

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Институт последипломного образования
Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Менопаузальная гормональная терапия. Режимы МГТ. Пути введения.
Гормональные препараты для терапии менопаузальных расстройств.

Выполнил ординатор 2 года обучения
по специальности Акушерство и гинекология

Чверкало Анна Александровна

Проверил ассистент каф. _____

_____/_____

(ФИО, подпись)

Красноярск 2024

Аннотация

Данный реферат посвящен изучению и анализу менопаузальной гормональной терапии, в совокупности с патогенезом менопаузального синдрома. В работе использованы различные методы исследования, включая анализ литературных источников, инфографику.

Реферат состоит из введения, нескольких разделов, посвященных обсуждению основных аспектов темы, заключения и списка использованной литературы.

Оглавление

1. Аннотация
2. Введение
3. Определение, этиология, патогенез менопаузального синдрома
4. Эпидемиология
5. Классификация заболевания
6. Группы риска
7. Симптомы менопаузального синдрома
8. Перименопауза
9. Диагностика перед назначением МГТ
10. Лечение
11. Режимы менопаузальной гормональной терапии
12. Причины постменопаузальных кровотечений
13. Негормональное лечение
14. Заключение
15. Список литературы

Введение

Тема менопаузальной гормональной терапии на сегодняшний день является острой и актуальной проблемой, поскольку у 85% женщин менопауза сопровождается развитием патологических состояний, таких как вазомоторные симптомы, психоэмоциональные нарушения и урогенитальные расстройства. В этот период также возможно возникновение долгосрочных рисков для здоровья: переломов шейки бедра вследствие остеопороза, развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и т. д.¹

Целью данного реферата является анализ литературы и научных статей для составления четкого алгоритма, следуя которому врач акушер-гинеколог сможет вовремя назначить и правильно подобрать схему МГТ для повышения качества жизни женщины.

Знание принципов и схем МГТ позволяет врачу акушеру-гинекологу оказывать высоко-квалифицированную женщинам, нуждающимся в заместительной терапии.

¹ Алгоритмы применения менопаузальной Гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП.

Определение, этиология, патогенез менопаузального синдрома

Менопауза определяется как последняя самостоятельная менструация (ПМ).

Естественная менопауза отражает окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников. Является ретроспективным клиническим диагнозом, устанавливается после 12 последовательных месяцев отсутствия менструаций (аменореи).

Климактерический синдром - комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма.

Период менопаузы характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников. Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейrogормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях.

Несмотря на универсальность эндокринных сдвигов в ходе репродуктивного старения, у разных женщин отдельные стадии этого процесса могут отличаться по своей продолжительности и сопровождаться различными специфическими симптомами (вазомоторными, психо-эмоциональными, вагинальными, сексуальными и др.) и системными нарушениями: потерей костной массы, формированием неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, нарушения толерантности к глюкозе и др.

Большинство симптомов менопаузы непосредственно связаны с дефицитом эстрогенов, как основных гормонов, вырабатываемых в фолликулах яичников. Наиболее частыми и ранними проявлениями менопаузы являются вазомоторные симптомы: приливы жара и гипергидроз, ознобы. В настоящее время вазомоторные симптомы рассматриваются как часть единого патофизиологического процесса нейроэндокринной и сосудистой

дисрегуляции в период климактерия. Возникновение вазомоторных симптомов в условиях эстрогенного дефицита связано с центральными механизмами при участии гипоталамических KNDy-нейронов, продуцирующих нейропептиды кассептин, нейрокинин, динорфин, норадренергической и серотонинергической систем, влияющих на терморегуляторные процессы в организме.

Недостаток эстрогенов приводит к существенным изменениям костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами ее формирования. Уменьшение с возрастом абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D и нарушение образования в почках активного 1,25-дигидроксивитамина D₃ способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, что также усиливает костную резорбцию. Все эти изменения приводят к снижению прочности костной ткани, переломам при минимальной нагрузке на скелет (низкоэнергетические переломы).

Все структуры мочеполового тракта являются эстроген-зависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого развиваются симптомы сухости, зуда, дискомфортных и иногда болезненных ощущений во влагалище, происходит резкое ощелачивание влагалищной среды, могут возникать дисбиотические процессы в мочеполовом тракте и различные нарушения мочеиспускания, формирующие ГУМС.

Постепенное угасание функции яичников с возрастом — физиологический процесс, однако лишь у меньшинства женщин перименопауза проходит практически незаметно и мало сказывается на общем самочувствии и качестве жизни. У 50-82% пациенток развивается симптомокомплекс, который и сами они, и врачи (особенно смежных специальностей) обычно называют «климактерическим синдромом», подразумевая под ним в первую очередь ранние вазомоторные проявления.²

Для обозначения комплекса ассоциированных с пери- и постменопаузой нарушений корректнее применять термин «менопаузальный синдром» — более широкое понятие, включающее как вазомоторные и урогенитальные симптомы, так и возрастающий спустя годы после менопаузы риск

² «Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии» под ред. В.Е. Радзинского. Авторы: В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавторы.

кардиометаболических заболеваний и когнитивных расстройств². Суть менопаузального синдрома наиболее точно отражает такое определение: изменения, развивающиеся в организме женщины на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов в связи с генетически детерминированным процессом выключения репродуктивной функции.

Эпидемиология

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в РФ он колеблется от 49 до 51 года.

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени выраженности. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39% до 47%, у женщин в постменопаузе — от 35% до 60%. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [19].

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы ГУМС или ВВА. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 41,4% при длительности менопаузы более 20 лет.³

Классификация заболевания

Выделяют следующие типы менопаузы:

- самопроизвольная (естественная) менопауза;

³ Клинические рекомендации "Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г

- ятрогенная (вторичная) менопауза, наступившая в результате двухсторонней овариоэктомии (хирургическая менопауза), химио- или лучевой терапии.
- преждевременная (преждевременная недостаточность яичников) (до 40 лет);
- ранняя (40–44 года);
- своевременная (45–55 лет);
- поздняя (старше 55 лет)

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни ФСГ, Е2 и снижение ингибина В и антимюллера гормона (АМГ). На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации. Выделяют преждевременную менопаузу (до 40 лет), раннюю (40–44 лет), своевременную (45–55 лет) и позднюю (старше 55 лет).

Перименопауза включает период менопаузального перехода + 12 мес. после последней самостоятельной менструации.

Постменопауза — период после наступления менопаузы.

Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение Е2, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5–8 лет, чаще персистируют симптомы климактерического синдрома.

Поздняя постменопаузальная фаза (+2) - Вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15 % случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

Группы риска

Вероятность формирования менопаузального синдрома есть у всех женщин, достигших пери- и постменопаузы, однако с позиций профилактики имеет смысл выделять группы риска тяжёлых вазомоторных симптомов, раннего формирования атеросклероза, патологических переломов на фоне постменопаузального остеопороза. Курение, алиментарные нарушения, хронические заболевания сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной системы, болезни почек и печени и т.д. ухудшают шансы на бессимптомный менопаузальный переход. Пациентки, перенёвшие гистерэктомию (с придатками или без), особенно в репродуктивном возрасте, наиболее угрожаемы по тяжёлому и затяжному течению психовегетативного синдрома⁸, быстрому развитию остеопении и остеопороза, ранним урогенитальным нарушениям через 1-2 года после менопаузы и сердечно-сосудистой заболеваемости.

Отдельно следует отметить факторы риска постменопаузального остеопороза — как генетически обусловленные, так и связанные с особенностями семейного или личного анамнеза:

- возраст старше 60 лет;
- европеоидная и монголоидная раса;
- длительный дефицит массы тела;
- низкий рост;
- голубой цвет радужки глаз;
- гиподинамия;
- тяжёлый физический труд;
- недостаточность питания и дефицит кальция в пище;
- избыточный приём алкоголя, кофеинсодержащих напитков и кофе (более пяти чашек в день);
- курение;
- указания на переломы в семейном анамнезе;
- позднее менархе (старше 15 лет);
- ранняя и преждевременная менопауза (в том числе искусственная);
- олиго- или аменорея в репродуктивном возрасте;
- ановуляция и бесплодие;
- более трёх беременностей и родов в анамнезе³;
- длительная лактация (более 6 мес).

С наступлением постменопаузы на фоне длительно существующего гормонального дефицита организм начинает работать на «износ», поскольку

от пролиферативной активности (сфера ответственности эстрогенов; зависит и регенерация (костная ткань, стенки сосудов), и атрофические процессы (ЦНС, слизистые оболочки). Под удар попадают половые органы и молочные железы, сердце и сосуды, костно-мышечная система, уретра и мочевого пузыря, толстая кишка, печень, ЦНС.

Особое значение имеет индивидуальный генетически закодированный «запас прочности» — как долго в данном организме выдержит тот или иной орган или система, как сработают механизмы компенсации, направленные на сохранение функциональной активности жизненно важных органов. В соответствующем возрасте (а у каждой пациентки он свой, зачастую аналогичный материнскому) начинается угасание функциональной активности яичников, что влечёт за собой снижение уровня половых гормонов и утрату их влияния на ткани-мишени¹⁰. Генетически детерминированные характер и особенности клинических проявлений менопаузального синдрома могут быть потенцированы факторами, влияющими на деятельность ЦНС, сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем (например, профессиональные вредности), а также образом жизни.

Симптомы менопаузального синдрома

Проявления менопаузального синдрома различны и во многом зависят от генетических детерминант, образа жизни и исходных показателей здоровья. Его самые ранние симптомы (нейровегетативные и психоэмоциональные) наблюдают у 50-82% женщин, урогенитальные расстройства — у половины пациенток в возрасте 55-60 лет, более чем у двух третей — в 60-70 лет и у 90% лиц старше 70 лет¹⁴. Около 10-15% всех женщин после 50 лет страдают от частых эпизодов рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей — уретрита и цистита, связанных с урогенитальной атрофией. Частота возрастного (первичного) остеопороза в развитых странах составляет 25-40% с преобладанием этого заболевания у представительниц европеоидной расы, среди которых к 70-летнему возрасту 40% имеют в анамнезе не менее одного низкоэнергетического перелома. В России при денситометрии остеопороз выявляют у 30,5-33,1% женщин 50 лет и старше. У 25% женщин после 60 лет при обследовании обнаруживают компрессионные переломы позвонков (часто практически бессимптомные), а после 70 лет наиболее уязвимы трубчатые кости — высок риск переломов шейки бедра.⁴

Травма, получаемая при обычном падении с высоты собственного роста (например, при поскальзывании). Напротив, высокоэнергетические переломы

⁴ «Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии» под ред. В.Е. Радзинского. Авторы: В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавторы.

происходят при падении с большой высоты (например, со 2-го этажа и выше), при ударе значительной силы (бампером при наезде автомобиля) и т.д. 460 Спустя 10 лет после последней менструации риск ИБС возрастает в 3 раза, инсульта — в 7 раз; когнитивными расстройствами страдают 3-5% лиц старше 60 лет и 20% — после 80 лет. И, наконец, один из тревожащих саму женщину симптомов, снижающий уверенность в себе, своей привлекательности, — дистрофические и атрофические изменения кожи и её производных, неизменный атрибут постменопаузальных нарушений, наблюдаемый абсолютно у всех пациенток, достигших соответствующего возраста. Иногда они могут быть единственным клинически выраженным симптомом постменопаузы⁵. Число россиянок, достигших менопаузы, превышает 21 млн, а в мире, согласно демографическим прогнозам ВОЗ, к 2030 году до менопаузы доживут 1,2 млрд жительниц Земли, причём большинство из них будут потенциально трудоспособны и социально востребованы (рис. 13-1)⁶. Именно поэтому в последние десятилетия исследователи, клиницисты и организаторы здравоохранения уделяют столь пристальное внимание здоровью женщин от 35-40 до 60-65 лет, так называемому women's midlife health, то есть здоровью женщин среднего («зрелого») возраста.

Основные проявления менопаузального синдрома связаны с дисбалансом половых стероидов, в первую очередь с возраст-ассоциированным дефицитом эстрогенов. С клинической точки зрения все симптомы удобно подразделять на:

- ранние симптомы (вазомоторные, психоэмоциональные);
- средневременные (генитоуринарный менопаузальный синдром [ГУМС], атрофические изменения кожи, ногтей, волос);
- поздние (метаболические нарушения — атеросклероз, АГ, ИБС, дислипидемия, инсулинорезистентность);
- костно-мышечные — остеопороз, остеоартрит;
- неврологические — снижение когнитивной функции, памяти, зрения, слуха).

Наиболее типичная жалоба пациенток с нарушениями сна - частые пробуждения (фрагментация сна). Другими проявлениями являются бессонница, трудности засыпания и ранние пробуждения. Нередко нарушения сна сочетаются с вазомоторными симптомами (являясь по отношению к ним первичными или вторичными), а также с повышенной тревожностью, лабильность настроения. В возникновении нарушений сна в период

менопаузы немаловажную роль играют психосоциальные факторы, стресс и сопутствующие заболевания.

Сухость влагалища, зуд и диспареуния (болезненность при половом акте) являются симптомами, связанными с ВВА. В основе развития ВВА лежит дефицит половых гормонов (в первую очередь эстрогенов), вызывающий ряд инволютивных (атрофических) процессов в урогенитальном тракте и сопровождается изменением состава микробиоты. Симптомы ВВА нередко сочетаются с расстройствами мочеиспускания (поллакиурией, никтурией, цисталгией, императивными позывами к мочеиспусканию). Симптомоконплекс, возникающий у женщин на фоне дефицита эстрогенов, включающий физиологические и анатомические изменения во влагалище, уретре, мочевом пузыре и наружных половых органах получил название ГУМС.

Возникновение депрессии в период менопаузы связано с недостатком эстрогенов в организме женщины, часто сочетается с вазомоторными симптомами и ночной потливостью, что ведет к нарушению сна и бессоннице, и является результатом нарушения регуляции норадренергической и серотонинергической систем. Эти же процессы имеют отношение к нарушениям когнитивной функции (как правило, снижение концентрации внимания и памяти), которые в большей степени наблюдаются у пациенток в период перименопаузы, однако связь когнитивных нарушений и дефицита эстрогенов носят более сложный характер. Следует отметить, что данные проявления нередко коррелируют с вазомоторными симптомами, депрессией и тревожными состояниями у менопаузальных женщин.

Перименопауза

Для переходного периода характерны нарушения менструального цикла (нерегулярные менструации, вторичная олигоменорея), АМК. Растёт частота гиперпластических изменений эндометрия и заболеваний молочных желёз. В это время уже могут клинически манифестировать типичные вазомоторные и психоэмоциональные нарушения. При этом контрацепция не теряет актуальности, поскольку беременность при наличии регулярной половой жизни возможна ещё в течение около 1-2 лет после последней менструации в жизни. К вазомоторным проявлениям относят приливы жара, ночной гипергидроз, головную боль, головокружение, озноб, лабильность АД,

приступы сердцебиения. Большинство женщин испытывают приливы в ранней менопаузе, а 25% — на протяжении первых 5 лет постменопаузы. Женщины с более поздним стартом симптоматики (в постменопаузе) страдают сравнительно недолго — 3,4 года, а у пациенток с ранним началом приливов дискомфортные проявления сохраняются в среднем до 11- 12 лет. Часто предшествуют менопаузе или возникают в течение года после неё психоэмоциональные расстройства: бессонница, слабость, раздражительность, тревожность, подавленное настроение, утомляемость, эмоциональная лабильность, слезливость, неуверенность в себе, снижение памяти и либидо.

«Классическая триада» симптомов — расстройства сна, депрессия и сексуальные нарушения — встречается лишь у 5% женщин. Отмечают также астеноневротический синдром (13%), депрессию (10%), это одно из наиболее тяжёлых проявлений климактерических расстройств (пониженное настроение, подавленность, утрата желаний и интересов, неспособность переживать радость). Депрессивные нарушения гораздо более распространены — те или иные клинические признаки отмечают у 50-75%, однако жалобы пациентки редко становятся основанием для консультации и профессионального заключения (диагноза) психиатра (психолога).

Первые симптомы заболевания манифестируют чаще в весенне-зимнее (февраль-март) или осеннее (сентябрь-октябрь) время года. У 75% женщин вазомоторные и эмоционально-психические нарушения возникают одновременно, у 25% — с интервалом 4-6 мес²³⁻²⁵. Почти у половины пациенток с менопаузальным синдромом отмечают тяжёлое течение заболевания (51%), у каждой третьей (33%) проявления носят умеренный характер и только 16% указывают на лёгкий дискомфорт.

К гормональным критериям менопаузы относят:

- низкую концентрацию эстрадиола в сыворотке крови (30 нг/мл и менее);
- высокую концентрацию ФСГ в сыворотке крови;
- индекс ЛГ/ФСГ менее 1 (в течение первого года после менопаузы уровень содержания ФСГ в плазме периферической крови возрастает в 13 раз, ЛГ — приблизительно в 3 раза);
- индекс эстрадиол/эстрон менее 1;

- низкую концентрацию ГСПС в сыворотке крови;
- низкую концентрацию ингибина (особенно ингибина В), АМГ.

Более лёгкое и менее продолжительное течение менопаузального синдрома, как правило, характерно для практически здоровых женщин. Напротив, у страдающих хроническими заболеваниями различных органов и систем оно нередко бывает длительным и атипичным.

Диагностика

За критерий принимают число приливов в сутки:

- лёгкая форма — менее 10 приливов в сутки при ненарушенном общем состоянии и работоспособности;
- средняя тяжесть — 10-20 приливов в сутки при ухудшении общего состояния и снижении работоспособности; сопровождается головной болью, головокружением, болью в области сердца;
- тяжёлая форма — резко выраженные проявления менопаузального синдрома, очень частые приливы (более 20 в сутки) и другие симптомы.

Степень тяжести менопаузального синдрома можно определить с помощью специальных шкал: менопаузального индекса Купермана, шкалы Грина и их модификаций.

При вычислении индекса Купермана выраженности симптомов присваивают балльную оценку от нуля до трёх и начисляют коэффициент для каждого симптома, который отражает его клиническую значимость. Лёгкой степени тяжести менопаузального синдрома соответствуют 12-34 балла, средней степени — 35-58, а тяжёлой — 59 баллов и более.

Аналогичный расчёт производят и при оценке симптомов по шкале Грина: оценка 1-11 баллов указывает на слабые проявления менопаузального синдрома, 12-19 баллов — на средние, 20 баллов и более — на тяжёлые. Для диагностики сексуальной дисфункции используют опросник FSFI. Риск сердечно-сосудистых заболеваний можно оценить по шкале SCORE, CMDS.

Лабораторные исследования

1. Общий (клинический) анализ крови

2. Анализ крови биохимический общетерапевтический (уровень глюкозы/гликированного гемоглобина в крови натощак; общий белок; билирубин, креатинин) и анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, триглицериды);
3. Исследование уровня ФСГ в сыворотке крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами, включая аменорею или нерегулярные менструации (цикл более 38 дней или менее 24 дней, вариабельность цикла более 7 дней для женщин моложе 42 лет, более 9 дней для женщин 42-45 лет [47]), у женщин до 45 лет с синдромом поликистозных яичников, аблацией эндометрия или у женщин, нуждающихся в дифференциальной диагностике аменореи; у женщин до 45 лет после гистерэктомии без придатков;
4. Исследование уровня ФСГ в сыворотке крови проводится дважды на 2-4 день менструального цикла в двух последующих менструальных циклах при наличии менструаций, в случае аменореи - в любой день дважды с перерывом 4-6 недель.
5. Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости, колебаний веса.
6. Исследование уровня пролактина в крови у женщин для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, галактореи.
7. Рекомендуется при наличии жалоб и клинических признаков ГУМС проводить молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы-маркеры бактериального вагиноза или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища.
8. Рекомендуется при наличии факторов риска остеопороза, низкоэнергетических переломов в анамнезе, при ожирении

исследование уровня 25-ОН витамина D крови для выявления недостаточности/дефицита.

9. Рекомендуется всем пациенткам проводить цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) и определение ДНК вирусов папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование для скрининга поражений шейки матки.

Инструментальные диагностические исследования

1. Рекомендуется при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе/ факторов риска остеопороза проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) с целью оценки минеральной плотности кости (МПК).
2. Рекомендуется всем женщинам с диагнозом ПНЯ базовое проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием ДЭРА с целью оценки МПК.
3. Рекомендуется всем пациенткам проведение ультразвукового (трансвагинального/трансабдоминального + трансвагинального) исследования органов малого таза для выявления патологии органов малого таза.
4. Рекомендуется проведение рентгеновской маммографии в двух проекциях для выявления патологии молочных желез у женщин в возрасте от 40 до 75 лет включительно 1 раз в 2 года;
5. Ультразвуковое исследование органов малого таза;

при толщине эндометрия до 4 мм у женщин в пери- и постменопаузе МГТ не противопоказана;

≥ 5 мм — в фазе менопаузального перехода назначаются прогестагены в течение 12–14 дней и проводится контрольное УЗИ органов малого таза на 5–7й день менструальноподобного кровотечения или на фоне его отсутствия через 7 дней после окончания приема гестагенов;

> 5 мм в постменопаузе— рекомендовано проводить гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала для уточнения состояния эндометрия.

Рекомендуется проведение ряда дополнительных обследований перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях:

-УЗИ печени и анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ в крови); колоноскопия; коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и определение концентрации Д-димера в крови; определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания).

Лечение

В основе патогенетического лечения менопаузального синдрома лежит восполнение недостаточности половых гормонов, прежде всего эстрогенов, что позволяет замедлить прогрессирование дефицита и тем самым отсрочить время наступления органических изменений в тканях-мишенях.

Для коррекции ранних симптомов менопаузального синдрома применяют:

- немедикаментозные методы (модификация рациона и физической активности, психотерапия, физиотерапевтическое лечение, рефлексотерапия);
- медикаментозную негормональную (симптоматическую) терапию;
- патогенетически обоснованное лечение (гормонотерапия, хирургические технологии).

Наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения менопаузального синдрома — гормонотерапия. У сексуально активной пациентки моложе 50 лет при появлении ранних менопаузальных симптомов применение КОК позволяет компенсировать эстрогендефицит. По достижении этого возраста женщинам часто рекомендуют использовать альтернативные методы предохранения от нежеланной беременности (барьерный метод или ЧПОК)⁶¹. Перед назначением КОК следует

досконально оценить целесообразность и риски применения КОКУ этой группы женщин: ведение пациенток старшего репродуктивного возраста с использованием КОК требует индивидуального подхода и приемлемо только для «соматически благополучных», некурящих пациенток, настроенных на непрерывную терапию и регулярно посещающих гинеколога. После стабильного прекращения овуляции у сексуально активных женщин моложе 50 лет возможно продолжать приём КОК ещё 2 года. Верифицировать ановуляцию при длительной аменорее можно при двукратном подтверждении (с интервалом 6-8 нед) уровня сывороточного ФСГ не ниже 30 МЕ/л. Косвенно о менопаузе свидетельствуют также приливы жара во время межгормонального интервала при использовании КОК. Кроме того, часть пациенток к возрасту менопаузы имеют противопоказания к гормональной терапии. Для уточнения возможности МГТ проводят обязательное обследование, включающее онкогинекологический скрининг. МГТ у части женщин не препятствует тому, что сохраняются астенизация, ангедония, депрессия, снижение либидо, но сами пациентки искренне объясняют своё состояние возрастом^{22,23}. Полагают, что это можно объяснить дефицитом андрогенов. Андрогены можно назначать только при терапии сексуальных расстройств, при этом побочные эффекты (оволосение, акне и др.) зависят от дозы препарата и его лекарственной формы, а следовательно, управляемы. Кардиопротективное, сосудорасширяющее и диуретическое действие тестостерона обусловлено воздействием на эндотелиальную функцию. Улучшается клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, количество и качество мышечной массы (включая кардиомиоциты), углеводный и липидный обмены, а также профилактические эффекты в отношении атеросклероза, СД 2-го типа как у мужчин, так и у женщин. Благоприятно влияние андрогенов на некоторые показатели кардиоваскулярных маркёров у женщин в менопаузе, таких как уровень ЛПВП, ТГ, общий холестерин и жировая масса. Однако отсутствие чётких критериев диагностики и возрастных норм гормонов, сложность определения концентрации, недостаток андрогенных препаратов для женщин оставляют много белых пятен. Необходимы дальнейшие исследования терапии андрогенами у пациенток в пери- и постменопаузе. Немедикаментозные методы лечения предусматривают модификацию образа жизни: нормализацию режима сон/бодрствование, ежедневные физические упражнения, отказ от вредных привычек, коррекцию рациона. Эффективны психотерапия, физиотерапевтическое лечение (гальванизация воротниковой зоны, шейно-лицевая, эндоназальная; электротранквилизация), рефлексотерапия, санаторно-курортное лечение. Регулярные физические упражнения, снижение массы тела и устранение триггеров приливов (например, кофеина или прямых источников тепла) могут минимизировать вазомоторные симптомы и их влияние.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин, снижают выраженность приливов и служат альтернативой МГТ, однако их долгосрочная безопасность и возможности профилактики отсроченных последствий эстрогендефицита требуют дальнейшего изучения²⁴²⁵. Единственный негормональный препарат, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) (Food and drug administration, FDA) для лечения менопаузального синдрома, — антидепрессант пароксетин. Существуют данные наблюдательных исследований о лечении вазомоторных симптомов препаратами р-аланина в дозе 400 мг/сут, анксиолитика тофизепама — 50 мг 3 раза/сут, витамина Е — 300-500 мг/сут.

Альтернативные методы лечения При отказе женщины от МГТ, а также при наличии противопоказаний ей можно предложить альтернативные методы с различным уровнем доказательности.

- Фитоэстрогены — изофлавоны, содержащиеся в сое, красном клевере, картофеле, мельбросии, рапontiцине.
- Фитоаналоги, обладающие серотонинергическим действием.
- Метаболические препараты.
- Гомеопатические средства.

Фитоэстрогены

В конце XX — начале XXI века внимание ведущих экспертов мира привлекли ФЭ, история изучения которых началась в первой половине прошлого века, но в последние два десятилетия публикации об этих веществах появляются практически еженедельно. Выделяют две группы ФЭ: изофлавоноиды, соответствующие по структуре гетероциклическим фенолам, и лигнаны, структурно относящиеся к классу дифенолов. Некоторые авторы выделяют в отдельную группу так называемые куместаны, другие же считают их изофлавоноидами. К ФЭ относят также микоэстрогены, продуцируемые некоторыми грибами, паразитирующими на растениях (например, зирэлинон — лактон резорциновой кислоты). Наиболее богаты изофлавоноидами соевые бобы (до 300 мг/100 г) и красный клевер. Эти вещества обнаружены также в других стручковых растениях (например, в чечевице), гранатах, финиках, семенах подсолнечника, капусте и др. В кишечнике изофлавоноиды подвергаются гидролизу и дальнейшему метаболизму, в результате чего образуются соединения с эстрогенной активностью: формонетин, дайдзеин, генистеин.

В организме людей в конце 1960-х годов также были обнаружены ФЭ, биохимический анализ которых показал структурное сходство и сопоставимую молекулярную массу с эндогенными эстрогенами. Это

позволяет «узнавать» эстрогенные рецепторы и связываться с ними, но биологическая активность ФЭ в сотни и тысячи раз ниже активности эндогенных гормонов. Постоянное потребление человеком растительной пищи, молока и мяса травоядных животных может стать причиной значительного накопления ФЭ в организме: так, в сперме человека и быка, слюне, грудном молоке, жидкости овариальных кист, соке предстательной железы лигнаны, энтеролактон и энтеродиол обнаружены в количествах, превышающих концентрацию эндогенных эстрогенов до 5000 раз. ФЭ могут компенсировать дефицит половых гормонов, вырабатываемых самой женщиной, а также снижать риск злокачественных процессов, связанных с гиперэстрогенией. Так, возможность профилактики рака молочных желёз с помощью фитогормонов убедительно доказана в эксперименте на животных. Вероятнее всего, до наступления менопаузы ФЭ с более слабым эстрогенным действием, но поступающие в организм в значительных количествах конкурируют за рецепторы с более активными натуральными эстрогенами и нарушают действие последних, в результате чего общий эстрогенный эффект оказывается менее выраженным. Это антиэстрогенное действие защищает от РМЖ. В постменопаузе ФЭ поддерживают некоторые угасающие с возрастом функции, т.е. проявляют заместительный эстрогеноподобный эффект. Таким образом, влияние ФЭ можно назвать модулирующим: в зависимости от эстрогеновой насыщенности в организме эти вещества оказывают про- или антиэстрогенное действие. ФЭ оказывают многообразные лечебные эффекты (причём их действие не ограничено влиянием на РС) и перспективны для внедрения в клиническую практику:

- их эстрогенная активность ниже, чем у эстрогенов, но достаточна для терапии пациенток с гормональной недостаточностью в результате возрастных изменений или искусственной постменопаузы, при этом отсутствует риск побочных эффектов, свойственных классическим препаратам для МГТ;
- позволяют снизить частоту приливов на 21%, а их тяжесть — на 26% по сравнению с плацебо
- оказывают противоопухолевое действие в отношении гормонозависимых новообразований органов женской РС за счёт способности ингибировать активность ряда ферментов (тирозинкиназы и других протеинкиназ, ароматазы), усиливающих образование половых стероидов, посредством механизмов, не связанных с рецепторами эстрогенов;
- проявляют сильные антиоксидантные свойства, обладают бактерицидным и фунгицидным действием, влияют на активность клеточных ферментов, стимулируют дифференцировку клеток и тормозят ангиогенез.

При обращении женщины или активном выявлении клинических проявлений менопаузального синдрома необходимо:

- собрать личный и семейный анамнез;
- назначить обследование для выявления противопоказаний к МГТ;
- определить показания и противопоказания к МГТ;
- выбрать режим МГТ, тип и предпочтительный путь введения МГТ;
- дать рекомендации по образу жизни (питание, сон, физическая активность);
- при наличии противопоказаний к гормонотерапии эстрогенами предложить альтернативные методы коррекции симптомов;
- объяснить необходимость динамического ежегодного наблюдения на фоне приёма МГТ

При атипичном, тяжёлом или кризовом течении, длительности менопаузального синдрома более 5 лет перед назначением МГТ нужно исключить нераспознанные заболевания щитовидной железы, надпочечников, опухоли яичников, молочных желёз, поджелудочной железы, пролактиному. При сохранённой (интактной) матке обязательно сочетать эстрогены с прогестагенами для предотвращения гиперплазии эндометрия. Это же справедливо при наличии одной только шейки матки, поскольку в культе после ампутации органа могут остаться эндометриальные клетки. После экстирпации матки используют монотерапию эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме. Исключение из этого правила — пациентки с эндометриозом в анамнезе. У них необходимо применять только комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами для снижения риска рецидива болезни.

Цели МГТ можно обозначить следующим образом:

- нивелирование вазомоторных нарушений (краткосрочная стратегия — 2-3 года);
- коррекция урогенитальных нарушений;
- профилактика остеопороза и предотвращение патологических переломов (долгосрочная стратегия — не менее 3-5 лет).

Показания для назначения МГТ:

- вазомоторные и психоэмоциональные симптомы (изменение настроения, нарушение сна и т.д.);

- признаки урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- состояние после овариэктомии.

Абсолютные противопоказания к МГТ:

- наличие, подозрение или перенесённый ранее РМЖ, эстрогензависимый рак половых органов (рак эндометрия);
- кровотечения из половых путей неясного генеза;
- нелеченая гиперплазия эндометрия;
- идиопатическая или острая венозная тромбоэмболия (острый тромбоз глубоких вен, лёгочная эмболия);
- наличие или недавно перенесённые артериальные тромбоэмболические болезни (стенокардия, инфаркт миокарда);
- нелеченая АГ;
- острые заболевания печени;
- непереносимость компонентов препарата;
- кожная порфирия (ферментопатия).

Относительные противопоказания для МГТ — миома матки, эндометриоз, рак яичников и РШМ (в настоящее время или в анамнезе); мигрень; жёлчнокаменная болезнь, хронические заболевания печени в стадии ремиссии; врождённые нарушения метаболизма липидов (семейная триглицеридемия); эпилепсия.

Режимы менопаузальной гормональной терапии

1. Монотерапия эстрогенами или прогестагенами.
2. Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме с использованием двухфазных препаратов (у женщин с интактной маткой в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе).
3. Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме (у женщин в постменопаузе с интактной маткой).

Монотерапию эстрогенами, как было указано выше, назначают исключительно женщинам с удалённой маткой. Используют препараты, содержащие 17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат, эстриол; пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный — накожный (гели/пластыри), вагинальный (таблетки/кремы/свечи/кольца) или инъекционный;

прерывистые курсы или непрерывный режим. Монотерапию прогестагенами назначают в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов. Используют микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Сексуально активным пациенткам возможно введение внутриматочного контрацептива с ЛНГ для предупреждения нежеланного зачатия. Комбинированную терапию назначают в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе в непрерывном (эстрадиол/дидрогестерон 1/10 или 2/10) либо в прерывистом циклическом режиме. Следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.

Пути введения

В перименопаузе женщинам с интактной маткой пластырь или гели с эстрогенами (например, «Эстрожель») назначают в течение 4 нед с обязательным добавлением прогестагенов в течение последних 12-14 дней в циклическом режиме: дидрогестерон по 10 мг/сут или микронизированный прогестерон по 200 мг/сут. Далее — перерыв на 5-7 дней для менструальноподобной реакции.

В постменопаузе пациенткам с интактной маткой к пластырю или гелю с эстрогеном дополнительно добавляют прогестагены, но в непрерывном режиме и в сниженной дозе: дидрогестерон по 5 мг/сут, микронизированный прогестерон по 100 мг/сут. Это, наоборот, позволяет избежать менструальноподобной реакции. Основным лимитирующим фактором при назначении МГТ — онконастороженность по поводу возможных злокачественных процессов в молочной железе и эндометрии.



После назначения МГТ пациенткам оценка эффективности и переносимости терапии проводится через 1-2 месяца после начала лечения, далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год на фоне приема МГТ.

Данные наиболее важных РКИ свидетельствуют в поддержку безопасности терапии, по крайней мере, в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до возраста

Женщинам в постменопаузе (≥ 12 месяцев после последней менструации) рекомендуется использовать комбинированную МГТ в монофазном режиме и стартовать с низкодозированного препарата, содержащего в качестве эстрогенного компонента 1 мг эстрадиола (например, эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг).

Через 3–5 лет приема низкодозированной комбинированной МГТ в монофазном режиме возможен переход на ультранизкодозированный препарат (например, эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг).

На фоне приема МГТ пациенткам проводят ежегодную оценку риск/польза и рассматривают вопросы о продолжении лечения, переводе пациентки на ультранизкодозированный препарат либо о прекращении лечения.

Длительность терапии не ограничена конкретным сроком и определяется индивидуально в зависимости от целей лечения, его эффективности и переносимости пациенткой с ежегодной оценкой польза/риск.

В настоящее время в России зарегистрированы следующие препараты эстрогенов:

- пероральные эстрогены: эстрадиола валерат 2 мг;
- трансдермальные эстрогены: трансдермальная терапевтическая система (ТТС) в виде пластыря со скоростью высвобождения активного вещества 50 мкг/сут. (эстрадиола гемигидрат 3,9 мг в 1 ТТС, что соответствует содержанию эстрадиола 3,8 мг), эстрадиола гемигидрат гель для наружного применения 0,1% (эстрадиола 0,5 мг/пак. или 1 мг/пак.), эстрадиола гемигидрат водно-спиртовой гель 0,06% для наружного применения (эстрадиола 1,5 мг в 2,5 г геля).

Причины постменопаузальных кровотечений

Наиболее частой причиной кровотечений у женщин в постменопаузе (ПМК) является внутриматочная патология, однако они могут быть обусловлены другими причинами (патологические процессы шейки матки и влагалища) и негинекологической патологией (мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта). Повышенный риск рака эндометрия у пациентов с ПМК требует незамедлительного диагностического поиска.

Данные научных исследований свидетельствуют о том, что риск развития рака эндометрия у постменопаузальных женщин с кровотечением из половых путей на фоне МГТ (кровотечения прорыва) значительно ниже в сравнении с женщинами, не получающими гормональную терапию.

В любом случае женщины, имеющие незапланированные кровотечения на фоне приема комбинированной МГТ в циклическом или непрерывном

режиме, должны быть тщательным образом обследованы. Наиболее частыми причинами незапланированных кровотечений на фоне МГТ являются низкая комплаентность, заболевания печени, лекарственные взаимодействия, доброкачественные новообразования (такие как эндометриальные или цервикальные полипы), цервициты, а также экстрагенитальная патология (заболевания мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта).

Через 2–3 месяца после перехода на МГТ необходима повторная консультация с результатами УЗИ органов малого таза (по показаниям) для оценки эффективности, возможных побочных реакций, наличия кровянистых выделений и их характера. Необходимо уведомить пациентку об отсутствии контрацептивного эффекта у препаратов МГТ и рекомендовать при необходимости использовать, например, барьерный метод контрацепции.



В случае отсутствия или крайне скудной закономерной менструальноподобной реакции на фоне применения циклической МГТ (при исключении беременности и других причин аменореи) – рассмотрение вопроса о переходе на монофазную МГТ.

Негормональное лечение

1. Снижение массы тела ассоциировано со снижением степени тяжести и количества вазомоторных симптомов.
2. Использование когнитивно-поведенческой терапии способствует снижению тяжести вазомоторных симптомов, но не их количества.
3. Клинический гипноз снижает частоту и степень тяжести вазомоторных симптомов, улучшает сон и настроение.

4. Акупунктура является эффективным средством коррекции вазомоторных симптомов.
5. Согласно Кокрановскому систематическому обзору 2014 года, недостаточно данных об эффективности физических упражнений с целью коррекции вазомоторных симптомов, что подтверждается и в других РКИ. Однако умеренные физические нагрузки у женщин в пери- и постменопаузе были связаны с улучшением качества жизни, когнитивных и физических функций и значительным снижением смертности.
6. Йога, медитация, релаксация и управляемое дыхания по данным различных РКИ не оказывали значимого эффекта на вазомоторные симптомы.
7. Рекомендуется применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) женщинам с климактерическим синдромом, имеющих противопоказания к МГТ, в том числе пациенткам с гормон-зависимыми злокачественными новообразованиями, или не желающих использовать МГТ, с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна.
8. Рекомендуется использование негормональных lubricантов, ведение половой жизни, а также регулярное использование увлажнителей пролонгированного действия женщинам для терапии симптомов ГУМС.

Длительность МГТ при естественной менопаузе не должна быть меньше 12 мес. Через 4-5 лет после начала лечения следует обсудить с пациенткой целесообразность её продолжения, при этом право продолжать или прекратить приём препаратов принадлежит самой пациентке. Современные клинические рекомендации и гайдлайны ведущих научных обществ не устанавливают жёстких временных границ длительности МГТ: их надлежит определять индивидуально. При искусственной менопаузе МГТ, безусловно, необходима и продолжается не менее чем до возраста естественной менопаузы; далее ведение женщин не различается.

Начатая в первые 10 лет постменопаузы МГТ позволяет замедлить или исключить:

- прибавку массы тела и абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность;
- АГ;
- нарушение обмена липидов;
- потерю МПКТ, хрящевой ткани; снижение мышечной массы;
- снижение когнитивной функции;
- ГУМС.

Заключение

В заключении хочется отметить, что деятельность врача является ключевой на пути сохранения здоровья и общего качества жизни женщин, страдающих от менопаузальных симптомов. Современная тактика ведения пациенток с менопаузальными симптомами, алгоритм замены гормональных препаратов предоставляют врачу и пациентке возможность получить максимальную эффективность и безопасность терапии, высокую приверженность к лечению, профилактировать отдаленные осложнения.

Список литературы

1. Балан В.Е., Андреева Е.Н., Юренева С.В., Ткачёва О.Н., Илюхин Е. А. Риск и польза менопаузальной гормональной терапии. Акушерство и гинекология. 2020
2. Алгоритмы применения менопаузальной Гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП.
3. «Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии» под ред. В.Е. Радзинского. Авторы: В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавторы.
4. Клинические рекомендации "Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г
5. Гинекология : учебник. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко ГЭОТАР-Медиа , 2022
6. Оптимизация рисков МГТ: монотерапия трансдермальными эстрогенами или в комбинации с микронизированным прогестероном. Преимущества в отношении метаболических рисков и артериального тромбоза. Юренева С.В. Акушерство и гинекология. 2020
7. Юренева С.В., Ермакова Е.И. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Акушерство и гинекология. 2018