

Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолков,
А.Е. Брагина, С.И. Роговская

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

стадии, на которых явно выражены вазомоторные симптомы (ВМС) и уrogenитальная атрофия, в то время как менопаузальные симптомы не используются для определения стадии.

Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, период менопаузального перехода и постменопауза) используются стандартные термины, каждый из которых далее подразделяется на ранний этап, этап расцвета (только репродуктивный период) и поздний этап. В общей сложности существует всего десять отдельных стадий, обозначенных от -5 до $+2$. Например, стадия -1 соответствует поздней стадии менопаузального перехода, главным критерием которой является период аменореи более 60 дней и другие подтверждающие критерии, например, уровень ФСГ >25 МЕ/л (табл. 1.1).

В случае хирургической менопаузы руководство STRAW+10 рекомендует не ранее чем через 3 мес после операции оценивать подтверждающие эндокринные критерии, поскольку данные свидетельствуют о том, что уровни ФСГ на некоторое время повышаются после операции на органах малого таза. Хотя ВМС являются кардинальными симптомами менопаузы, их не следует использовать для определения стадии, поскольку ВМС отмечаются и в репродуктивном периоде и могут сохраняться в течение многих лет после последней менструации.

Ключевые положения по ISM¹, 2016

- Существующие на данный момент критерии STRAW+10 применимы к абсолютному большинству, но не ко всем женщинам.
- Данные критерии *не могут использоваться* у женщин с синдромом поликистозных яичников и ПНЯ, а также у тех, у которых проводилась абляция эндометрия, или удален единственный яичник, и/или проведена ГЭ. У таких женщин для определения репродуктивной стадии следует использовать подтверждающие критерии.
- С появлением новых полиэтнических исследований STRAW+10 дала возможность распространить критерии RESTAGE на женщин различной этнической принадлежности, а также на тех, кто курит, и женщин с ожирением.
- STRAW+10 основывается главным образом на изменениях характера кровотечений в качестве критериев для определения стадии, при этом ключевой точкой является последняя менструация.

¹ Международный кодекс по управлению, от англ. International Safety Management (ISM)

Окончание табл. 1.1

ФСГ			Низкий	Различ- ный*	↑Различ- ный*	↑>25 МЕ/л*	↑Различ- ный*	Стабиль- ный	
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий	
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий	
Количество антральных фоллику- лов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое	
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ									
Симптомы						Вазомо- торные с симпто- мами <i>Вероятно</i>	Вазомо- торные симптомы <i>Весьма вероятно</i>		Усугуб- ление симп- томов урогени- тальной атрофии

*Кровь исследуют на 2–5 день менструального цикла ↑ — повышенный.

**Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов типифика 67–69.

Примечание: АМГ — антимюллеров гормон; ПМ — последняя менструация; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.
 Источник: Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. Executive Summary. Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Climacteric*. 2012. Vol. 15. P. 105–114; FertilSteril. 2012. Vol. 97. P. 843–851; J.Clin.Endocrinol.Metab. 2012. Vol. 97. P. 1159–1168; Menopause. 2012. Vol. 19. P. 387–395.

- Учитывая увеличение средней продолжительности жизни женщин (до 85 лет), проведение в ближайшей перспективе дополнительных исследований, вероятно, позволит выделить еще одну стадию ближе к завершению жизненного цикла, так как даже по прошествии многих лет после менопаузы может отмечаться дальнейшая тенденция к повышению уровня ФСГ у очень пожилых женщин.

1.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРИОДОВ КЛИМАКТЕРИЯ

Общее биологическое старение организма сопровождается инволютивными процессами в женской репродуктивной системе, главным из которых является угасание функции яичников. После 40 лет значительное снижение фертильности, связанное со старением репродуктивной системы, обозначает вступление женщины в климактерический период. Климактерий включает в себя продолжительный отрезок жизни от 40 до 65–70 лет и подразделяется на несколько периодов (см. рис. 1, по рекомендациям Международного экспертного совета *STRAW*, 2001). Следует подчеркнуть, что возрастные рамки периодов и их продолжительность индивидуальны и определяются не паспортным возрастом, а совокупностью индивидуальных клинико-эндокринных характеристик. Выделяют следующие периоды климактерия:

- менопауза;
- период менопаузального перехода;
- постменопауза.

Менопауза определяется как *последняя спонтанная менструация*. Естественная менопауза устанавливается ретроспективно, после того как прошло 12 мес с момента предположительной последней менструации у женщины в климактерическом периоде. Причиной менопаузы является прекращение гормональной активности яичников в результате утраты фолликулярного препарата. **Менопауза — это естественное и неизбежное событие, которое происходит в среднем в возрасте 50 ± 4 года у женщин белой европеоидной расы и характеризуется этнической и региональной вариабельностью.**

Выделяют преждевременную менопаузу (до 40 лет), раннюю (40–45 лет), своевременную (46–54 года) и позднюю (старше 55 лет).

Прекращение менструаций в возрасте до 40 лет называют преждевременной менопаузой, была ли она естественной или стала результатом хирургической операции, какого-либо иного вмешательства, например химиотерапии, лучевой терапии. Клинические последствия менопаузы, наступившей до 40 лет, отличаются от таковых менопаузы, насту-

пившей после 40 лет. Своевременная диагностика и заместительная ГТ при преждевременной менопаузе считаются очень важными, прежде всего в контексте профилактики ССЗ.

В Международной классификации болезней (МКБ) 11-го пересмотра (2018) дано следующее определение менопаузы.

GA30.0 Menopause. Any condition of the genital system affecting females, caused by pathological changes associated with the perimenopausal period, such as the permanent cessation of menstruation and infertility. Inclusions Symptoms such as flushing, sleeplessness, headache, lack of concentration, associated with menopause Exclusions States associated with artificial menopause (GA30.3)¹.

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы (клинический маркер). Отмечаются различные уровни ФСГ, трансдермального эстрадиола и снижение ингибина В и АМГ. Характер нарушений менструальной функции в перименопаузе отличается разнообразием. Это могут быть задержки менструаций вплоть до эпизодов аменореи продолжительностью *менее* 1 года. Встречаются разные варианты аномальных маточных кровотечений, которые рассматриваются как дисфункциональные, если в процессе обследования не обнаруживается их органического субстрата или экстрагенитальных причин. На фоне задержек могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов (лабораторные маркеры).

В МКБ 11-го пересмотра (2018) точное описание представлено следующим образом. *GA30.01 Menopausal transition: A condition affecting females, caused by gradual loss of ovarian follicular function and decline in circulating blood estrogen levels. This condition is characterized by infrequent or irregular menstrual bleeding, alterations in the functioning of the ovary, and gradual atrophic genital changes, psychophysiological effects. Confirmation is by taking a patient history to determine psychophysiological effects².*

¹ Авторский перевод. *Менопауза*. Любое состояние половой системы, возникающее у женщин, вызвано патологическими изменениями, связанными с периодом около менопаузы, такими как полное (стойкое) прекращение менструации и бесплодие. Включаются такие симптомы, как приливы, бессонница, головная боль, недостаток концентрации, связанный с менопаузой. Исключения: состояния, связанные с искусственной менопаузой.

² Авторский перевод. *Переход к менопаузе (первая фаза климактерического периода)*: состояние, возникающее у женщин, вызвано постепенной потерей овариальной фолликулярной функции и падением уровней эстрогена в циркулирующей крови. Это состояние характеризуется нечастыми или нерегулярными менструальными кровотечениями, изменениями (нарушениями) в функционировании яичников и постепенными атрофическими изменениями половых органов, психофизиологическими эффектами. Определение психофизиологических эффектов подтверждается с помощью истории болезни пациента.

Выделяют *ранний период менопаузального перехода* (стадия –2), который характеризуется:

- изменчивым уровнем ФСГ с тенденцией к его повышению в фолликулиновой фазе на фоне низких показателей АМГ и числа антральных фолликулов;
- вариабельностью длительности циклов;
- появлением периодов аменореи длительностью ≥ 60 дней, что свидетельствует о переходе в стадию –1.

Для *позднего периода менопаузального перехода* (стадия –1) характерно:

- периоды аменореи длительностью ≥ 60 дней (клинический маркер);
- большая вариабельность длительности менструальных циклов, экстремальные флюктуации уровней гормонов и высокая частота ановуляторных циклов. *Беременность нельзя исключить;*
- транзиторное повышение уровня ФСГ иногда до значений, характерных для постменопаузы, при этом уровень эстрадиола остается достаточно высоким. **Определяющим является уровень ФСГ >25 МЕ/л;**
- появление первых ВМС;
- длительность данной стадии 1–3 года.

В клинической практике выделение различных стадий менопаузального перехода имеет принципиальное значение, поскольку позволяет индивидуализировать терапию и подобрать для конкретной пациентки оптимальную дозу и путь введения препаратов в целях частичной компенсации формирующегося эстрогендефицита.

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

Следует признать, что нарушения менструальной функции у женщины после 40 лет далеко не всегда означают вступление в перименопаузу. Для уточнения эндокринного статуса рекомендуется определение уровня ФСГ (2–5-й день от начала спонтанной менструации). Однократно повышенный уровень ФСГ позволяет диагностировать перименопаузу, *повторного анализа не требуется*. Если при первом определении уровень ФСГ оказался в пределах референсных возрастных значений, то необходимо повторное его определение через 6–8 нед. Количество антральных фолликулов, АМГ и ингибин В включены в качестве дополнительных критериев.

С клинической точки зрения выделение перименопаузы важно, поскольку именно в этом периоде изменения гормонального фона начинают реализовываться в субъективной симптоматике.

Постменопауза отсчитывается от времени последней менструации. Ранняя постменопауза продолжается в течение 5–8 лет после последней менструации; затем наступает поздняя постменопауза, которая продолжается до конца жизни женщины.

Различают *фазы*:

- 1) *ранняя постменопаузальная*: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение трансдермального эстрадиола, АМГ и ингибина В. Чаще персистируют симптомы климактерического синдрома;
- 2) *поздняя постменопаузальная* (+2). ВМС менее выражены, но могут персистировать в 15% случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

Существует и другая точка зрения, согласно которой постменопауза продолжается до возраста 65–70 лет, после чего наступает старость.

В литературе часто встречается термин «менопауза», используемый в качестве синонима постменопаузы. В строгом смысле слова это отождествление неверно. Менопауза — физиологический феномен, но гормональные изменения в период климактерия могут стать основой формирования взаимосвязанной гинекологической и экстрагенитальной патологии, не только ухудшающей качество жизни, но и способной снизить ее продолжительность. Именно поэтому для лучшего понимания процесса репродуктивного старения основные его стадии следует конкретизировать.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И СТАРЕНИЕ

2.1. СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ «ДЕФИЦИТ ЭСТРОГЕНОВ» И «ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ»

Основным и наиболее эффективным и изученным методом лечения климактерических расстройств является МГТ. В виде комбинации эстрогена и прогестагена или, при отсутствии матки, монотерапии эстрогенами, МГТ используется системно или локально для устранения климактерических и урогенитальных жалоб, а также для первичной профилактики избыточной потери минеральной плотности костной массы и, как следствие, остеопоротических переломов.

На протяжении длительного периода времени основным термином для эстроген-гестагенной терапии симптомов климактерия был «заместительная ГТ». Однако данный термин может быть приемлем к восполнению недостатка любого гормона; в гинекологии это применение препаратов половых стероидов в пубертате и/или репродуктивном периоде при дефиците эстрогенов, связанном с гипофункцией или отсутствием яичников. Вместе с тем встает вопрос не только о правомочности замещения физиологически возникающего гормонального дефицита, свойственного периоду менопаузального перехода и постменопаузе. С другой стороны, полного замещения не происходит, поскольку используются низкие дозы аналогов натуральных эстрогенов (17 β -эстрадиола и эстрадиола валерат) и прогестагены, эффекты которых в большей или меньшей степени отличаются от действия естественного прогестерона.

С клинических позиций об эстрогенном дефиците свидетельствует стойкий спад секреции эстрадиола ниже уровня ранней фолликулярной фазы нормального менструального цикла (<80 пг/мл). К эстрогендефицитным состояниям относятся различные варианты обратимого и необратимого гипогонадизма.

- Физиологическая гипоестрогения в пери- и постменопаузальном периодах.
- Индуцированная менопауза после удаления обоих яичников (хирургическая) либо после химио- или лучевой терапии (ятрогенная).
- Врожденный (дисгенезия гонад) или приобретенный (синдром истощения или синдром резистентных яичников) гипергонадотропный гипогонадизм.
- Врожденный или приобретенный необратимый гипогонадотропный гипогонадизм.

Международное общество по менопаузе (IMS, 2007) рекомендует использовать термин «гормональная терапия» для всех видов лечения препаратами половых гормонов в пери- и постменопаузе, то есть при наличии физиологической гипоестрогении, обусловленной инволютивными процессами в репродуктивной системе женщины. ГТ, назначаемая женщинам в период менопаузы, также квалифицируется как МГТ. Тем не менее термин «заместительная гормональная терапия» по-прежнему широко используется в литературе и не рассматривается как противоречащий современным представлениям.

2.1.1. ЭНДОГЕННЫЕ ЭСТРОГЕНЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Выделяют следующие фракции эндогенных эстрогенов: эстрадиол, эстрон, эстриол, катехолэстрогены, эстроны сульфат. Эстрадиол синтезируется в яичниках из тестостерона, преимущественно доминантным фолликулом и желтым телом. На ранних стадиях развития фолликулы также продуцируют эстрадиол, но в небольших количествах. Эстрон синтезируется из андростендиона в фолликулах на ранних стадиях их развития, а также в жировой ткани. Эстрадиол и эстрон представляют собой взаимопревращаемые вещества.

Эстриол, катехолэстрогены и эстроны сульфат являются метаболитами эстроны и эстрадиола и образуются в основном в неэндокринных тканях, в том числе центральной нервной системе (ЦНС).

Наибольшая биологическая активность присуща эстрадиолу; эстрон является относительно слабым эстрогеном, гормональная активность эстриола при его постоянной концентрации в крови сходна с активностью эстроны. В условиях периодического введения короткий период связывания эстриола с рецептором не позволяет ему оказать эстрогенного действия. Катехолэстрогены, ввиду высокого метаболического клиренса, могут влиять только на конкретные ткани, в которых они синтезированы, то есть в пределах ЦНС. Эстроны сульфат не обладает

биологической активностью, но при приеме внутрь проявляет определенное биологическое действие, по-видимому, за счет гидролиза с образованием эстрона.

Биологические эффекты эстрогенов осуществляются посредством геномного и негеномного влияния на специфические ядерные и мембранные рецепторы эстрогенов (РЭ) типа α и β , состоящие из шести доменов. Классический геномный эффект реализуется через связывание гормона с ядерным внутриклеточным рецептором и последующую активацию транскрипции определенных генов, инициирующих синтез ряда белков. От момента проникновения эстрадиола в клетку до биологического ответа проходит от 12 до 24 ч. Негеномное (мембранное) действие стероидных гормонов вызывает быстрый биологический ответ (от нескольких секунд до нескольких минут), не сопровождается синтезом матричной рибонуклеиновой кислоты и обладает высокой специфичностью.

Разные типы РЭ выполняют разные роли, по-разному экспрессируются в зависимости от типа ткани и ее зрелости. Рецепторам типа α приписывается реализация основных, пролиферативных эффектов эстрогенов, их экспрессия наиболее высока в матке и молочных железах, в то время как РЭ β в основном расположены в ЦНС, сердечно-сосудистой, иммунной системах, а также мочеполовом тракте, почках и легких.

Различия в действии разных фракций эстрогенов на разные ткани обусловлены и другими факторами. Эстрогены способны менять структуру своего рецептора таким образом, чтобы выступать в качестве частичных агонистов либо частичных антагонистов — в зависимости от типа ткани. Кроме того, специфические протеины-коактиваторы, обнаруженные в различных тканях, облегчают прохождение нисходящего сигнала после связывания рецептора с лигандом. Таким образом, воздействуя на свой рецептор, эстрогены способны привести к различным и многообразным биологическим эффектам.

Значение эндогенных эстрогенов в функционировании практически всех органов и тканей хорошо известно. Именно поэтому эстрогенный дефицит существенно сказывается на деятельности организма и общем гомеостазе.

Органы, ткани и системы — мишени половых стероидных гормонов:

- половые органы;
- органы эндокринной регуляции;
- молочные железы;
- органы мочевыделительной системы;

- костно-мышечная система;
- кожа и волосы;
- соединительная ткань;
- слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, конъюнктивы;
- сердце и сосуды;
- печень (метаболизм липидов, коагуляция);
- ЦНС.

Эстрогенный дефицит проявляется в ряде симптомов, часть которых служит показанием для назначения МГТ.

2.1.2. АНДРОГЕНЫ В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

У женщин андрогены синтезируются в коре надпочечников и в яичниках. В настоящее время накоплены данные, подтверждающие синтез дегидроэпиандростерона (ДГЭА)/ДГЭА сульфата *de novo* в головном мозге, что позволяет отнести эти гормоны к нейростероидам. Как известно, ДГЭА является гидрофильной молекулой и не может поступать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Однако локально синтезируемый ДГЭА сульфат может выходить за пределы головного мозга в системный кровоток.

Циркулирующие уровни ДГЭА, ДГЭА сульфата, андростендиона, общего и свободного тестостерона снижаются, начиная с позднего репродуктивного периода. В естественной постменопаузе обычно не отмечается выраженных изменений уровня андрогенов. Тем не менее в клинической практике мы наблюдаем пациенток с умеренно выраженной андрогенной недостаточностью, которая, как правило, дебютирует в периоде менопаузального перехода.

Известно, что у женщин уровни тестостерона и предшественников андрогенов, андростендиона, ДГЭА и ДГЭА сульфата, достигают пика на третьем и четвертом десятилетиях жизни и затем снижаются с возрастом, при этом наиболее выраженное снижение отмечается в годы приближающейся менопаузы.

Снижение ДГЭА/ДГЭА сульфата в процессе старения организма ассоциировано с личностной тревожностью, депрессией, ССЗ, остеопорозом, системной красной волчанкой, сахарным диабетом (СД), болезнью Альцгеймера, сексуальной дисфункцией и некоторыми злокачественными новообразованиями. Как известно, почти во всех клетках организма экспрессируются ферменты, отвечающие за

конвертацию ДГЭА в эстрогены и андрогены (3 β -гидроксистероид-дегидрогеназа, 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназа, 5 α -редуктаза, P450-ароматаза). Таким образом, внутриклеточный синтез и метаболическая инактивация могут происходить локально в соответствии со специфическими потребностями клетки без существенных колебаний концентрации активных стероидов в сыворотке.

Исследование роли тестостерона у женщин длительное время было затруднено неточностью измерения тестостерона при низких физиологических уровнях, обнаруженных у женщин. Использование жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии позволило измерять тестостерон при низких его уровнях, но проблема варибельности результатов разных анализов сохраняется даже при использовании этой методики. К другим факторам, ограничивающим интерпретацию уровней тестостерона у женщин, относятся синтез тестостерона в периферических тканях-мишенях. В результате этого уровни в сыворотке крови могут неточно отражать воздействие андрогенов на ткани. Кроме того, индивидуальные различия в чувствительности рецепторов андрогенов меняют эффекты воздействия одного и того же уровня тестостерона.

К патологическим причинам низкого уровня тестостерона у женщин относятся первичная яичниковая недостаточность, двусторонняя овариэктомия в любом возрасте, гипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность и ятрогенное подавление функции яичников.

Концепция женской андрогенной недостаточности впервые появилась в 2001 г., в настоящее время интенсивно развивается. Исследователи пришли к выводу, что относительный дефицит андрогенов может проявиться в любом возрасте, маскироваться доминирующими эффектами эстрогенов, развиваться длительно и симулировать нормальное старение (рис. 2.1).

Тестостерон — более чем просто мужской половой гормон, тестостерон — важное звено функционирования многих органов и систем [одни авторы считают, что избыток тестостерона негативно влияет на миокард мужчин, метаболизм липидов, вредоносен для печени, включая усугубление инсулинорезистентности, другие утверждают, что тестостерон — кардиопротектор, оказывает стимулирующие эффекты на кости, мышцы, эритропоэтин, снижает проявления метаболического синдрома (МС) и диабета, а терапия тестостероном при этих состояниях способствует улучшению состояния за счет снижения липопротеинов низкой плотности (LDL, от англ. Low density lipoprotein), холестерина, сахара крови, гликированного гемоглобина и инсулинорезистентно-

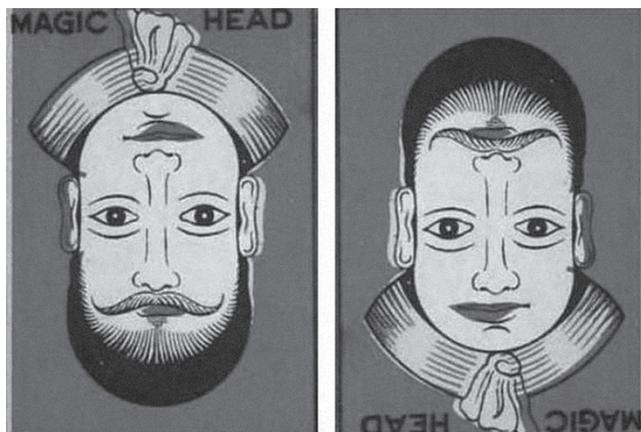


Рис. 2.1. Многоликий тестостерон

сти]. Тестостерон играет важную роль, начиная с антенатального периода жизни человека, вплоть до его преклонного возраста (Bain J., 2007).

Тестостерон оказывает два эффекта, принципиально важных в отношении сохранности костной ткани. Во-первых, он подавляет активность остеокластов, а следовательно, резорбцию костной ткани. С позиции интракринологии данный эффект реализуется через локальную конверсию в эстрадиол при помощи фермента ароматазы. Во-вторых, усиливает остеосинтез благодаря конверсии в дегидротестостерон через 5α -редуктазу, что, в свою очередь, стимулирует остеобластическую активность (osteosинтез).

В двух недавних крупных независимых исследованиях показана взаимосвязь между уровнями общего и свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА и сексуального желания у женщин в возрасте 19–65 лет. В 10-летнем исследовании, результаты которого недавно опубликованы, установлена корреляция между уровнем тестостерона и частотой мастурбации, сексуальным желанием и возбуждением у женщин в возрасте 42–52 лет. Эти исследования дают достаточно надежные данные относительно взаимосвязи между уровнем разных андрогенов и женской сексуальной функцией. Вместе с тем мы понимаем, что в любом возрастном периоде женская сексуальность определяется совокупностью нескольких факторов (биологических, психологических, социокультурных, межличностных и т.д.), и в этом ряду уровень андрогенов имеет большое значение, хотя его нельзя признать доминирующим.

2.1.3. ПРОГЕСТЕРОН В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Термин «прогестагены» подразумевает группу биологически активных веществ, включая эндогенный прогестерон, синтезируемый яичниками и плацентой, и синтетические стероиды, прогестины, мимикрирующие действие эндогенного прогестерона. В составе МГТ используются прогестины — производные прогестерона, нортестостерона и спиронолактона.

Роль прогестинов в МГТ не сводится лишь к защите эндометрия. Гестагены могут ослаблять или усиливать некоторые влияния эстрадиола, а также обладают собственными биологическими эффектами, в частности, влияют на ЦНС (нейроэндокринное и нейропротекторное действие, улучшение миелинизации нервных волокон и аксонального транспорта в нейронах головного мозга и периферической нервной системе, снижение перекисного окисления липидов и повреждения нейронов, в том числе при возрастных изменениях), урогенитальный эпителий [способствуют пролиферации и дифференцировке (созреванию) клеток урогенитального эпителия; активируют процесс синтеза гликогена и его накопление в цитоплазме клеток, оказывают влияние на запрограммированную гибель эпителиоцитов (апоптоз), что приводит к их отторжению (слушиванию)].

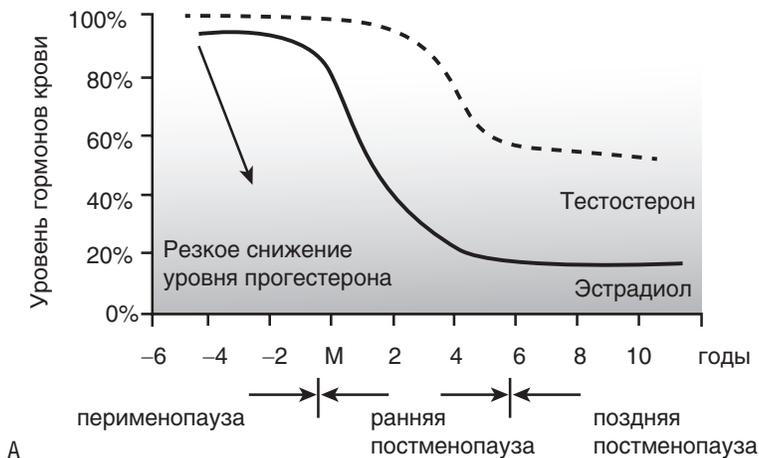


Рис. 2.2. Относительные уровни основных стероидных гормонов в пери- и постменопаузе (в показателях по отношению к репродуктивному периоду) — А

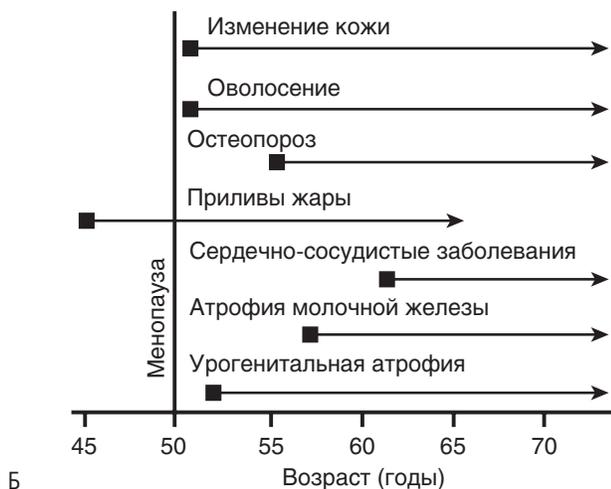


Рис. 2.2 (окончание). Клинические проявления эстрогенной недостаточности — Б. [26]

Побочное действие, переносимость и дополнительные позитивные свойства комбинированных препаратов для лечения симптомов дефицита эстрогенов в значительной степени определяются прогестагенным компонентом (рис. 2.2).

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЭСТРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ (ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ)

3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ

В климактерии, на фоне возрастной перестройки организма, манифестируют симптомы, которые чаще всего, *но не всегда*, указывают на дефицит половых гормонов, что не только требует изменения сложившихся годами привычек, предпочтений, поведенческих особенностей, но в целом снижает качество жизни женщины. Начало менопаузы — это не только специфический вестник необходимости взвешенной коррекции образа жизни, отношения к своему здоровью, но и благоприятная возможность проведения профилактической стратегии в целях улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

Симптомы в перименопаузе могут указывать как на периодическую гиперэстрогению и ановуляцию (мастодиния, меноррагия, мигрень, тошнота и др.), так и на симптомы дефицита эстрогенов (вазомоторные, психологические, уrogenитальные и др.).

В *ранней постменопаузе* нередко манифестируют симптомы эстрогендефицита, которые в неизменном виде, усиливаясь или ослабевая, могут продолжаться в постменопаузе:

- вазомоторные — приливы, повышенная потливость;
- психологические — депрессивные симптомы, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, сниженная память и концентрация внимания;
- общие физические — астенизация, головные боли, мышечно-суставные боли, ползание мурашек на коже;
- уrogenитальные и сексуальные — зуд, жжение, сухость слизистой влагалища, диспареуния, нарушение мочеиспускания (ургентное, частое).