

Проблемы репродуктивного старения женщин и необходимость протективной anti-aging терапии

Клиническая лекция

З.М. Дубоссарская, д.мед.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины

Ю.А. Дубоссарская, д.мед.н. профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье проанализированы данные зарубежных и отечественных научных публикаций о современных проблемах, связанных с инволюцией репродуктивной системы в перименопаузе и климактерии. Доказано, что управление процессами старения и антистарения дает возможность профилактировать болезни цивилизации. Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе включает модификацию способа жизни, менопаузальную гормональную терапию, а также альтернативное лечение климактерических расстройств.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, старение, постменопауза, качество жизни, менеджмент менопаузы.

Повышение качества жизни женщин в пери- и постменопаузе, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, метаболических нарушений и остеопороза являются актуальными проблемами современной медицины во всех странах мира независимо от уровня экономического развития. Сегодня существует множество лекарственных и немедикаментозных средств для коррекции менопаузальных осложнений, что значительно затрудняет выбор оптимального препарата, путей введения, дозирования. Однако гормонофобия, а также укоренившееся мнение о риске развития рака эндометрия и молочных желез на фоне приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) значительно ограничивают назначение эстроген-гестагенных препаратов, которые, в отличие от биологически активных добавок с эффективностью, приравняваемой к плацебо, могут значительно повысить качество и продолжительность жизни женщин в период климактерия. Профессор В.П. Сметник в своих выступлениях часто отмечала, что «половые гормоны – это не только внешность, это возможность быть активной и получать удовольствие от жизни. Женщин,

принимающих менопаузальную гормональную терапию, отличает от сверстниц счастливый блеск глаз, радость жизни, аура счастья» [5].

Первое место в структуре общей смертности занимают ССЗ. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин отличны от таковых у мужчин. Несомненно, что для женщин более характерна нестабильная стенокардия, в то время как у мужчин чаще отмечаются ее острые приступы. Пациентки более тяжело выздоравливают после инфаркта, во-первых, потому что нередко получают медицинскую помощь с запозданием, во-вторых, процессы тромболизиса у них менее выражены и развиваются медленнее. Кроме того, женщины, как правило, имеют больше факторов риска и более высокую частоту осложнений, по-видимому, в связи с отличием патофизиологических механизмов течения заболевания [20]. Развитие атеросклероза у них начинается позже по сравнению с мужчинами, и нормальная продукция яичниковых гормонов противодействует этим изменениям, в то время как дефицит эстрогенов способствует атеросклеротическим превращениям и развитию ИБС [2, 25, 26] (схема).



Схема. Перименопауза и сердечно-сосудистые нарушения
(по Юрениной С.В., Ильиной Л.М., Эбзиевой З.Х., 2015)



До сих пор не установлено, какой фактор риска для женщин важнее: уровень липопротеинов высокой плотности или триглицеридов. Тем не менее снижение риска развития ИБС при использовании статинов свидетельствует о том, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности оказывает благоприятное воздействие у женщин. В исследованиях последних лет установлено, что изменение стиля жизни, сбалансированная диета, уменьшение массы тела, прекращение курения и физические нагрузки могут снизить риск и частоту возникновения ИБС. Кроме того, при наличии ССЗ женщинам показано назначение ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов и средств, снижающих уровень холестерина (статинов). Предположительно именно благодаря защитному действию эстрогенов ССЗ у женщин начинают развиваться на 10 лет позднее [1, 2].

В последние годы проводится глубокий анализ клинических исследований и международных рекомендаций на тему «Профилактика болезней цивилизации», к которым относятся ССЗ, климакс, сахарный диабет, рак. Это дало основание для создания группой ведущих эндокринологов-гинекологов как зарубежных (Тоби де Вильерс), так и украинских (Татарчук Т.Ф. и соавт.) Национального консенсуса по ведению пациенток в период климактерия (2016), в котором на основании принципов доказательной медицины были обновлены международные руководства по менеджменту менопаузы и МГТ в Украине [3].

Особое внимание привлекает состояние данной проблемы именно в Украине, где удельный вес женщин, применяющих МГТ, в различных регионах составляет 2-3% от тех, кто в ней нуждается; при этом перепись населения и демографические исследования позволят уточнить истинные цифры.

С каждым годом увеличивается количество женщин, вступающих в период менопаузы с уже существующими эндокринологическими заболеваниями, из которых наиболее распространенными являются ожирение, сахарный диабет и патология щитовидной железы. Современный опыт полувекowego применения МГТ позволил сформулировать основные ее принципы:

- своевременный старт в период перименопаузы с учетом «терапевтического окна»;
- не более 10 лет применения в период постменопаузы;
- прием препаратов в минимально эффективной дозе, с учетом нарушений системы репродукции в анамнезе, наличия экстрагенитальной патологии и превентивной коррекции возможных нарушений;
- использование половых стероидов, аналогичных натуральным [2].

Сохранить здоровье женщин, вступивших в постменопаузу — большая социальная и профессиональная ответственность акушеров-гинекологов, которым сегодня приходится руководствоваться новой парадигмой: наступление у женщины постменопаузы само по себе следует расценивать как прямое показание для медикаментозной терапии

с обязательной модификацией способа жизни для «школы изысканного старения», по образному выражению профессора В.Е. Радзинского (2015) [4].

Различие средней продолжительности жизни в разных регионах, как полагают, обусловлено не только влиянием генов, но и условиями окружающей среды, в т.ч. особенностями пищевого рациона. Неправильное питание относят к одним из наиболее опасных факторов, ускоряющих процессы старения. Еще один важный аспект ускоренного старения – накопленный груз болезней: большинство людей на самом деле умирают от возрастных заболеваний (последствия нелеченого атеросклероза, невыявленных онкологических проблем, непрофилактированной болезни Альцгеймера и др.), нежели от старения как такового [6, 13, 15].

Естественный процесс угасания функции яичников с развитием дефицита эстрогенов обрывается для каждой женщины многими рисками осложнений.

Первое (1532) документальное свидетельство об исследовании проблем старения принадлежит персидскому врачу Мухаммаду ибн Юсуфу аль-Харави (Muhammad ibn Yusuf al-Harawi). Прошло почти шесть веков со дня написания его книги *Ainul Nauat*, а механизмы и причины старения до сих пор не ясны. Существует несколько гипотез, объясняющих этапы увядания организма. Одна из них – теория свободных радикалов – была предложена в середине прошлого века американским ученым Давидом Харманом (D. Harman). По его мнению, старение человеческого тела – цена, которую люди платят за анаэробный метаболизм.

В клетках образование энергетически богатых АТФ происходит в митохондриях, где кислород с высвобождением энергии превращается в воду посредством нескольких биохимических процессов с попутным выделением высокорепреактивных молекул кислорода. Обычно активные формы кислорода так и остаются внутри митохондрий, однако некоторые из них могут проникать в цитоплазму клетки. В результате повреждаются жизненно важные биомолекулы (липиды, белки, ДНК) [4, 6, 19, 21].

Поскольку митохондрии участвуют в утилизации активного кислорода, их количество также имеет первостепенное значение. С возрастом деление клеток снижается, что приводит к сокращению количества митохондрий. Сторонники митохондриальной гипотезы старения утверждают: именно от дыхательной емкости митохондрий зависит продолжительность жизни человека, поэтому недостаток этих незаменимых органелл приводит к биологической смерти индивидуума.

Учитывая, что некоторые растения обладают способностью нейтрализовать свободные радикалы (антиоксидантная активность), ряд авторов предлагают фитонутриенты как один из способов борьбы со старостью [7, 12, 15].

Менопаузальный переход – это критический период, и крайне важно дать пациенткам полную информацию о возможностях современной менопаузальной терапии, которая позволяет не только устранить неприятные менопаузальные симптомы и последствия эстрогенного дефицита, но и сохранить социальную активность женщины, улучшить качество ее жизни. Возраст естественной менопаузы считается маркером биологического старения и все чаще признается в качестве периода повышенного риска возникновения хронических заболеваний, которые клинически проявляются в более позднем периоде жизни [9, 10, 17].

У большинства женщин во время менопаузального перехода возникают вазомоторные симптомы, о которых сообщают до 85% из них [7, 8]. При этом у 55% пациенток они начинаются с нарушения менструального цикла, которое определяет вступление в менопаузальный переход. Метаанализ 10 исследований с участием 35 445 женщин подтвердил среднюю 4-5-летнюю продолжительность приливов, при этом они начинались примерно за год до последней менструации [8-10]. Вазомоторные симптомы, приливы жара могут длиться дольше, чем считалось ранее, – от 10 до 15 лет и более, иногда до конца жизни [11, 12, 16].

Снижение качества жизни – далеко не единственный негативный результат приливов. Современные методы нейровизуализации позволили установить, что в момент притока крови резко уменьшается кровообращение в отдельных областях головного мозга, в т.ч. отвечающих за механизмы памяти в гиппокампе. Кратковременные эпизоды ишемии могут стать основой развития дегенеративных процессов в головном мозге с исходом в сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера. Приливы также считаются индикатором ССЗ, латентно протекающих [18, 19] и прямо коррелирующих с субклиническими их признаками – нарушением функции сосудистого эндотелия (расширение плечевой артерии), кальцификацией аорты, увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, повышением уровня прокоагулянтных факторов, развитием дислипидемий [22-24]. Лица с приливами имеют более высокий уровень систолического артериального давления (АД), что является независимым фактором риска развития ССЗ и их осложнений [18, 19].

Во время наступления менопаузы более 50% женщин сообщают о нарушениях сна [26, 27]. Объективно подтверждена фрагментация сна (частые пробуждения), коррелирующая с высокой частотой умеренных/тяжелых приливов, что в свою очередь связано с повышением уровня АД. Отмечается значимая корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности у женщин [20, 21]. Установлено, что корреляция между уровнем ночного АД и общей



смертностью от сердечно-сосудистых событий для женщин достоверно выше, чем для мужчин ($p = 0,023$) [21]. Несколько крупных когортных исследований показали повышенный риск лабильности настроения и тревоги во время менопаузального перехода и примерно трехкратное повышение риска развития депрессии во время постменопаузы; примерно 20% женщин склонны к депрессии [22].

Доказано, что депрессия – это результат нарушений регуляции моноаминергических путей в центральной нервной системе (в серотонинергической и норадренергической системах), находящихся под влиянием изменений уровня эстрогенов [23].

В обзоре N. Santoro et al. отмечается, что низкий уровень эстрогенов в перименопаузе является важным фактором развития депрессии у некоторых женщин, но полностью не объясняет повышенный риск депрессии в этой популяции. Кроме того, полученные данные указывают на возможность антидепрессивного действия эстрадиола у женщин в перименопаузальный период, при этом постменопаузальная депрессия не отвечает на терапию эстрогенами [24]. В этой же работе подчеркивается, что МГТ следует использовать с осторожностью у лиц с депрессией и сопутствующими вазомоторными симптомами, поскольку они с меньшей вероятностью реагируют на терапию эстрогенами. Препаратов с эстрогенами также следует избегать при лечении депрессивных симптомов у пациенток в постменопаузе из-за отсутствия доказанной эффективности и повышенного риска побочных действий [16, 17].

Многие женщины жалуются на изменения когнитивных функций в период перименопаузы, при этом 62-82% из них сообщают об ухудшении памяти и концентрации внимания. В целом когнитивные симптомы более распространены в постменопаузе, чем на ранних стадиях перехода к менопаузе [25]. Это подтверждается обсервационным исследованием 2124 участниц со средним возрастом 54 года и продолжительностью наблюдения 6,5 года. Показано, что когнитивные функции в среднем снизились на 4,9% за 10 лет, а средние показатели вербальной эпизодической памяти – на 2% за тот же период [26].

Трудности с концентрацией внимания тесно коррелируют с приливами, тревогой, депрессивным настроением, нарушением сна и негативным восприятием своего здоровья. Учеными была доказана взаимосвязь объективных/субъективных изменений памяти и вазомоторных проявлений среднетяжелой и тяжелой степени ($R^2 = 0,057$) [24].

В силу биологических и поведенческих особенностей женщины живут примерно на 10 лет дольше, чем мужчины, при этом далеко не всегда эти «дополнительные» годы проходят на фоне хорошего здоровья. Во время типично женских критических периодов (перименопаузальный переход и ранняя постменопауза) неизбежно формируются

ключевые кардиометаболические факторы риска. Знать о них и эффективно профилактировать, проводя антивозрастную терапию, – новое направление в сфере деятельности практикующего акушера-гинеколога. У больных с климактерическими расстройствами и отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом, что может явиться противопоказанием к МГТ, рекомендуется комплексная превентивная коррекция системных нарушений: общеукрепляющее лечение, сбалансированная диета, лечебная физкультура, бальнеотерапия, эстетотерапия, а также назначение гомеопатических препаратов, фитотерапии с соответствующим контролем функции женского организма.

Менопауза – своеобразный перекресток междисциплинарного клинического взаимодействия, где ключевая партия, исходя из патогенеза, по праву принадлежит гинекологам. Жаль, что для мужчин таких решений пока нет.

Список использованной литературы

1. Дубоссарська З.М., Грек Л.П. Концепція лікування клімактеричного періоду. Огляд літератури. Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2 (44). 2019. С. 51-58.
2. Дубоссарская З.М. Концептуальная модель необходимости преодоления климактерических расстройств. Клиническая лекция. Здоровье женщины. 2018. № 6 (132). С. 109-112.
3. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія. 2016. № 1(27). С. 8-25.
4. Радзинский В.С., Добрецова Т.А. Школа изысканного старения. Status Praesens. 2015. 2 [25] 05. С. 51-63.
5. Сметник В.П. Режимы эстрогенотерапии в климактерии. Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 25-30.
6. Юренева С.В., Ильина Л.М., Эбзиева З.Х. Огонь, мерцающий в сосудах. Status Praesens. 2015. № 6 [29] 12. С. 45-52.
7. Gupta C., Prakash D. Phytonutrients as therapeutic agents. J. Complement. Integr. Med. 2014. Vol. 11 (3). P. 151-169. [PMID: 25051278.]
8. Schoenaker D.A. et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol 2014. 43: 1542-62.
9. Reed S.D., Lampe J.W., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. Menopause. 2014. 21: 153-158. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228.
10. Col N.F., Guthrie J.R., Politi M. et al. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause. 2009. 16: 453-457.
11. Reed S.D., Lampe J.W., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. Menopause. 2014. 21: 153-158. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228.



12. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015. 44 (3): 497-515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.

13. Smith R.L., Gallicchio L., Miller S.R. et al. Risk Factors for Extended Duration and Timing of Peak Severity of Hot Flashes. *PLoS One.* 2016. Vol. 11 (5). P. e0155079.

14. Peng C. et al. Biology of Ageing and Role of Dietary Antioxidants. *Biomed. Res. Int.* 2014. Art. ID831841. [PMCID: PMC3996317].

15. Pines A. Postmenopausal hormone therapy and coronary artery atherosclerosis. *Climacteric.* 2012. Vol. 15 (1). P. 96-97.

16. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Tepper P.G. et al. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation. *Stroke.* 2016. Vol. 47 (1). P. 12-17.

17. Thurston R.C., Chang Y., Mancuso P., Matthews K.A. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Fertil Steril.* 2013. Vol. 100 (3). P. 793-800.

18. Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. *Menopause.* 2012. Vol. 19 (4). P. 406-412.

19. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Sutton-Tyrrell K. et al. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause. *Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 119 (4). P. 753-761.

20. Boggia J., Thys T., Hansen T.W. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension.* 2011. Vol. 57 (3). P. 397-405.

21. Reed S.D., Lampe J.W., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause.* 2014. 21: 153-158. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228.

22. Sliwinski J.R., Johnson A.K., Elkins G.R. Memory decline in peri- and post-menopausal women: the potential of mind-body medicine to improve cognitive performance. *Integr Med Insights.* 2014. 9: 17-23. DOI: 10.4137/IMI.S15682

23. Karlamangla A.S., Lachman M.E., Han W. et al. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS ONE.* 2017. 12 (1): e0169008. DOI: 10.1371/journal.pone.0169008.

24. Mitchell E.S., Woods N.F. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. *Climacteric.* 2011. 14: 252-261.

25. Drogos L.L., Rubin L.H., Geller S.E. et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause.* 2013. 20: 1236-1242.

26. Epperson C.N., Amin Z., Ruparel K. et al. Interactive effects of estrogen and serotonin on brain activation during working memory and affective processing in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011. 37 (3): 372-382.

27. Espeland M.A., Shumaker S.A., Leng I. et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med.* 2013. 173: 1429.

Проблеми репродуктивного старіння жінок і необхідність протективної anti-aging терапії. Клінічна лекція

З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська

У статті проаналізовано дані зарубіжних і вітчизняних наукових публікацій щодо сучасних проблем, пов'язаних з інволюцією репродуктивної системи в перименопаузі та клімактерії. Доведено, що управління процесами старіння і антистаріння дає змогу профілакувати хвороби цивілізації. Загальна стратегія підтримки здоров'я жінок в пери- та постменопаузі включає модифікацію способу життя, менопаузальну гормональну терапію, а також альтернативне лікування клімактеричних розладів.

Ключові слова: менопаузальна гормональна терапія, старіння, постменопауза, якість життя, менеджмент менопаузи.

Problems of reproductive aging of women and the need for protective anti-aging therapy. Clinical lecture

Z.M. Dubossarskaya, Yu.A. Dubossarskaya

The article analyzes the data of foreign and domestic scientific publications on current problems related to the involution of the reproductive system in perimenopause and menopause. It is proved that the management of aging and anti-aging processes makes it possible to prevent diseases of civilization. The general strategy for maintaining women's health in peri- and postmenopausal women includes lifestyle modification, menopausal hormone therapy, and alternative treatment for menopausal disorders.

Keywords: menopausal hormone therapy, aging, postmenopause, quality of life, menopause management.

