

*Л. Н. Васильева, Н. Н. Рубахова, Е. В. Никитина,
О. С. Лобачевская, Д. О. Соколовская*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлен обзор последних тенденций диагностики и лечения климактерических нарушений у женщин. Климакс, являясь физиологическим периодом доминирования инволюционных процессов в репродуктивной системе, часто предопределяет неблагоприятный прогноз в отношении дальнейшей жизни. В статье указаны типы нарушений, возникающих в климактерическом периоде. В качестве инструмента для определения стадии старения женской репродуктивной системы рассматривается система стадийных критериев согласно The Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. Приведены направления лечения в соответствии со стадиями старения репродуктивной системы.

Ключевые слова: климактерический период, климактерический синдром, стадии старения репродуктивной системы, менопаузальная гормонотерапия.

***L. N. Vasilyeva, N. N. Rubahova, E. V. Nikitina,
O. S. Lobachevskaya, D. O. Sokolovskaja***

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MENOPAUSAL DISORDERS

The article presents a literature review of the recent trends in the problem of diagnostics and menopausal disorder treatment in women. Being physiological period when the reproductive system dominated by the involutionary processes, menopause is often prejudice poor prognosis with regard to the future life. This article specifies the type of disorders that arise during menopause. As an instrument for determining the stages of reproductive aging in women in the context

of menopause. The Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 staging system is being proposed for consideration. In accordance with the stages of reproductive aging in women main directions in treating menopause disorder were provided.

Key words: *menopause, menopause disorder, the stages of reproductive aging, menopause hormone therapy.*

До XX столетия средняя продолжительность жизни женского населения редко превышала детородный рубеж. С течением времени, развитием медицины и улучшением бытовых условий продолжительность жизни увеличилась, и, вместе с тем, появился ряд проблем, ассоциированный с естественным процессом старения человеческого организма. Одна из таких проблем – климакс, который, являясь физиологическим периодом доминирования инволюционных процессов в репродуктивной системе, в ряде случаев приносит немало неудобств, а порой и предопределяет неблагоприятный прогноз в отношении дальнейшей жизни.

Среднестатистический возраст, на который приходится начало климактерического периода, у жительниц Европы приходится на 45–55 лет. В тоже время спонтанное преждевременное наступление менопаузы у женщин в возрасте до 40 лет встречается у 1 % женщин среди всей популяции земного шара, и до 30 лет у 0,1 % женщин соответственно [9, 10]. По данным ВОЗ к 2025 году численность женщин в возрасте более 60 лет достигнет 1 миллиарда.

В Республике Беларусь на конец 2016 года проживало более 2 миллионов женщин, находящихся в фазе вступления или же непосредственно в самом климактерическом периоде, что составляет 46,9 % от всей женской популяции страны в этот период (диаграмма 1) [1].

Также необходимо отметить, что с увеличением возраста количество женщин нашей страны, оценивающих свое здоровье как «плохое» растет, и оценивающих его как «хорошее» падает (диаграмма 2) [1].

Рецепторы к женским половым гормонам найдены практически во всех тканях человеческого организма, что доказывает важность половых стероидов для поддержания его нормальной жизнедеятельности. В то же



Диаграмма 1. Процентное соотношение женщин в возрасте от 45 лет и более по отношению к остальным возрастным группам в РБ за 2016 год

время климактерический период неразрывно связан с недостаточным количеством женских половых гормонов, что может проявляться различными характерными симптомами, объединяющимися в отдельную нозологическую форму – климактерический синдром. Данные изменения могут приводить к значительному ухудшению качества жизни, а кроме того возрастает риск заболеваемости и в последующем смертности от «болезней старения». По данным Белстата в структуре смертности в РБ в 2016 году на первом месте стоят болезни системы кровообращения (диаграмма 3) [1]. Эти болезни у женщин во многом сопряжены с изменениями функционирования организма в климактерическом периоде (прогрессирование атеросклероза, ишемическая болезнь сердца, инсульты).

Таким образом, своевременная диагностика и грамотная коррекция гормональных изменений в климактерии в сочетании с лечением соматической патологии

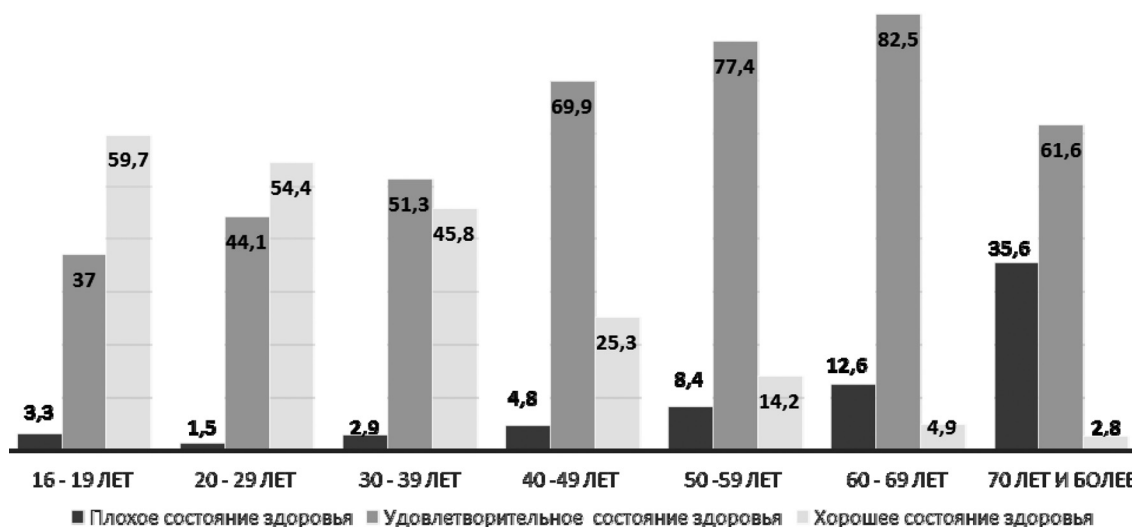


Диаграмма 2. Субъективная оценка женщинами, соответствующей возрастной категории, состояния своего здоровья в РБ за 2015 год (по данным выборочного обследования домашних хозяйств по уровню жизни на начало года, в процентах к итогу)



Диаграмма 3. Структура женской смертности в РБ за 2015 год поможет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни женского населения.

В настоящее время основной гипотезой в патогенезе наступления климакса является теория генетически запрограммированной инволюции яичников, которая сопровождается недостаточной продукцией ингибина, что приводит к повышению уровней ФСГ и ЛГ и, как следствие, появлению ановуляторных циклов с последующей атрезией фолликулов. Прекращение овуляции нарушает циклическую секрецию эстрадиола и прогестерона, наступает склероз ткани яичников. После наступления менопаузы основными источниками эстрогенов (эстрона) в женском организме становятся периферические ткани (жировая, мышечная и другие). При этом соотношение андрогенов и эстрогенов резко меняется в сторону первых. Общим у всех женщин в климаксе является снижение количества прогестерона [2].

Данные изменения могут приводить к значительному ухудшению качеству жизни, а кроме того возрастает риск заболеваемости и в последующем смертности от «болезней старения» (таблица 1) [3, 6, 7, 11][14].

По данным президента Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов В. П. Сметник климактерический синдром встречается у 37 % женщин в пременопаузе, у 40 % – в менопаузе и у 21 % – в постменопаузе, и это лишь те, которые обратились за медицинской помощью [4].

В 2001 г. Рабочей Группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Repro-

ductive Aging Workshop – STRAW), Park City, штат Юта, США, июль, 2001 была разработана система критериев, с помощью которой практикующие врачи и исследователи смогли выделять различные этапы функционирования репродуктивной системы женщин, начиная с подросткового возраста вплоть до наступления менопаузы и далее постменопаузы. На протяжении последующих 10 лет была продемонстрирована ценность этих общепринятых критериев, как для клинической практики, так и для научных исследований. Однако одним из существенных недостатков данных критериев STRAW являлась возможность их использования только у здоровых женщин.

В 2011 г. рабочая группа экспертов STRAW+10 в ходе симпозиума, состоявшегося 20–21 сентября 2011 г. в Вашингтоне, США пересмотрела эти критерии с учетом новых научных достижений. Экспертами были уточнены критерии, основанные на эмпирических анализах четырех когортных исследований, которые помогают в определении того или иного периода в жизни женщины (таблица 2) [8].

Система стадийных критериев STRAW+10 применима практически ко всем женщинам вне зависимости от возраста, демографических характеристик, ИМТ и образа жизни, кроме пациенток, имеющих следующую патологию: синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, состояние после гистерэктомии/абляции эндометрия, женщины, проходящие химиотерапию [12, 13].

Ранний этап переходного периода (стадия –2). Ранняя стадия перехода в постменопаузу характеризуется нарастанием варибельности продолжительности менструальных циклов, что определяется стабильными различиями на 7 и более дней при сравнении 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 постменопаузу также характеризуются повышенным уровнем ФСГ в фолликулярной фазе при наличии варибельности значений, а также низким показателем антимюллеровского гормона (АМГ) и числа антральных фолликулов (ЧАФ).

Поздний этап переходного периода (стадия –1). Поздняя стадия перехода в менопаузу отличается появлением аменореи с продолжительностью от 60 дней и более. Менструальные циклы в рамках этого периода характеризуются повышенной варибельностью по длительности, крайне выраженными колебаниями уровня

Таблица 1. Типы нарушений, возникающих в климактерическом периоде

Тип нарушений	Симптомы
Вазомоторные	Приливы жара, ознобы, потливость, сердцебиение, головная боль, головокружения, колебания АД, парестезии, гиперемия кожи
Эмоционально-психические	Раздражительность, плаксивость, тревога, снижение либидо, памяти, бессонница, депрессивные состояния, конфликтность, мнительность
Урогенитальные	Зуд, сухость, диспареуния, атрофические кольпиты, упорные циститы, недержание мочи
Изменение кожи и ее придатков	Морщины, сухость кожи, ломкость ногтей, поредение волос, ухудшение состояния десен
Сексуальная дисфункция	Ощущение утраты сексуальной привлекательности, снижение либидо, ухудшение качества половой жизни, отсутствие сексуального удовлетворения
Обменные нарушения	Ожирение, атеросклероз, остеоартроз, остеопороз, пародонтоз, болезнь Альцгеймера

Таблица 2. Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. Взято из публикаций Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. Рисунок 1. Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10

Стадия	Менархе				ПМ (0)					
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
Продолжительность	различная				различная	1 – 3 года	2 года (1 + 1)	3 – 6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ			Низкий	Различный*	↑ Различный*	↑ > 25 МЕ/л **	Различный	Стабильный		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы Очень вероятно			Усугубление симптомов атрофии мочевого тракта

* Кровь исследуют на 2–5 день менструального цикла, ↑ – повышенный уровень показателя;

** Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза.

Таблица 3. Референсные значения подтверждающих критериев, используемых в системе стадийных критериев STRAW+10*

Оцениваемый критерий	Референсные значения				
	Препубертатный период		Репродуктивный период		Период менопаузы
Анти – Мюллеров гормон	<8,9 нг /мл		1,0–10,6 нг/мл		<1 нг/мл
Ингибин В	Женщины 0–18 лет		Женщины 18–120 лет		Постменопаузальный период
	<83,0 пг/мл		<273,0 пг/мл		<4,0 пг/мл
ФСГ	Женщины от 15 лет до возраста наступления менопаузы				Постменопаузальный период
	1,37–9,90 МЕД/мл				19,30–100,60 МЕД/мл
Антральные фолликулы	Очень низкое	Низкое	Умеренное снижение	Нормальное (среднее) значение	Нормальное (хорошее) значение
	<4	4–7	8–10	11–14	15–30

* Оцениваемые критерии до менопаузы исследуются на 2–5 день менструального цикла.

гормонов, а также преобладанием ановуляторных циклов. Для позднего переходного периода характерны показатели, превышающие 25 МЕ/л, определенные при случайном заборе образца крови. На основе данных исследований, проводимых с оценкой данных менструальных календарей и изменений уровня ФСГ и эстрадиола, было показано, что эта стадия продолжается, в среднем, от 1 до 3-х лет. На протяжении данного периода возможно появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера.

Ранний постменопаузальный период (Стадии +1a, +1b, +1c). Уровень ФСГ продолжает повышаться, а содержание эстрадиола продолжает уменьшаться до истечения примерно 2-х лет с момента последней менструации, после чего уровни каждого из упомянутых гормонов стабилизируются. Таким образом, STRAW+10 рекомендует разделить раннюю постменопаузу на три стадии (+1a, +1b и +1c).

Каждая из стадий +1a и +1b длится 1 год и завершается в тот момент, когда наступает стабилизация

Таблица 4. Возможные режимы менопаузальной гормонотерапии в соответствии со стадиями старения репродуктивной системы, разработанные рабочей группой STRAW+10

Режим МГТ	Терминология	Стадия старения репродуктивной системы			Условия
		-2	-1	+1a	
Монотерапия эстрогенами (прерывистые курсы или непрерывный режим)	Перименопауза	-2	-1	+1a	1. Тотальная гистерэктомия*
Монотерапия прогестагенами	Переходный период	-2		-1	1. Матка интактна
Комбинированная терапия в циклическом режиме (прерывистом или непрерывном)	Перименопауза	-2	-1	+1a	1. Матка интактна
	Переходный период				
Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме	Постменопауза +1b+1c			+2	1. Матка интактна

* В случаях субтотальной гистерэктомии и при гистерэктомии по поводу эндометриоза рекомендован режим комбинированной терапии в непрерывном режиме.

уровня ФСГ и эстрадиола. Стадия +1a соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения того факта, что последний менструальный цикл действительно является завершающим. Это означает конец, так называемой «перименопаузы». Данный термин все еще широко используется и означает период времени, соответствующий менопаузе и «около» нее, а именно: перименопауза начинается на стадии -2 и завершается через 12 месяцев с момента ПМ. Стадия +1b включает оставшийся период, соответствующий быстрым изменениям среднего показателя уровня ФСГ и эстрадиола. С учетом результатов исследований, проводимых с целью оценки изменений гормонального фона, можно считать, что стадии +1a и +1b вместе составляют, в среднем, 2 года. На протяжении этой стадии наиболее вероятно появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера.

Стадия +1c представляет собой период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня эстрадиола, что продолжается от 3 до 6 лет. Таким образом, весь ранний период постменопаузы длится приблизительно в течение 5–8 лет.

Поздний постменопаузальный период (стадия +2). Стадия +2 соответствует периоду, на протяжении которого дальнейшие изменения репродуктивной и эндокринной функции 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 мочевого тракта. Однако даже по прошествии многих лет после менопаузы может отмечаться дальнейшая тенденция к снижению уровня ФСГ у очень пожилых женщин.

У женщин, принимающих КОК, диагностика наступления менопаузы может вызвать затруднения, так как данные препараты могут искажать действительный гормональный профиль пациентки [5]. Таким пациенткам рекомендуется прекратить прием вышеуказанных препаратов с переходом на негормональные методы контрацепции, если это требуется, с последующим определением основных и подтверждающих критериев в динамике. В соответствии с вышеуказанными критериями представляется возможным градация пациенток в соответствии со стадиями старения репродуктивной системы и, соответственно, подбор наиболее адекватного

режима МГТ для коррекции возникающих климактерических изменений (таблица 4) [12].

Результаты проведенных к настоящему времени эпидемиологических и клинических исследований подтвердили, что процесс старения репродуктивной системы, несмотря на влияние демографических факторов, образа жизни и ненормального индекса массы тела, проходит по четко очерченной и предсказуемой схеме. Современные данные свидетельствуют о том, что рекомендации STRAW+10 могут быть применимы к большинству женщин. Предложенный подход позволит значительно улучшить качество диагностики климактерических изменений с последующей своевременной адекватной их коррекцией, что будет способствовать улучшению качества жизни женщины в пери- и постменопаузе.

Литература

1. Женщины и мужчины Республики Беларусь. 2016: Статистический сборник / редкол.: И. В. Медведева, И. С. Кангро, Ж. Н. Василевская [и др.]. – М.: Белстат, 2016. – 215 с.
2. Козюк, Г. В. Климакс (менопауза) и заместительная гормональная терапия / Г. В. Козюк // Медицинские новости. – 2004. – № 7. – С. 48–54.
3. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клин. рекомендации (протоколы) / Министерство здравоохранения РФ; сост. В. П. Сметник, Г. Т. Сухих, Е. Н. Андреева и др. – М., 2014. – С. 13–14.
4. Сметник, В. П. Руководство по климактерию: учеб. пособие / В. П. Сметник, В. И. Кулаков. – М.: Медицина, 2001. – 688 с.
5. Юренева, С. В., Ильина Л. М. Альтернативный путь решения специфических проблем перименопаузы / С. В. Юренева, Л. М. Ильина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – № 4. – С. 685–695.
6. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis / Weber MT, Maki PM, McDermott MP // Steroid Biochemical Mol Biol. – 2014 – № 142). – P. 120–12.
7. de Villiers, T. J. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women / de Villiers TJ // Obstetrics and gynecology. – 2012. – P. 103–125.
8. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +13: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S. D. Harlow, M. Gass, J. E. Hall [et al.] // Climacteric. – 2014. – 135–140.
9. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Ranay & A. Fenton the IMS Writing Group. – М.: Taylor & Francis Group, 2016. – С. 110–150.

10. *Incidence of premature ovarian failure* / C. B. Coulam, S. C. Adamson, J. F. Annegers // *Obstetrics and gynecology*. – 130129. – P. 904–9.

11. *Prevention of diseases after menopause* / Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, et al. // *Climacteric*. – 2014. – (110). – P. 540–59.

12. *Sioban*, D. Harlow, Margery Gass, Janet E Hall, Roger Lobo, Pauline Maki, Robert W. Rebar, Sherry Sherman, Patrick M. Sluss, Tobie J. de Villiers. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished

agenda of staging reproductive aging [Электронный ресурс] / The North American Menopause Society. – Электрон. журн. – The journal of the North American Menopause Society, 2012.

13. *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)* / M. R. Soules, S. Sherman, E. Parrot [et al.] // *Climacteric*. – 2001. – P. 2910–102.

14. *The effect of hormones on the lower urinary tract* // D. Robinson, P. Toozs-Hobson, L. Cardozo // *Menopause*. – 2014. – P. 155–92.

Поступила 07.03.2018 г.