситометрии:

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в период постменопаузы в возрасте до 65 лет при наличии факторов риска;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями и состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщины в возрасте старше 45 лет;
- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- контроль за эффективностью лечения остеопороза.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – высокоточный метод с минимальной лучевой нагрузкой, золотой

стандарт диагностики заболеваний, связанных с потерей костной массы и нарушением ее минерализации.

Прочность костей определяется их плотностью и качеством. При распространенных методах диагностики качества костной ткани диагноз остеопороз устанавливают на основании определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), служащей эквивалентом количества минеральной плотности массы; плотность кости и устойчивость к переломам зависят от МПКТ. Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциometriю максимального скелета проводят с использованием веерной или лучевой технологии, а также пучка в виде узкого веера. Эти методы обеспечивают получение точных и воспроизведенных результатов определения МПКТ.

Основные показатели минерализации костной ткани при обследовании методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии:

- костный минеральный компонент показывает количество минерализованной ткани при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (в г/см²);

- диагностика МПКТ – обычно оценивается количеством минерализованной костной ткани в сканируемой площади (в г/см²);

- трехпространственное измерение МПКТ, производимое при количественном КТ, определяет количество минерализованной костной ткани на объем кости (в г/см²).

Наиболее приемлемые для клинической практики показатели основаны на двухпространственном определении МПКТ (г/см²). Индивидуальную МПКТ сравнивают с базой данных.

Оценивают МПКТ с использованием Т- и Z-критериев:

- Т-критерий представляет количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя риска костной массы

у молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы с увеличением возраста;

– Z- критерий представляет количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц одного возраста.

Можно переводить Z-критерий в Т-критерий и наоборот. При принятии решения о назначении лечения оценивают Т-критерий. Определение остеопороза разработано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для женщин европеоидной расы и основано на определении МПКТ в любой точке по Т-критерию.

Классификация МПКТ по показателям Т-критерия:

- МПКТ считают нормальной при показателе Т-критерия до одного стандартного отклонения от пиковой костной массы;
- остеопения – Т-критерий от I до 2,5 стандартного отклонения;
- остеопороз – Т-критерий от 2,5 стандартного отклонения и ниже;
- тяжелый остеопороз – Т-критерий – от 2,5 стандартного отклонения и ниже, а также один и более переломов в анамнезе.

При выборе тактики лечения необходимо помимо МПКТ учитывать клинические и лабораторные данные.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) у женщин с различными заболеваниями

(рисунки 31, 32, 33)

Миома матки относится к разряду гормонально-зависимых опухолей, поэтому часто имеет тенденцию к регрессии после наступления менопаузы. Бессимптомная миома матки не является противопоказанием для МГТ, которая может назначаться при наличии не более 2–3 узлов в диаметре ≤ 3 см. Хотя МГТ значимо не влияет на объем опухоли, но может повысить риск

АМК у женщины с субмукозной миомой, поэтому при таком расположении узлов эта терапия не показана. На фоне МГТ проводится УЗИ органов малого таза 1 раз в 6 месяцев, желательно с допплерометрией. В случае роста опухоли или усиления в ней кровотока лечение отменяется и решается вопрос о дальнейшей тактике ведения.

Эндометриоз у женщин в постменопаузе встречается в 2–5% случаев. Однако описаны случаи рецидива заболевания даже в отсутствие МГТ. Монотерапия эстрогенами для купирования вазомоторных симптомов может способствовать реактивации очагов эндометриоза, поэтому даже женщинам после гистерэктомии следует назначать непрерывный комбинированный режим терапии или тиболон с целью снижения риска заболевания.

Не существует данных о том, что МГТ повышает уровень АД или на её фоне ухудшается состояние пациенток с АГ. Комбинация эстрадиол/дросперонон (1/2) обладает преимуществами, поскольку на фоне такого лечения снижается необходимость в применении гипотензивных препаратов, однако в случае высокого уровня АД ($\geq 170/100$ мм рт. ст.) и у женщин с почечной формой гипертензии следует отдать предпочтение трансдермальным формам эстрогенов.

У женщин наиболее значимыми факторами риска являются ЛПНП-ХС, триглицериды и липопротеины. Повышение уровня ССЗ при увеличении содержания ЛПНП-ХС и триглицеридов может быть компенсировано повышением уровня ХПВП-ХС. Этот тип эффекта зависит от типа гормона и пути его введения, поэтому у женщин с дислипидемией выбор МГТ определяется показателями липидного профиля. В случае гипертриглицеридемии предпочтительнее трансдермальные, а не пероральные формы МГТ, они могут назначаться со статинами.

Заболеваемость СД 2-го типа повышается во всём мире, становясь одной из главных проблем из-за повышения риска

сердечно – сосудистых осложнений. После наступления менопаузы отмечается значительный рост СД 2 типа, что приводит к стиранию общепринятых половых различий, частоты и повышенных рисков. МГТ способствует снижению развития новых случаев СД 2 типа вне зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ). Тем не менее, эксперты не рекомендуют начинать МГТ только для профилактики диабета; лечение у женщин с ранее диагностированным заболеванием должно быть индивидуальным с учетом возраста, метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска.

Гипотиреоз не является противопоказанием для назначения МГТ, но могут потребоваться более высокие дозы тироксина. Это связано с тем, что пероральные, но не трансдермальные эстрогены повышают уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), который в свою очередь снижает уровень свободного тироксина. Как только пациентка с гипотиреозом начинает получать терапию пероральными эстрогенами, следует несколько раз в течение 6–8 недель измерять уровень тиреотропного гормона (ТТГ), поскольку дозу тироксина, возможно, придётся увеличить. После прекращения терапии пероральными эстрогенами уровень ТТГ также следует повторно проверить через 6–8 недель, возможно дозу придётся уменьшить.

Эпилепсия может способствовать более раннему наступлению менопаузы, приём противоэпилептических препаратов повышает риск переломов шейки бедра в 2,6 раза, что следует учитывать при выборе лечения в пользу назначения МГТ. Однако МГТ может повышать частоту приступов у женщин с эпилепсией (уровень доказательности В). Эстрогены можно отнести к проконвульсантам, а прогестерон, наоборот, к антиконвульсантам благодаря эффектам его активного метаболита аллогрегнанолона. Менопауза может оказывать влияние на течение эпилепсии, но данные по этому вопросу противоречивы. При

ведении пациенток следует рассматривать назначения препаратов кальция и витамина Д. Следует избегать назначения препаратов растительного происхождения, поскольку их эффективность не определена и существует вероятность взаимодействия с антиконвульсантами. Что касается других неврологических заболеваний, в рекомендациях IMS (2016) говорится, что точное влияние МГТ на симптоматику мигренозной головной боли, рассеянного склероза, болезни Паркинсона по большей части неизвестно (уровень доказательности В). Женщинам с мигренью без ауры использование МГТ не противопоказано, но в любом случае предпочтителен непрерывный комбинированный режим МГТ с использованием трансдермальных форм эстрогенов. Мигрень с аурой служит относительным противопоказанием для назначения МГТ вследствие повышения риска ишемического инсульта, особенно на фоне высокой дозы эстрогена.

У женщин с мигренями врач может использовать преимущества ЛНГ-ВМС в комбинации с трансдермальными эстрогенами. Тем не менее, необходимо предупредить пациентку, что если на фоне МГТ появится связанная с головной болью специфическая неврологическая симптоматика (аура), она должна срочно обратиться к врачу, чтобы решить вопрос о дальнейшем её ведении дополнительно.

Желчекаменная болезнь и риск холецистэктомии увеличивается у женщин, получающих пероральные эстрогены (дозозависимый эффект) в составе МГТ, особенно в виде монотерапии эстрогенами. Желчекаменная болезнь должна быть добавлена к списку потенциальных неблагоприятных событий на фоне пероральных эстрогенов, которые следует рассматривать при оценке баланса пользы/риска, связанного с МГТ у конкретной пациентки и при необходимости назначать трансдермальную форму эстрогенов.

У пациенток с заболеваниями печени рекомендуется использование трансдермальных средств, что позволяет миновать первичный пассаж через печень. В любом случае следует проконсультировать пациентку с заболеванием печени у специалиста.

Вероятность выявления новых случаев бронхиальной астмы повышается в переходном периоде, в ранней постменопаузе и особенно в поздней постменопаузе. Эстрогены могут улучшать объективные индексы функционирования респираторной системы.

Клиницист должен помнить, что остеопороз является неотъемлемой частью воспалительного ревматического заболевания и это состояние усугубляется с наступлением менопаузы. Нет данных, что МГТ влияет на риск развития ревматического артрита или его обострения в постменопаузе. Нет убедительных данных, свидетельствующих о повышении риска обострения системной красной волчанки на фоне МГТ. Тем не менее, если у пациентки ранее отмечалась венозная тромбоэмболия (ВТЭ) или выявлен волчаночный антикоагулянт, возможность назначения этой терапии должна рассматриваться с большой осторожностью.

Новым этапом в развитии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) явились данные о возможности эффективного использования особых групп препаратов как альтернативы традиционной эстрадиолсодержащей заместительной гормональной терапии (ЭГТ). Одним из таких препаратов является тиболон (Велледиен), относящийся к категории половых гормонов и препаратов, применяющихся для лечения менопаузальных нарушений.

Тиболон (Велледиен) – синтетический стероид, тканеселективный регулятор эстрогенной активности. В организме человека он метаболизируется в три изомера – 3 α -гидроксиболон, 3 β -гидроксиболон и 4 δ -метаболит, обладающих тканеселективным средством к эстрогенным рецепторам.

Когда время не властно над тобой!

- ❖ Избирательное органопротективное действие¹
- ❖ Улучшенное качество интимной жизни¹
- ❖ Продолжение терапии при осложнениях и/или плохой переносимости комбинированной МГТ²

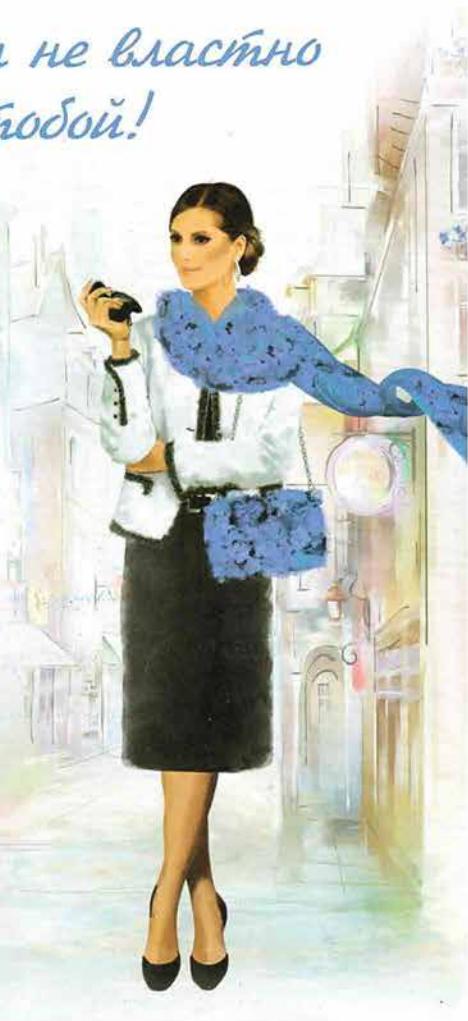
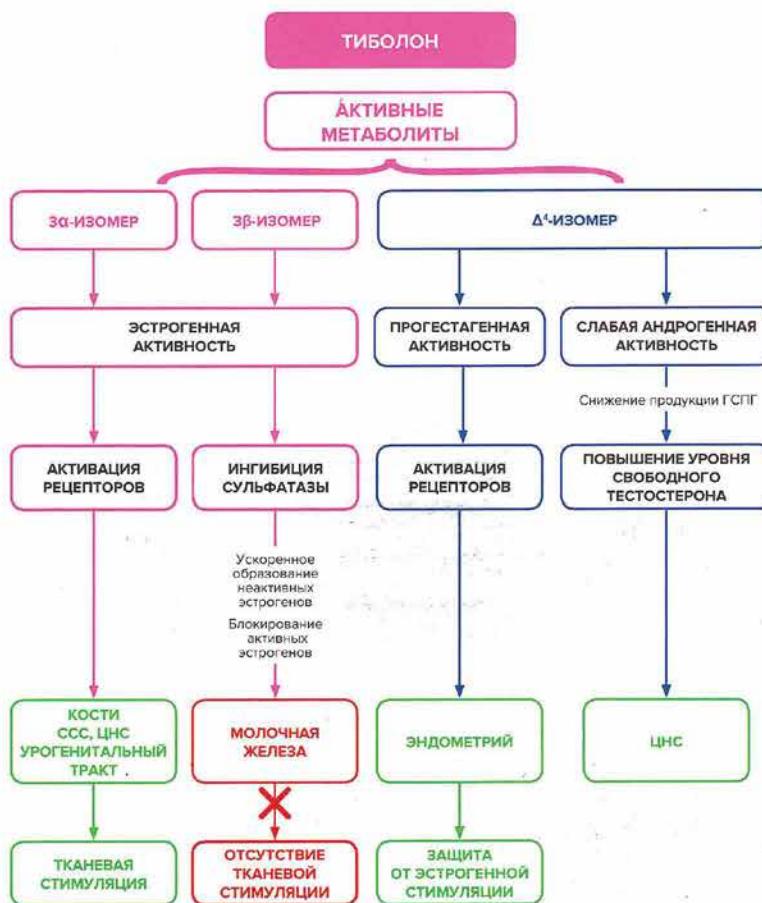


Рисунок 31 – Велледиен.
Противоклиматический эстрогенный препарат

Велледиен

(ТИБОЛОН) ОКАЗЫВАЕТ СЕЛЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ,
ВТО ВРЕМЯ КАК ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ МГТ ВОЗДЕЙСТВУЮТ СИСТЕМНО¹⁶



МГТ – менопаузальная гормональная терапия; ССС – сердечно-сосудистая система;
ЦНС – центральная нервная система; ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны.

Рисунок 32 – Велледиен. Селективное действие на органы и ткани

Велледиен

ЭТО ПРЕПАРАТ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ ПРЕИМУЩЕСТВАМИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ МГТ¹⁻⁶

	Тиболон	Комбинированная МГТ
Устранение вазомоторных симптомов	+	+
Устранение урогенитальных симптомов	+	+
Предотвращение развития остеопороза	+	+
Положительное влияние на либидо	+	+/-
НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ		
Болезненность молочных желез	-	+
Повышение маммографической плотности	-	+
Прорывные кровотечения	-/+	+/-

Велледиен

ЭТО ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ С ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ДЛЯ ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ С:

- ❖ доброкачественными заболеваниями молочной железы (ФКМ)¹⁻⁴
- ❖ миомой матки и/или эндометриозом⁴

ЭТО ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ПОВЫШАЮЩАЯ КАЧЕСТВО ИНТИМНОЙ ЖИЗНИ, ДЛЯ ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ С:

- ❖ пониженным либидо и сексуальным влечением⁷
- ❖ нарушением настроения, сна, снижением работоспособности⁷

ЭТО ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОДОЛЖИТЬ МЕНОПАУЗАЛЬНУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ДЛЯ ЖЕНЩИН, СТОЛКНУВШИХСЯ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ И/ ИЛИ ПЛОХОЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ КОМБИНИРОВАННОЙ МГТ:

- ❖ повышенной маммографической плотностью на маммограмме^{1,8-11}
- ❖ болезненностью, нагрубанием со стороны молочных желез^{1,8-11}
- ❖ недостаточной эффективностью в отношении либидо и астении⁷
- ❖ высокой частотой прорывных кровотечений¹²

ФКМ – фиброзно-кистозная мастопатия

Рисунок 33 – Велледиен. Дифференцированные преимущества в клинической практике

Гидроксиметаболиты циркулируют в плазме крови в связанным неактивном состоянии в виде сульфатных форм. Попадая в ткани-мишени (кости, центральная нервная система, мочеполовые органы, сердечно-сосудистая система), метаболиты реактивируются под влиянием сульфатазы, что обеспечивает их эстрогеноподобный эффект.

В молочной железе и эндометрии 4дельта-изомер блокирует сульфатазу, препятствуя формированию активных метаболитов, способных взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами. Этот изомер обладает также гестагенными и слабыми андрогенными свойствами. В результате достигаются благоприятные эстрогенные эффекты в центральной нервной системе, костях, мочеполовом тракте при отсутствии нежелательных влияний в эндометрии и молочных железах.

Велледиен (**Тиболон**) 2,5 мг применяется один раз в сутки, желательно в одно и то же время. Препарат хорошо переносится, нет существенных влияний на массу.

Показания к применению: лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин спустя 1 год после последней менструации, профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск переломов.

В итоге, для кого Велледиен (**Тиболон**)?

Для пациенток в постменопаузе, имеющих вазомоторные симптомы, для которых Велледиен (**Тиболон**) может иметь особое значение:

- женщин с низким уровнем сексуального влечения или так называемой женской сексуальной дисфункцией;
- женщин с расстройствами настроения и женщины, получающие психоактивные препараты;
- женщины с риском ускоренной потери костной ткани;
- женщины с менопаузальной мастальгией;

- женщины с повышенной рентгенологической плотностью молочных желез;
- женщины с миомой матки;
- женщины с урогенитальными жалобами.

Пациентки, у которых может оказаться благоприятным переход с ЭГТ/ЭТ на Тиболон:

- женщины, у которых имеет место усиление боли в молочных железах;
- женщины, у которых наблюдается увеличение плотности молочных желез, что приводит к частым ложным вызовам на осмотр или нечитаемым маммограммам;
- женщины с низким сексуальным влечением;
- женщины с колебаниями настроения;
- женщины с кровотечениями (при условии отсутствия гистопатологических причин для кровотечения).

Пациентки без климактерических симптомов (некоторые постменопаузальные женщины без климактерических симптомов или со слабо выраженной симптоматикой могут получить преимущество от лечения Тиболоном):

- женщины с низким сексуальным влечением;
- женщины с колебаниями настроения;
- женщины с остеопенией.

В связи с увеличением продолжительности жизни современных женщин вопросы сохранения их здоровья, жизненной активности и работоспособности приобретают огромное значение. Опубликованные за последние годы результаты многих исследований, касающихся ведения женщин с менопаузальными расстройствами, позволили экспертам международных организаций, занимающихся этими проблемами, опубликовать новые руководящие документы, в которых отражены значения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) не только для лечения менопаузальных симптомов, но и для профилактики сопровож-

дающих старение заболеваний и сохранения здорового долголетия современных женщин.

**Ведение женщин в переходном периоде и в постменопаузе
(стадии старения репродуктивной системы женщины)**
(таблицы 13, 14,15)

В 2011 году были внесены важные дополнения в применявшиеся с 2001 года критерии репродуктивного старения STRAW(Stages of Reproductive Aging Workshop); оценка влияния различных заболеваний и эндокринных нарушений на менструальный цикл и эндокринную систему, взаимосвязь между общепринятыми маркерами снижения овариального резерва: уровень антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, ФСГ в крови и число антравальных фолликулов (ЧАФ) по данным УЗИ с отдельными фазами старения репродуктивной системы, что позволило разработать новые, более четко очерченные критерии STRAW+10. Ранний репродуктивный период подразделяется на две стадии (-3в и -3а), в рамках которых выявляются низкие значения АМГ и, возможно, ингибина В и ЧАФ; для стадии -3в характерны регулярные менструации и отсутствие выраженных колебаний уровня ФСГ в ранней фолликулярной фазе, а для стадии -3а – незначительные изменения характера менструальных циклов (чаще укорочение цикла) на фоне повышения и более выраженной вариабельности уровня ФСГ.

Переходный период (переход к менопаузе) вне зависимости от возраста женщины определяется с момента увеличения вариабельности менструальных циклов, когда самые длинные и самые короткие циклы отличаются по своей продолжительности примерно на 7 дней. Ранняя стадия переходного периода (стадия -2) характеризуется колебанием уровня ФСГ с тенденцией к его повышению в фолликулярной фазе; появление периодов аменореи

≥ 60 дней свидетельствует о наступлении поздней стадии переходного периода (стадия -1), которая может продолжаться у отдельных женщин от 1-го года до 3-х лет и нередко сопровождается появлением первых вазомоторных симптомов. Вследствие крайней вариабельности клинических и эндокринных характеристик отдельных менструальных циклов нередко представляется затруднительным для врача выделить раннюю и позднюю стадии переходного периода, поэтому такое деление представляет в большей мере научный интерес. Широко используется термин «перименопауза», который помимо переходного периода включает также первый год постменопаузы.

Постменопауза подразделяется на раннюю и позднюю стадии. Ранняя постменопауза длится в течение 5–8 лет и состоит из трех стадий (+1а, +1в, +1с). Стадия +1а соответствует завершению 12 месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения наступления менопаузы, и означает также завершение перименопаузы; стадия +1в также длится 1 год и завершается в момент стабилизации уровня ФСГ и эстрadiола (E2). В этот период вероятность появления вазомоторных симптомов возрастает или они усиливаются. Стадия +1с представляет собой период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня E2 и может продолжаться от 3 до 6 лет. Поздняя постменопауза (стадия +2) характеризуется изменениями, связанными с соматическим старением и проявлениями генитоуринарного синдрома.

Диагностика менопаузального статуса

Менопауза – последняя самостоятельная менструация – устанавливается ретроспективно, спустя 12 месяцев после аменореи. Для определения сроков и характера менопаузы используют следующие определения:

- своевременная менопауза (45–55 лет);

- ранняя менопауза (40–45 лет);
- преждевременная менопауза (< 40 лет) вне зависимости от того, была ли она естественной или наступила после какого-либо вмешательства; клинические последствия преждевременной менопаузы значительно отличаются от таковых менопаузы, наступившей в возрасте > 40 лет;
 - преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – транзиторная или окончательная потеря функции яичников у женщин в возрасте < 40 лет; ПНЯ не является преждевременной менопаузой, поскольку у существенного числа этих женщин могут возобновиться менструации, овуляции и даже наступить беременность;
 - поздняя менопауза (> 55 лет).

Опрос/Клиника и сбор анамнеза

Вазомоторные симптомы (приливы и ночная потливость) – главные менопаузальные проявления, значительно нарушающие качество жизни женщин. Приливы у значительного числа женщин могут длиться до 7–10 лет. Наличие тяжёлых приливов коррелирует с факторами риска/ суррогатными маркёрами ишемической болезни сердца (ИБС) и клиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проблемы со сном могут быть связаны с вазомоторными симптомами, особенно с выраженным ночным гипергидрозом, однако нередко нарушение сна является независимым признаком пери- и ранней менопаузы.

Снижение когнитивной функции и расстройства настроения часто встречаются у женщин в возрасте пери- и ранней постменопаузы. Женщины могут предъявлять жалобы на плохую концентрацию и снижение памяти, трудности при выполнении сложных и интеллектуальных задач, а также депрессию, тревогу, колебания настроения и раздражительность. Необходимо выявить у женщин

наличие таких симптомов, поскольку соматические признаки, например боли в мышцах и суставах или головные боли могут быть связаны с нарушениями настроения и эмоций.

Боли в мышцах и суставах являются одними из самых частых симптомов у женщин среднего возраста. Метаболические нарушения, характерные для переходного периода и ранней постменопаузы, могут оказывать прямое и опосредованное негативные воздействия на здоровье суставов и обменные процессы в хряще, влияя на прогрессирование остеоартрита.

Жалобы, связанные с мочеполовым трактом, чаще появляются в поздней постменопаузе. Обязательно следует задать женщине напрямую вопрос об этих симптомах, так как они часто стесняются обсуждать данную тему, несмотря на значительное снижение качества жизни и нарушение сексуальной функции. Симптомы и признаки атрофических процессов в мочеполовой системе: сухость, раздражение (жжение), зуд вульвы и влагалища, посткоитальное кровотечение, диспареуния, снижение сексуального желания и влагалищной смазки во время половой жизни, а также частое и ургентное мочеиспускание (геноитоуринарный синдром в менопаузе).

Многие врачи связывают появление сексуальных нарушений в переходном периоде со снижением уровня андрогенов, однако естественная менопауза не приводит к резкому снижению уровня общего тестостерона, более того, вследствие резкого снижения эстрогенов может развиваться относительная гиперандрогения. Безусловно, снижение уровня эстрогенов оказывает негативное влияние на сексуальную функцию женщин вследствие многих взаимосвязанных причин: вазомоторные симптомы, нарушения сна, изменение пропорций тела, депрессивные проявления, сухость влагалища, диспареуния.

Стабильное увеличение массы тела примерно на 0,5 кг в год, отмечаемое у женщин среднего возраста, определяется

возрастом и негативным влиянием внешних факторов (переедание, малоподвижный образ жизни, хронический стресс, депрессия и пр.). Однако накопление абдоминального висцерального жира, маркером которого является значимое увеличение окружности талии даже у худых женщин, может быть связано с относительной гиперандрогенией. В постменопаузе абдоминальное ожирение у женщин отмечается в 5 раз чаще, чем у женщин reproductive возраста.

Большое значение имеет получение данных личного анамнеза. Общий медицинский анамнез включает наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), артериальной гипертензии, сахарного диабета, венозной тромбоэмболии (ВТЭ), заболеваний молочной железы, онкологических заболеваний, остеопороза, дисфункции щитовидной железы, аутоиммунных нарушений, мигрени, проблем с психическим здоровьем, а также получающееся в настоящее время медикаментозное лечение.

Оценка гинекологического анамнеза включает возраст менархе и менопаузы, тип менопаузы (естественная или ятrogenная), нарушение параметров менструального цикла (частота, продолжительность и объём менструальных кровотечений), доброкачественные и злокачественные гинекологические заболевания, признаки гиперандрогении, предменструальный синдром в анамнезе и подробности любого гинекологического хирургического вмешательства, если таковое имело место. Акушерский анамнез включает число беременностей, общую продолжительность лактации, число самопроизвольных выкидышей и абортов. Осложнения беременности, так же как и гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, преждевременные роды и низкий, не соответствующий гестационному возрасту вес плода при рождении, относятся к специфическим факторам риска ССЗ у женщин и могут свидетельствовать о на-

личии ранней эндотелиальной дисфункции и/или латентного сосудистого заболевания, или метаболического нарушения.

Наиболее важные параметры образа жизни включают: курение, злоупотребление алкоголем, степень физической активности и качество питания.

Семейный анамнез включает информацию о наличии дислипидемии, остеопороза и переломов шейки бедра у ближайших родственников, СД, ССЗ, ВТЭ, онкологических заболеваний, деменции и других тяжёлых заболеваний.

Лабораторные и инструментальные данные

Гинекологический осмотр и проведение трансвагинального УЗИ важны для исключения патологии эндометрия матки, яичников и заболеваний органов малого таза. Мазок с шейки матки на онкоцитологию (ПАР тест) обязателен в рамках скрининговой программы профилактики рака шейки матки.

Программы, направленные на своевременное выявление и профилактику рака молочной железы, отличаются в различных странах в отношении возраста начала скрининга и сроков его прекращения. Согласно российским рекомендациям, маммография у женщин > 35 лет должна проводиться 1 раз в 2 года, после 50 лет – ежегодно.

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в пери- и тем более в постменопаузе вне зависимости от использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) требуют тщательного обследования. Фракционный эндоцервикальный соскоб и эндометриальный кюретаж являются классическими методами для получения эндометриальных/эндоцервикальных тканей при подозрении на рак матки.

Согласно современным рекомендациям, гистероскопия и диагностическое выскабливание должны проводиться у женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в воз-

расте > 40 лет, а в возрасте < 40 лет – при повышении риска развития рака эндометрия (нерегулярные кровотечения, ожирение, СПКЯ, диабет, толщина эндометрия > 12 мм, семейный риск рака яичников/молочных желёз/эндометрия/кишечника и использование тамоксифена. В последнем документе NICE (National Institute for Health and Care Excellence) отмечается, что биопсию эндометрия следует проводить в случае персистирующих менструальных кровотечений у женщин в возрасте ≥ 45 лет и в случае неудачи или недостаточной эффективности проводимого лечения. Прямая визуализация полости матки и взятие биопсии с использованием гистероскопии обязательно должны проводиться в случае диагностирования полипа или другой очаговой патологии эндометрия.

У женщин с кровотечением в постменопаузе согласно рекомендациям Американской Коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), пороговое значение толщины эндометрия, при котором необходимо провести биопсию эндометрия для его последующей гистологической оценки, составляет 4 мм. Вероятность рака эндометрия составляет менее 1%, если толщина эндометрия ниже указанного порога. Следующие обследования могут оказаться полезными в определенных клинических ситуациях. Беременность или гиперпролактинемия должны быть исключены у женщин в возрасте < 45 лет. Нет никакой необходимости в измерении уровня ФСГ с целью диагностирования менопаузы у здоровых женщин в возрасте > 45 лет, даже если период amenореи у них длится < 12 месяцев или в перименопаузе при наличии вазомоторных симптомов и нерегулярных менструаций, также уровни ФСГ не должны измеряться с целью констатации менопаузы у женщины после гистерэктомии при наличии менопаузальных симптомов. Однако уровни ФСГ и эстрadiола (E2) следует измерять у молодых женщин, у пациенток с СПКЯ, после абляции

эндометрия или при проведении дифференциальной диагностики причин аменореи. Определение уровня андрогенов в качестве возможной причины сексуальной дисфункции обычно не приносит пользы вследствие противоречивости коррекции полученных данных с клиническими симптомами. Уровни андрогенов в сыворотке крови могут отражать степень локального воздействия вследствие их синтеза в периферических тканяхмишениях и индивидуальных различий чувствительности андрогенных рецепторов.

Симптомы дисфункции щитовидной железы часто напоминают менопаузальные расстройства. Поэтому рекомендуется оценить функцию щитовидной железы при наличии характерных признаков и симптомов или в случае отсутствия ответа на МГТ. Частота возникновения спонтанной преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) составляет до 1% среди женщин в возрасте < 40 лет и 0,1% – в возрасте < 30 лет. При подозрении на ПНЯ рекомендуется измерить уровни ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола, пролактина, тестостерона и тиреотропного гормона (ТТГ) как маркёра функции щитовидной железы. Диагноз ПНЯ ставится при получении двух показателей $\text{ФСГ} > 40 \text{ МЕ/Л}$ с промежутком времени не менее 1 месяца. Поскольку развитие данного синдрома может быть связано с генетическими нарушениями и аутоиммунными заболеваниями, дополнительные обследования должны включать определение кариотипа, премутации гена FMR1 («ломкая X-хромосома»), антител к тиреоидной пероксидазе, надпочечниковых антител, уровень глюкозы натощак. Понятие «овариальный резерв» определяет репродуктивный потенциал женщины на основе подсчёта числа и оценки качества оставшихся ооцитов. Доступные тесты для определения овариального резерва включают биохимические маркёры – уровни ФСГ, АМГ, ингибина В и данные УЗИ (число антравальных фолликулов и объём яичника). Наиболее важные значения

имеют уровни АМГ, ФСГ, особенно у женщин с ПНЯ, нуждающихся в беременности.

Оценка состояния здоровья

В первую очередь оценивается состояние сердечно-сосудистой системы. Оценка антропометрических показателей, измерение уровня АД, оценка сердечно-сосудистого риска должны быть выполнены в соответствии с национальными и международными рекомендациями. Рекомендуется измерение веса и роста с целью подсчёта индекса массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг) / рост (м^2); окружность талии (ОТ) (норма – 80 см) и соотношение ОТ/ОБ (окружность бедра) – норма $< 0,8$. Наибольшее значение для выявления абдоминального/висцерального ожирения имеет ОТ в динамике. Артериальное давление должно быть измерено дважды во время визита к врачу и подсчитано среднее значение систолического и диастолического АД.

Наличие абдоминального ожирения как ключевого признака и двух дополнительных критериев, к которым относятся инсулинорезистентность (ИР) и повышение уровня триглицеридов, снижение содержания липопротеинов высокой плотности холестерина (ЛПВП – ХС) и артериальная гипертензия являются основанием для диагностики метаболического синдрома.

Таблица 13 – Определение и классификация уровней АД (мм рт. ст.)*

Категория	САД	ДАД
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	120-129	80-84
Высокое нормальное	130-139	85-89
Степень 1 (мягкая)	140-159	90-99
Степень 2 (умеренная)	160-179	100-109
Степень 3 (тяжёлая)	≥ 180	≥ 110
Изолированное систолическое АД	≥ 140	≥ 90

* – Классификация ВОЗ/МОАГ (международного общества по артериальной гипертензии).

Таблица 14 – Критерии диагностики метаболического синдрома*

Параметр	Показатели
Центральный (абдоминальный) тип ожирения	От > 80 см (у женщин)
Плюс дополнительные критерии:	
– повышение уровня триглицеридов	$\geq 1,7$ ммоль/л
– снижение уровня ЛПВП – ХС	$< 1,2$ ммоль/л (у мужчин $< 1,0$ ммоль/л)
– повышение уровня ЛПНП – ХС	$>3,0$ ммоль/л
– артериальная гипертензия	$AD \geq 130/85$ мм рт. ст
– гликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак)	$>6,1$ ммоль/л
– нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой по данным ОГTT)	$>7,8$ и $<11,1$ ммоль/л

* – Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) ЛПВП-ХС – липопротеины высокой плотности-холестерин; ЛПНП-ХС – липопротеины низкой плотности холестерин; ОГTT – оральный глюкозотolerантный тест.

У всех женщин в пери- и постменопаузе, обращающихся за медицинской помощью по поводу менопаузальных симптомов, необходимо регулярно оценивать риск ССЗ или риск фатальных сердечно-сосудистых событий в течение последующих 10 лет. В Европейских рекомендациях используются следующие категории степени риска – низкий, средний (умеренный), высокий и очень высокий. Терапевтическое вмешательство и настоятельные рекомендации по изменению образа жизни необходимы у женщин с умеренным риском и выше. Скрининг для выявления лиц с повышенным риском переломов проводится с помощью алгоритма FRAX, позволяющего оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность перелома бедра и основных низкотравматических переломов (%). Термин «основные низкотравматические переломы» объединяет клинически значимые (т. е. сопровождаемые болью) переломы тел позвонков, перело-

мы бедра, плечевой кости и лучевой кости. Проведение двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) рекомендуется лицам с критериями FRAX в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов, а также для оценки динамики минеральной плотности кости (МПК) у лиц без терапии и эффективности проводимой терапии с интервалом не более 12 месяцев от первого исследования.

Таблица 15 – Диагностика остеопороза у женщин в постменопаузе на основании минеральной плотности кости (МПК)*

Классификация	МПК	Т-критерии
Норма	В пределах 1 стандартного отклонения (SD) от среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерии – 1,0 и выше
Остеопения	От 1,0 до 2,5 SD ниже среднего значения по сравнению с молодыми представителями здоровой популяции	Т-критерий от – 1,0 до – 2,5
Остеопороз	На 2,5 SD и ниже среднего значения по сравнению с молодыми представителями здоровой популяции	Т-критерий – 2,5 и ниже
Тяжёлый остеопороз	На 2,5 SD и ниже среднего значения по сравнению с молодыми представителями здоровой популяции	Т-критерий – 2,5 и ниже с наличием одного или более переломов

*Согласно критериям ВОЗ, 2009.

Комплексное уродинамическое исследование проводится при недержании мочи и других нарушениях мочеиспускания

В ходе исследования определяют физиологический и максимальный объём мочевого пузыря, максимальную скорость потока мочи, максимальное уретральное сопротивление, индекс урет-

рального и/или детрузного давления, наличие остаточной мочи. Полученные данные позволяют определить форму и степень тяжести недержания и разработать план ведения таких пациенток.

Ведение женщин в пери- и в постменопаузе

Ведение женщин в переходном периоде и в постменопаузе требует комплексного подхода с использованием гормональных или негормональных методов лечения вазомоторных и других менопаузальных расстройств, неспецифических профилактических мероприятий, включающих адекватную физическую активность, правильное питание, ведение здорового образа жизни в целом.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

МГТ рекомендуется при наличии умеренных и тяжёлых менопаузальных симптомов. Целью назначения МГТ является частичное восполнение дефицита половых гормонов с использованием минимально – оптимальных доз гормональных препаратов, способных улучшить общее состояние пациенток, купировать менопаузальные симптомы, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений. Рекомендуются индивидуальный подбор режима и методы введения препаратов с учётом выраженности симптомов, личного и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований. Следует придерживаться так называемой временной гипотезы: назначать МГТ женщинам в возрасте <60 лет или при длительности постменопаузы <10 лет.

Показания для назначения МГТ:

- вазомоторные симптомы, сопровождающиеся изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы генитоуринарного синдрома, сексуальная дисфункция;
- профилактика остеопороза;

- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артриты, мышечные боли, снижение памяти;
- преждевременная, или ранняя менопауза;
- двусторонняя овариэктомия.

Противопоказания для назначения МГТ:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы, эндометрия, яичников;
- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- эстрогенчувствительные формы рака в анамнезе;
- тяжелая дисфункция печени;
- менингиома (для гестагенов);
- венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе).

Заболевания и состояния, не являющиеся противопоказанием для назначения МГТ:

- бронхиальная астма;
- доброкачественные заболевания молочных желёз в анамнезе;
- патологические изменения ПАП мазка /рак шейки матки в анамнезе;
- ношение контактных линз;
- депрессия;
- диабет 1 или 2 типа;
- контролируемая АГ;
- гиперлипидемия;
- меланома;
- рассеянный склероз;
- ожирение;
- почечная недостаточность;
- серповидно-клеточная анемия;
- курение;

– заболевания щитовидной железы.

Существует ряд заболеваний и состояний, при которых женщина заслуживает более пристального внимания, поскольку ей может потребоваться коррекция терапии.

МГТ включает короткий спектр гормональных препаратов и путей введения, которые потенциально имеют различные риски и преимущества. Термин «эффект класса» может вводить врача в заблуждение, поэтому следует опираться на характеристики конкретного препарата. Существует несколько режимов МГТ, которые назначаются в зависимости от возраста женщины, фазы климактерия, наличия матки и клинической характеристики женщины. Монотерапия эстрогенами проводится у женщин с удалённой маткой в зависимости от фазы климактерия. Необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объём операции (тотальная или субтотальная). Используются препараты, содержащие 17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат, эстриол.

Монотерапия гестагенами проводится в переходном периоде для регуляции цикла и профилактики гиперпластических процессов эндометрия. Используются микродозированный прогестерон (перорально или вагинально), ут疆естан.

Циклический режим комбинированной МГТ используется у женщин с интактной маткой в перименопаузе: двухфазные препараты, содержащие эстрадиол или эстрадиола валерат в комбинации с левоноргестрелом (2/10, 2/15), дидрогестероном (2/10, 1/10) или медоксипрогестероном. Эти препараты не обладают контрацептивным эффектом. Непрерывный комбинированный режим МГТ используется у женщин в постменопаузе: низкодозированные эстрадиол/дидрогестерон, эстрадиол/дроспиренон или ультразнекодозированный эстрадиол/дроспиренон (0,5/0,25), а также тиболон, который в организме превращается в эстрогеновый, гестагенный и андрогенный метаболиты. Пути введения

гормональных препаратов: пероральный (таблетки), парентеральный, трансдермальный – гели/пластыри, вагинальный – таблетки/кремы/кольца, инъекционный.

Пероральный метод МГТ улучшает некоторые показатели липидного спектра крови: снижает уровень общего холестерина и ЛПНП-ХС, повышает уровень ЛПВП-ХС, уменьшает степень окисления ЛПНП-ХС, а значит, процессы атерогенеза; улучшает обменные процессы в эндотелии сосудов (повышение синтеза оксида азота, простациклина и др.), способствуя снижению резистентности сосудистой стенки.

Парентеральный режим ЗГТ:

- нечувствительность к пероральной МГТ;
- болезни печени, поджелудочной железы, нарушение процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- расстройства коагуляции, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до и на фоне пероральных контрацептивов;
- артериальная гипертензия ($> 170/100$ мм рт. ст.);
- повышение риска развития желчнокаменной болезни;
- мигрени.

Женщинам в перименопаузе с интактной маткой гель или пластырь с эстрогенами необходимо назначать в течение 4 недель с обязательным добавлением прогестагена в течение последних 12–14 дней в циклическом режиме (микронизированный прогестерон по 200 мг/сут.), затем перерыв в течение 5–7 дней для менструально-подобного кровотечения. Женщинам в постменопаузе с интактной маткой прогестерон добавляют к гелю или пластырю с эстрогеном в непрерывном режиме в более низкой дозировке (микронизированный прогестерон по 100 мг/сут., чтобы избежать менструально-подобных кровотечений. Необходимо мониторирование эффективности и безопасности МГТ:

- первый визит пациентки к акушеро-гинекологу должен состояться через 6–8 недель для выявления возможных нежелательных эффектов, далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год;
- УЗИ органов малого таза;
- маммография 1 раз в год;
- онкоцитология шейки матки и ВПЧ-тест (методом ПЦР);
- биохимическое исследование крови (глюкоза, билирубин, печёночные ферменты, липидограмма);
- ТТГ (по показаниям);
- гемостазиограмма, денситометрия, определение уровня витамина D (по показаниям).

Ежегодное обследование пациенток на фоне МГТ с целью оценки эффективности лечения и необходимости в его продолжении, возможного повышения риска развития рака репродуктивных органов (эндометрия, молочных желёз), ВТЭ, ССЗ.

Решение о более длительном использовании МГТ рекомендуется принимать на усмотрение хорошо информированной женщины и её врача, это должно быть индивидуально и приниматься при продолжающихся вазомоторных симптомах и снижении костной массы, подтверждаться соответствующей документацией и сопровождаться периодической переоценкой баланса пользы/риска терапии.

На данный момент нет окончательного решения, каким образом лучше прекратить приём МГТ: постепенно или резко.

Согласно медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ возраст женщины в качестве единственного фактора не может служить противопоказанием для использования доступных контрацептивных методов. Надёжная контрацепция должна применяться до 2 лет после последней менструации у женщин в возрасте < 50 лет и в течение 1 года постменопаузы у женщин в возрасте > 50 лет. Однако

у женщин, использующих КОК, могут возникать трудности с подтверждением наступления менопаузы. В таких случаях следует остановить приём гормонального средства, как правило, на 2–3 месяца (женщина должна применять негормональный метод контрацепции, в течение которого необходимо несколько раз измерить уровень ФСГ (> 25 – 30 МЕ/Л) или констатировать наличие аменореи и / или менопаузальных симптомов.

В перименопаузе с учётом возраста женщин предпочтительнее применять КОК с идентичными натуральному эстрогену – эстрадиолу или эстрадиола валерату (E2B), обладающими более благоприятными метаболическими и гемостатическими эффектами по сравнению с препаратами, содержащими этинилэстрадиол. Комбинацию E2B/ диеногест благодаря антиандрогенному эффекту прогестина можно использовать в случае развивающейся в переходном периоде относительной гиперандрогении, способствующей развитию метаболических нарушений.

В перименопаузе АМК в виде обильных, нерегулярных и длительных кровотечений чаще обусловленных ановуляцией и характеризующихся повышением риска гиперплазии эндометрия. В этот период у женщин, нуждающихся в контрацепции, можно использовать доказанные положительные эффекты комбинации E2B/ диеногест, имеющей зарегистрированные показания: «пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных выделений без органических патологий». Что касается кровотечений на фоне МГТ, следует предупредить женщину, что в первые 3–4 месяца использования непрерывного комбинированного режима гормональной терапии нередко отмечаются нерегулярные кровянистые выделения или «мазня», которые не требуют дополнительного обследования. Частота появления нерегулярных кровянистых выделений может быть снижена за счёт повышения соотношения содержания прогестерона в препарате по отношению к эстрогену и учёта его

характеристик (предпочтительнее производные 19-норгестостерона). У большинства женщин количество прорывных кровотечений ниже на фоне так называемых ультранизкодозированных режимов МГТ (содержание эстрадиола 0,5 мг/сут.). Более низкая доза эстрогена требует соответственно более низкой дозы прогестерона, которая при этом обеспечивает хороший профиль безопасности в отношении эндометрия, более высокие уровни аменореи и снижение риска кровотечений по сравнению со стандартными дозами. Тем не менее, нельзя учитывать так называемый интраиндивидуальной вариабельности (intra – subject variability) ответ на лечение у отдельных женщин, поэтому иногда приходится вернуться к препаратуре с более высокими дозами гормонов. Монотерапия эстрогенами не должна назначаться женщинам с интактной маткой, поскольку она связана с повышенным риском гиперплазии и рака эндометрия, коррелирующего с продолжительностью лечения и дозы гормона. Для защиты эндометрия необходимы адекватная доза и длительность приёма прогестагена. Все женщины, получающие МГТ, должны незамедлительно сообщить о любом нерегулярном кровотечении из половых путей.

Рекомендуется применение альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств у женщин, имеющих противопоказания к МГТ или не желающих получать её по каким-либо причинам. При назначении альтернативных методов лечения необходимо объяснить женщинам, что данная терапия имеет ограниченные доказательства эффективности. Роль альтернативных методов терапии при ведении пациенток в менопаузальном периоде, как с целью облегчения симптомов, так и для профилактики отдаленных осложнений остаётся противоречивой. К препаратам, которые достоверно облегчают вазомоторные симптомы, относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного

захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), некоторые противоэпилептические препараты (например габапентин и др.), однако они не имеют одобренных показаний для этой цели. Только рексетин в дозе 7,5 мг одобрен Управлением по контролю качества лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) для лечения монопаузальных симптомов (в РФ в такой низкой дозе не доступен).

У женщин, с заболеванием рака молочной железы в анамнезе, СИОЗС/ СИОЗСН являются основным методом лечения вазомоторных симптомов, однако следует избегать применения пароксетина на фоне приёма тамоксифена вследствие ангибирующего влияния на его метаболизм и снижения эффективности и отдавать предпочтение другим средствам, например венлафаксину и циталопраму.

Обычно требуется постепенное увеличение дозы нейроактивных препаратов с целью минимизации побочных эффектов. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее 2-х недель во избежание появления симптомов отмены. Продолжительность лечения вазомоторных симптомов негормональными средствами следует периодически пересматривать, так же как и при применении МГТ.

Согласно последним рекомендациям Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, 2016) МГТ – это не стандартный режим лечения, назначенный «стандартной» женщине. Польза и риски терапии значительно отличаются в зависимости от конкретных обстоятельств, и проведенные за прошлые десятилетия исследования помогли понять, что риски могут быть минимизированы, а преимущества максимизированы с помощью выбора оптимального режима терапии, назначенного в оптимальное время. Использование стратегии индивидуально подобранных режимов терапии требует от врача постоянного повышения своих знаний по этому вопросу.

Метаболиты прогестерона:

- обладают собственной активностью и уникальной ролью в поддержании беременности
- обеспечивают полный спектр эффектов натурального прогестерона



Рисунок 34 – Метаболиты прогестерона

НЕОВИР®

Оксодигидроакридинилацетат натрия



ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

НЕОВИРоятное дополнение



ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ
ЭФФЕКТ 28 ДНЕЙ*

Надежная профилактика
гриппа и других острых
респираторных вирусных
заболеваний

Однократное введение
лекарственного препарата
НЕОВИР® снижает риск
заболевания гриппом в
2,8 раза



в комплексной терапии
ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Рисунок 35 – Неовир. Препарат противовирусного
и иммуномодулирующего действия

Литература

1. Андреева, Е.Н. Слышу голос из прекрасного далёка... Антиэйджинговые стратегии в практике акушера – гинеколога / Е.Н. Андреева, Х.Ю. Симоновская, М.В. Труш // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – № 3(32). – С. 80-86.
2. Ашрафян, Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев. – М.: Изд-во Димитрейд График групп, 2007. – 216 с.
3. Ашрафян, Л.А. Современная онкология, молекулярная биология и перспективы эффективной терапии / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев. – М.: Молодая гвардия, 2015. – 96 с.
4. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. – 800 с.
5. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции / И.Б. Манухин [и др.]. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 304 с.
6. Гинекология: Национальное руководство / Российское об-во акушеров-гинекологов; гл. ред.: Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1007 с.
7. Гинекология: Национальное руководство: краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 704 с.
8. Гиперпролактинемия у женщин: методические рекомендации / авт.-сост.: В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский, В.И. Беглов. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2013. – 72 с.

9. Климактерий и климактерические расстройства: методические рекомендации / авт.-сост.: В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский, Ю.М. Голешева. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2009. – 58 с.
10. Клиническая онкогинекология / под ред. проф. В.П. Казаченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство БИНОМ, 2016. – 424 с.
11. Клинические рекомендации по акушерству и гинекологии / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 4-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 1024 с.
12. Клинические рекомендации. Остеопороз: [Электронный ресурс] / МЗ РФ, Российская ассоциация эндокринологов. – 2016. – Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinicrecomendations/rec_osteopor_12.12/16.pdf.
13. Манушарова, Р.А. Руководство по гинекологической эндокринологии / Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова. – 2- е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011 – 496 с.
14. Менопауза / пер. с англ. под ред. проф. В.П. Сметник. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 240 с.
15. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клинические рекомендации (протоколы). – М., 2014. – 57 с.
16. Неоперативная гинекология / под. ред. В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006.– 632 с.
17. Онкология: Клинические рекомендации / под ред. академика РАН М.И. Давыдова. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. – 680 с.
18. Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, А.А. Попов. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс – информ, 2007. – 320 с.

19. Опухоли женской репродуктивной системы / под ред. М.И. Давыдова, В.И. Летягина, В.В. Кузнецова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 376 с.
20. Патология климактерия: руководство для врачей / под ред. Л.В. Аккер. – М.: Изд-во «МИА», 2010. – 440 с.
21. Дедов, И.И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 592 с.
22. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению метаболического синдрома: Второй пересмотр // Практическая медицина. – 2010. – № 44. С. 71-101.
23. Руководство по амбулаторно – поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
24. Сметник, В.П. Парентеральный путь введения эстрогенов и прогестагенов: показания и эффективность / В.П. Сметник // Климактерий. – 2014. – № 3. – С. 14-15.
25. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников / И.Г. Корнева, Е.А. Калинина, Т. Сароян [и др.]. – М., 2013. – 27 с.
26. Хирургическая менопауза / под ред. Л.В. Аккер, А.И. Гальченко – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 168 с.
27. Цвелев, Ю.В. Ephraim McDowell (1771-1830). Первопроходец (к 200-летию выполнения первой овариотомии) / Ю.В. Цвелев, Д.Б. Фридман // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 3. – С. 105-111.
28. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2016. – 832 с.

29. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group // Climacteric. – 2016. – Vol. 19, N.2. – P. 109-150.
30. Baldwin, M.K. Contraception during the perimenopause / Baldwin M.K., Jensen J.T. // Maturitas. – 2013. – N. 76. – P. 235-42.
31. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition / Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. [et al]; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // JAMA intern Med. – 2015. – Vol. 175, N. 4. – P. 531-539.
32. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis / Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S. [et al.] // Obstet Gynecol. – 2010. – N. 116. – P. 160-167.
33. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency / Webber L., Davies M., Anderson R. [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – N. 31(5). – P. 926-937.
34. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / Munro M.G., Critchley H.O.D., Brode M.S., Fraser I.S. // J. Gynecol Obstet. – 2011. – N. 113. – P. 3-13.
35. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble / Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D. [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 389, N. 10076. – P. 1323-1335.
36. Jane, F.M. A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause / F.M. Jane, S.R. Davis // Climacteric. – 2014. – Vol. 17, N. 5. – P. 564-579.
37. Lethaby, A. Local oestrogen for vaginal atrophy in post-menopausal women / A. Lethaby, R.O. Ayeleke, H. Roberts // Cochrane Database Sys Rev. – 2016. – N.8. – CD001500.

38. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition / Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. //J. Am Heart Assoc. – 2016. – Aug. 3, N. 5(8). – E003609.
39. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy / De Villiers T.J, Hall J.E., Pinkerton J.V., P'erez S. Cerdas, Rees M., Yang C., Pierroz D.D. // Climacteric. – 2016. – Aug., N. 19(4). – P. 313-315.
40. Shaver, J.L. Sleep and menopause: a narrative review / J.L. Shaver, N.F. Woods // Menopause. – 2015. – N. 22(8). – P. 899-915.
41. Shifren, J.L. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women / Shifren J.L., Glass M.L. // Menopause. – 2014. – N. 21. – P. 1038-1062.
42. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. – 2017. – Jul., Vol. 24, N. 7. – P. 728-753.
43. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study / Abdulnour J., Doucet E., Brochu M., [et al.] // Menopause. – 2012. – N. 19. – P. 760-767.
44. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. [et al.] // J. Clin Endocrinol Metab. – 2015. – N. 81. – P. 88-92.

Хирургическая менопауза

Авторы:

Кулавский Василий Агеевич
Пушкарёв Василий Александрович
Кулавский Евгений Васильевич
Пушкарёв Алексей Васильевич

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293;
e-mail: gigo07@mail.ru

Подписано в печать 02.11.2018 г.
Формат 60×84/16.
Усл.-печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 7,49.
Тираж 500 экз. Заказ № 925.