



Еволюція уявлень про клімактерій та менеджмент менопаузи

З.М. Дубоссарська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпропетровської державної медичної академії

Ю.О. Дубоссарська, д.м.н., завідувачка кафедри акушерства, гінекології та педіатрії Дніпропетровського медичного інституту традиційної та нетрадиційної медицини

*Що таке жінка після п'ятдесяти?
Це страх в її очах! І все інше...
М. Жванецький*

Праці видатного геронтолога України В.В. Фролькіса давно стали надбанням світової науки. Саме йому з групою співробітників Інституту геронтології АМН України вдалося довести, що поряд із процесом старіння існує процес антистаріння (віта-укт, від латинського «віта» — життя і «ауктум» — збільшувати).

Процес старіння зумовлений впливом екзогенних та ендогенних чинників, генетичними проблемами, хворобами, стресами, порушеннями передачі у двох контурах саморегуляції — геннорегуляторному і нейрогуморальному, а також ксенобіотиками, вільними радикалами, кисневим голодуванням, автоімунними процесами, апоптозом, ослабленням нервового контролю.

Процес антистаріння полягає в репарації ДНК, процесах детоксикації, залежить від впливу антиоксидантів, активації ряду обмінних циклів пластичності мозку, ферментів, білків антистаріння, діяльності антигіпоксичної та антистресової систем, мобілізації додаткових функціональних одиниць, появи гігантських мітохондрій, активації ряду зворотних зв'язків, ослаблення зворотного захоплення медіаторів. Звідси висновок, що хоча старіють усі жінки, у кожній з них цей процес відбувається по-своєму, тому що нейрогуморальні механізми старіння є індивідуальними. Вони визначають напрямок та ступінь корекції проявів клімактеричного синдрому.

У своїй книзі «Чотири моделі медицини» професор В.М. Дильман висунув і обґрунтував припущення, згідно з яким існують «нормальні хвороби старості». До них він зарахував і клімакс як етап вікового розвитку. Гасло, сформульоване мудрим академіком В.В. Фролькісом, в якому зазначається, що «старіння тільки підводить людину до прірви, куди скидають її хвороби», змушує нас усвідомити наявність цілого світу вікових змін у гіпоталамусі, де багато дослідників розташовують «годинник старіння».

Існує ще одна наукова гіпотеза: чим старіша матір, тим вищий ризик генетичних аномалій у нащадків — від 0,1% у вагітних віком до 35 років до 3,5% у вагітних віком 45 років, тобто у 35 разів вищий. З цієї точки зору жіночий клімакс, імовірно, захищає нащадків і всю людську популяцію від виродження. У статевих клітинах жінки, можливо, при порушенні регуляції ге-

ному синтезуються чинники, що впливають на синтез статевих гормонів і стан гіпоталамуса. Статеві клітини чоловіка значно менше впливають на генетичний ризик у нащадків, тому і клімакс у чоловіків розвивається поступово, у більш повільному темпі.

Клімактерій (клімакс, клімактеричний період) — це фізіологічний перехідний період у житті жінки від репродуктивної фази з регулярними овуляторними циклами і відповідними циклічними змінами в репродуктивній системі до стану постменопаузи. Цьому періоду властиві вікові зміни в репродуктивній системі, що характеризуються поступовим зниженням і «вимиканням» функції яєчників. Сучасна концепція репродуктивного старіння жінки полягає у визнанні провідної ролі виснаження фолікулярного апарату яєчників. Загальноприйнятим є те, що старіння репродуктивної системи жінки починається ще до народження дівчинки, триває до менопаузи і відбувається внаслідок зниження запасу ооцитів та фолікулів. Прискорення інволюції репродуктивної системи починається з різкого зниження фертильності після 38 років, ще задовго до менопаузи, яка настає у віці 46–55 років. Фізіологічна менопауза настає, коли кількість фолікулів в яєчнику досягає певної критичної величини (від 100 до 1000) і припиняється процес їх дозрівання.

Пострепродуктивний період життя жінки має відповідні стадії: менопаузальний перехід, перименопауза та постменопауза.

Менопаузальний перехід — період часу від 40–45 років до менопаузи, що проявляється зниженням і припиненням фертильності та змінами менструального циклу (МЦ) — укороченням МЦ, олігоменореєю, затримками менструації. Раніше використовували термін «пременопауза».

- Перименопауза — період, який включає менопаузальний перехід та один рік після останньої самостійної менструації і характеризується симптомами дефіциту естрогенів.
- Менопауза — остання самостійна менструація в житті жінки. Точний її термін можна встановити тільки ретроспективно, тобто при відсутності менструації протягом одного року. Середній вік настання менопаузи у жінок в Європі становить 52 роки, а в Україні — 48 років. Менопауза може бути передчасною, ранньою, пізньою та індукованою або штучною.



- Передчасна менопауза – припинення менструацій у жінок віком 37-39 років.
- Рання менопауза – менопауза у жінок віком 40-45 років.
- Пізня менопауза – менопауза у жінок після 55 років.
- Індукована або штучна менопауза включає хірургічну менопаузу і виключення яєчників в результаті променевої або хіміотерапії. Хірургічна менопауза – це менопауза після овариоектомії, гістеректомії чи гістеровариоектомії. Головна відмінність хірургічної менопаузи від природної полягає в тому, що перша пов'язана з видаленням яєчників, що обумовлює різке завершення їх функціонування. При цьому припиняється продукція усіх яєчникових гормонів – естрогенів, прогестерону та андрогенів, що призводить до швидкого прогресування обмінних порушень – атеросклерозу та остеопорозу.
- Постменопауза – період життя жінки, що настає через рік після останніх місячних і триває до кінця життя жінки.

За даними ВООЗ, в більшості країн світу тривалість життя жінок після 50 років коливається від 27 до 32 років, тобто приблизно третину свого життя кожна жінка перебуває в гіпоестрогенному стані. За прогнозами ВООЗ, в світі до 2030 р. в періоді постменопаузи перебуватиме 1,2 млрд жінок, що становитиме приблизно шосту частину населення планети.

Для клінічної практики важливо знати, що ці стадії характеризуються зниженням і подальшою втратою здатності жінки до овуляції та зачаття, тобто зміною характеру МЦ з подальшим припиненням менструацій, а також можливою появою ранніх симптомів інволюційних дисгормональних порушень, так званого клімактеричного синдрому (КС).

Згідно із сучасними уявленнями, універсальними гормональними характеристиками перименопаузального періоду є підвищення у сироватці крові рівня фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ) при практично незмінному рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і зниження рівня прогестерону і естрогенів при відносній гіперандрогенії. У перименопаузі одноразове визначення гормонів в сироватці крові є інформативним тільки для даного МЦ, оскільки в однієї і тієї ж жінки протягом одного року перименопаузи можуть спостерігатися різні за ендокринними характеристиками МЦ («танок» гормонів). Відповідні зміни відбуваються і в ендометрії. Загально визнаним є той факт, що дефіцит естрогенів у крові – це тільки пусковий механізм розвитку ранніх клімактеричних розладів; він також лежить в основі подальших трофічних і метаболічних порушень в організмі жінки.

Крім того, не слід недооцінювати роль пептидів суперсімейства трансформуючого фактора росту β , до яких належать локальні інгібітори (інгібін А і В) і стимулятори (активін А, АВ, В) у яєчниках, антимюллерівський гормон (АМГ). Установлено, що інгібін здійснює негативний зворотний вплив на секрецію ФСГ гіпофізом. Зниження рівня інгібіну В у фолікуліновій фазі МЦ у жінок старше 36 років варто розглядати як ранній біохімічний маркер прискореного виснаження фолікулів і репродук-

тивного старіння. Відповідно зниження рівня інгібіну В відіграє важливу роль у підвищенні вмісту ФСГ задовго до настання менопаузи при незмінних рівнях естрадіолу і ЛГ. Згідно з науковими даними, і в перименопаузі, і в перші 2-3 роки постменопаузи більш важливу роль відіграє зниження синтезу інгібіну в яєчниках, ніж зниження продукції естрадіолу. Це співвідношення гормонів до настання менопаузи співпадає з прискоренням втрати яєникового резерву. Крім того, підвищена секреція активіну під впливом ФСГ збільшує експресію ФСГ-рецепторів у гранульозних клітинах. Це може призвести до прискореного розвитку доміантних фолікулів, що характерно для пов'язаного з віком укорочення фолікулінової фази МЦ. Такі зміни позначаються на ооцитах і можуть підвищити ризик виникнення анеупloidій.

Рівень АМГ більшою мірою корелює з числом антральних фолікулів, ніж інші гормональні маркери оваріального резерву, і знижується з віком жінки. Експресія АМГ в ранню фолікулінову фазу не залежить від рівня ФСГ, на відміну від інгібіну В і естрадіолу, та не міняється протягом МЦ. Зміна рівня АМГ в процесі старіння яєчника відбувається набагато раніше, ніж зміни інших параметрів. Тому рівень АМГ є маркером оваріального віку жінки, який не завжди співпадає з хронологічним.

Таким чином, у зв'язку з прискоренням атрезії фолікулів в яєчниках для клімактерію у жінок характерні такі гормональні критерії:

- прогресуюче підвищення вмісту ФСГ, індекс ЛГ/ФСГ – менше одиниць;
- низький рівень естрадіолу (< 80 пмоль/л) і прогестерону;
- величина співвідношення естрадіол/естрон менша одиниці, можлива відносна гіперандрогенія;
- низький рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди;
- прогресуюче зниження рівня інгібіну, особливо типу В, і АМГ.

На фоні дефіциту статевих стероїдних гормонів у перименопаузі виникають різноманітні порушення. За часом виникнення і характером проявів їх прийнято розподіляти на 4 групи (табл.).

Клімактеричний синдром є найбільш раннім і найбільш поширеним ускладненням клімактеричного періоду. Його клінічні прояви зумовлені наявністю в корі головного мозку (насамперед в гіпоталамусі та лімбічній системі) великої кількості цитоплазматичних рецепторів до статевих стероїдних гормонів. Збалансоване функціонування структур гіпоталамуса та лімбічної системи значною мірою забезпечує стан здоров'я на рівні як психічних (сфера емоцій і процеси мислення), так і вегетативних (терморегуляція, апетит, артеріальний тиск та ін.) процесів. Злагоджена взаємодія вищезгаданих структур досягається за допомогою нейротрансмітерів і нейропептидів. Дисфункція на рівні ядер гіпоталамуса та лімбічної системи зумовлює нейроендокринні порушення, що є основними клінічними симптомами КС.

КС виникає на фоні збереженого ритму менструацій у 8,5% жінок, затримок менструацій до 3-9 міс – у 29% і в перший рік постменопаузи у – 62,5%. Тяжкий перебіг КС, який визначають за індексом Купермана,



Таблиця. Прояви КС

Ранні симптоми (60-80%)	Нейровегетативні (вазомоторні) порушення	Припливи жару, тахікардія, кардіалгія, лабільність артеріального тиску, головний біль, пітливість, озноб
	Психоемоційні порушення	Дратівливість, сонливість, слабкість, депресія, порушення сну й уваги, забудькуватість, зниження лібідо
Середньочасові (30-50%)	Урогенітальні порушення	Сухість слизової піхви, біль при статевому акті, печіння і свербіж, цисталгія, ніктурія, полакіурія, нетримання сечі
	Патологія шкіри та її придатків	Сухість і втрата тургору шкіри, зморшки, ламкість нігтів і волосся, алопеція, рожеві акне.
Пізнні обмінні порушення (25-40%)	Остеопороз	Переломи хребців, шийки стегна та променевої кістки
	Серцево-судинні захворювання	Ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, інфаркти, інсульти.
Дуже пізнні порушення (5-12%)	Хвороба Альцгеймера	Емоційні порушення і порушення функції мислення (постменопаузальна депресія, деменція, меланхолія)

спостерігається у третини жінок, середня тяжкість — в кожній другій і легка форма — у 15% осіб.

Обмінно-ендокринні розлади в жінок у перименопаузі характеризуються порушенням жирового обміну за «гіноїдним» та «андроїдним» типами у 33,5% випадків, гіперандрогенією у 19,7% і зниженням функції щитоподібної залози у 27,8% пацієнток. Зміни системних метаболічних процесів характеризуються наявністю гіперхолестеринемії, зниженням рівня холестерин-ліпопротеїдів високої щільності, підвищенням холестерин-ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, а також зниженням мінеральної щільності кісткової тканини у 21-25% випадків, що є передумовою ризику розвитку серцево-судинних захворювань та остеопорозу.

Важливо з'ясувати, що є спільного між клімаксом і такими захворюваннями, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, остеопороз, цукровий діабет, хвороба Альцгеймера та ін. Чи тільки дефіцит естрогенів? На думку ряду іноземних дослідників, менопауза — це набагато складніший процес, ніж просто втрата здатності до репродукції. Вона пов'язана з багатьма гострими та хронічними процесами. Деякі автори вважають, що синдром менопаузи відрізняється від соматичних та психологічних симптомів і захворювань. Це викликає наукові суперечки. Виникнення деяких захворювань у клімактеричному періоді пов'язане зі зміною гормонального статусу, поява інших патологій обумовлена збільшенням біологічного віку або залежить від соціального і культурного рівня розвитку жінки.

З одного боку, як вважають, велика частина патологічних проявів, що виникають у періоди пери- і постменопаузи, пов'язана з естрогендефіцитним станом і піддається корекції замісною гормональною терапією (ЗГТ). Це такі симптоми як вегето-судинні («припливи», пітливість у нічний час), депресія, хронічні стани — серцево-судинні порушення, остеопороз, що часто виникають у перименопаузі. З іншого боку, у постменопаузі підвищується частота багатьох захворювань, що відображають біологічне старіння організму. Виникають

урогенітальні порушення, депресія, що більш пов'язані із соціальним і культурним становищем жінки, а також паркінсонізм, хвороба Альцгеймера, онкологічні захворювання, цукровий діабет. Тому для розробки оптимальних режимів ЗГТ і розуміння ролі раціонального способу життя (активний руховий, інтелектуальний режим, достатня кількість вітамінів, вживання антиоксидантів, сорбентів) у корегуванні цих проявів необхідно розглянути еволюцію поглядів на клімактеричний період взагалі і ЗГТ зокрема. Дуже важливим є поняття «вікна терапевтичного впливу» для раннього призначення ЗГТ в період менопаузального переходу та перименопаузи, особливо при передчасній або ранній менопаузі з метою попередження обмінних захворювань. При менопаузі понад 10 років це вікно «зачинається». Дози, режими та шляхи введення гормонів в організм жінки повинні призначатись індивідуально з урахуванням віку, наявності супутніх захворювань та з огляду на інші чинники.

КС триває 10-15 років, причому особливості його клінічного перебігу і розвитку визначаються резервними можливостями центральної нервової системи, мають чіткий зв'язок з функціональним станом статевої та інших систем організму жінки, зміною продукції статевих гормонів до часу настання цього фізіологічного періоду. КС розвивається на фоні генетично детермінованих інволютивних змін у яєчниках. Різні за ступенем вираженості прояви КС зустрічаються в 40-60% жінок при переході від періоду постменопаузи. У постменопаузі в умовах естрогенного дефіциту домінують системні метаболічні порушення, а ЗГТ часто є методом профілактики та корекції клімактеричних розладів. При цьому вона не призначається з метою відновлення фізіологічної функції яєчників і повинна застосовуватись мінімально-оптимальними дозами. Сьогодні ЗГТ у тій чи іншій формі в пери- і постменопаузі одержують понад 20 млн жінок нашої планети.

В Україні вчені, які займаються цією проблемою, намагаються зруйнувати домінуючу точку зору щодо невторчання в природний біологічний процес старіння організму і пасивне спостереження за інволютивними процесами.



Клініцисти не завжди приділяють належну увагу наслідкам дефіциту естрогенів у віддалений термін постменопаузи, що проявляється розвитком метаболічного синдрому, підвищенням ризику серцево-судинних захворювань, остеопорозу. Згідно з даними В.П. Сметник (2006), кількість жінок, які приймають гормональні засоби в пременопаузі, у Росії становить менше одного відсотка. В Україні такої статистики взагалі немає, тому епідеміологія клімактеричних розладів і їх корекція є далекими від бажаних.

Дотепер не існувало єдиної думки щодо тактики диференційованого підходу при призначенні ЗГТ з урахуванням наявних системних порушень у жінок, в анамнезі яких є тривалі хвороби (ендокринна неплідність, генітальний ендометріоз, тромбофілічні стани, зумовлені як генетичними чинниками тромбофілії, так і наявністю антифосфоліпідного синдрому). Це і стало предметом наших наукових досліджень (2006). Хворі, які в анамнезі страждали на ендокринну безплідність та невиношування вагітності, мали певні особливості клінічного перебігу і системних порушень у перименопаузі. Так, нами виявлено переважання нейровегетативних розладів (84% випадків), обмінно-трофічних порушень (32%), змін шкіри та її придатків (40,8%), а лабільність артеріального тиску і серцебиття відзначали у кожній третій жінки. Гіпотиреоз виявлено в 27,6% випадків, доброякісну дисплазію молочних залоз – в 51%, у кожній п'ятій пацієнтки (21,6%) відмічено зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що перевищує середньорічні темпи її втрати.

Індивідуалізація ЗГТ у пацієнток із порушеною репродуктивною функцією в анамнезі повинна визначатися не тільки клінічною варіабельністю проявів КС, але і з урахуванням наявності екстрагенітальної патології, що вимагає впровадження запропонованого нами діагностичного алгоритму і є підставою для розробки такої стратегії проведення ЗГТ:

- при гіпотиреозі – до призначення ЗГТ необхідно провести його медикаментозну корекцію;
- при патології гепатобіліарної системи – застосування гепатопротекторів;
- у пацієнток із лейоміомою матки після хірургічного втручання або при цереброваскулярних розладах – застосування бетасерку;
- при ендометріозі та соматоформних порушеннях – транквілізатори, натуропатичні препарати, антидепресанти;

- для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнток із високим ризиком їх розвитку – трансдермальне призначення 17- β -естрадіолу з натуральним прогестероном (при інтактній матці);
- при порушенні біотопу піхви та/або при початкових проявах урогенітальних розладів – естроген з місцевою дією проместрин як монотерапія або в поєднанні із ЗГТ, що підвищує комплаєнтність ЗГТ.

Проте залишається багато невирішених питань, що потребують подальшого вивчення. Насамперед, це оцінка співвідношення користь/ризик при призначенні тривалої ЗГТ у зв'язку з онкологічною настороженістю лікаря через потенційну реакцію на проведене лікування гормонозалежних органів-мішеней (ендометрія, молочних залоз) та інші.

Протягом останніх років з'явилася можливість прогнозувати розвиток остеопенії та остеопорозу завдяки впровадженню денситометрії і визначення біохімічних маркерів. Це стало підставою для застосування препаратів, що нормалізують обмін кальцію в організмі з метою профілактики та лікування остеопорозу. З'явилися можливості альтернативного лікування патологічного перебігу клімактерію у пацієнток, яким протипоказана ЗГТ: застосування фітоестрогенів, фітогормонів, селективних модуляторів естрогенових рецепторів на фоні раціональної дієти, бальнеотерапії, гіпносугестивних методів впливу, індивідуального підходу до лікування метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу у цього значного вікового контингенту жінок в Україні.

У клінічну практику необхідно впровадити новий підхід до комплексного обстеження і ведення пацієнток у періоді менопаузи, а саме менеджмент менопаузи, тобто цілісний підхід до підтримки здоров'я та збереження якості життя жінок у клімактеричному періоді (при цьому маєтись на увазі здоровий спосіб життя). Крім того, важливим моментом є призначення адекватної терапії, яка повинна сприяти поліпшенню якості життя та ефективно усувати симптоми менопаузи (припливи жару, порушення сну, перепади настрою), чинити протективну дію на кісткову тканину, позитивно впливати на сексуальну функцію і лібідо, зменшувати число побічних ефектів за рахунок низьких доз і мати сприятливий серцево-судинний профіль. Саме зміна стилю життя та ЗГТ є основними методами запобігання гормонозалежних захворювань та підтримки високої якості життя у жінок в клімактерії.



Перелік питань

для самопідготовки та самооцінювання знань лікарів-курсантів до клінічної лекції «Еволюція уявлень про клімактерій та менеджмент менопаузи»

1. Які періоди життя жінки виділяють після репродуктивного періоду?
2. У чому полягає клінічна симптоматика клімактеричного синдрому?
3. Яка екстрагенітальна патологія пов'язана з погіршенням перебігу клімактерію?
4. Які існують показання та протипоказання стосовно призначення менопаузальної гормональної терапії?
5. Назвіть немедикаментозні методи лікування клімактеричних розладів, які ви використовуєте у своїй практиці?