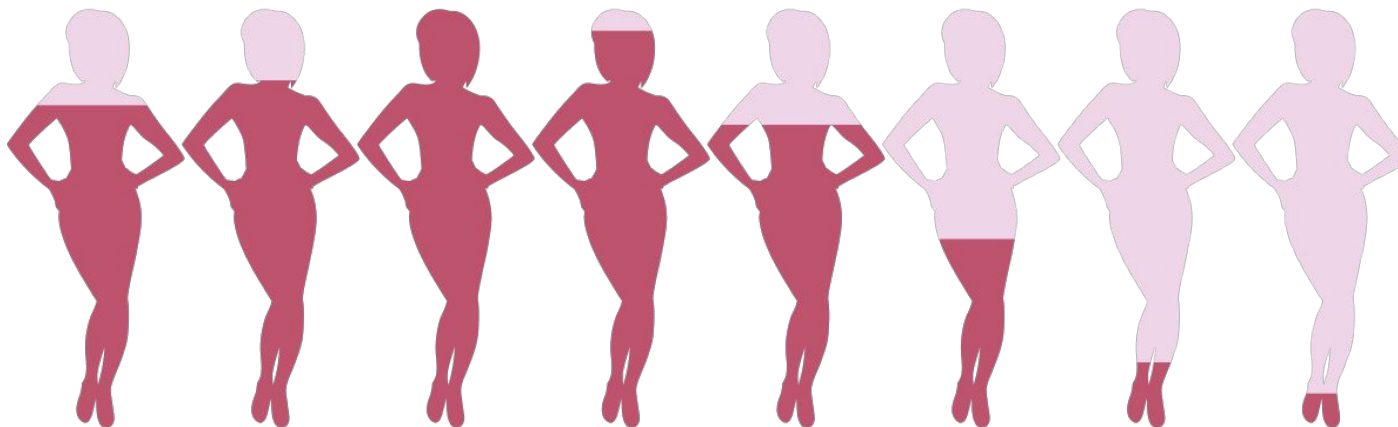


Кафедра акушерства и гинекологии УО «БГМУ»
ассистент С. В. Жуковская

ПЕРИМENOПАЗУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

В ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ



ТЕРМИНОЛОГИЯ



- **МЕНОПАУЗА** – отсутствие менструаций в течение 12 месяцев и более у женщин, не принимающих гормонально активные лекарственные средства.
- **Нормальная менопауза** – в среднем, в 51 год (европеоидная раса).
- **Преждевременная менопауза** – до 40 лет.
- Определены «стадии старения репродуктивной системы женщины»:

STRAW – **ST**ages of **R**eproductive **A**ging **W**orkshop (2001 год).

На данный момент в мире используется **STRAW+10** (2011 год).



STRAW+10, 2011

Менопауза (0)

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

STRAW +10



ПЕРИМЕНОПАУЗА включает в себя следующие стадии по STRAW+10:

- **-2** (ранний менопаузальный переход – early menopausal transition);
- **-1** (поздний менопаузальный переход – late menopausal transition);
- **+ 1a** (1 год раннего постменопаузального периода).

Термин «перименопауза» на данный момент употребляется редко; чаще – *menopausal transition*, «переход в менопаузу».



СТАДИЯ -2 (РАННИЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД)



- Повышение вариабельности длительности менструального цикла: **разница в 7 дней и более в течение 10 циклов.**
- Повышенный, но вариабельный уровень **ФСГ** в раннюю фолликулярную фазу цикла.
- Низкий уровень антимюллера гормона (**АМГ**) и низкое количество антральных фолликулов (**КАФ**).



СТАДИЯ -1 (ПОЗДНИЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД)



- Аменорея 60 дней и более.
- Нерегулярность менструальных циклов; ановуляция.
- Значительные гормональные колебания.
- ФСГ может достигать значений, характерных для менопаузы, может быть в пределах нормы для репродуктивного возраста.
- Критерий концентрации ФСГ для «стадии -1»: **> 25 МЕ/л в сыворотке крови.**
- Стадия длится 1-3 года.
- Чаще всего симптомы менопаузы (в первую очередь, вазомоторные) возникают именно в это время.



РАННЯЯ ПОСТМЕНОПАУЗА



Считается целесообразным разделять раннюю постменопаузу на 3 подстадии: +1a, +1b, +1c.

- **Подстадия + 1a:** длится 1 год; её окончание = окончание перименопаузы, т.е. 12 месяцев от даты последней менструации.
- **Подстадия + 1b:** длится 1 год, характеризуется выраженными гормональными колебаниями: изменение концентрации ФСГ и эстрадиола.

Именно в это время максимально выражены вазомоторные симптомы.



СТАДИИ +1С И +2



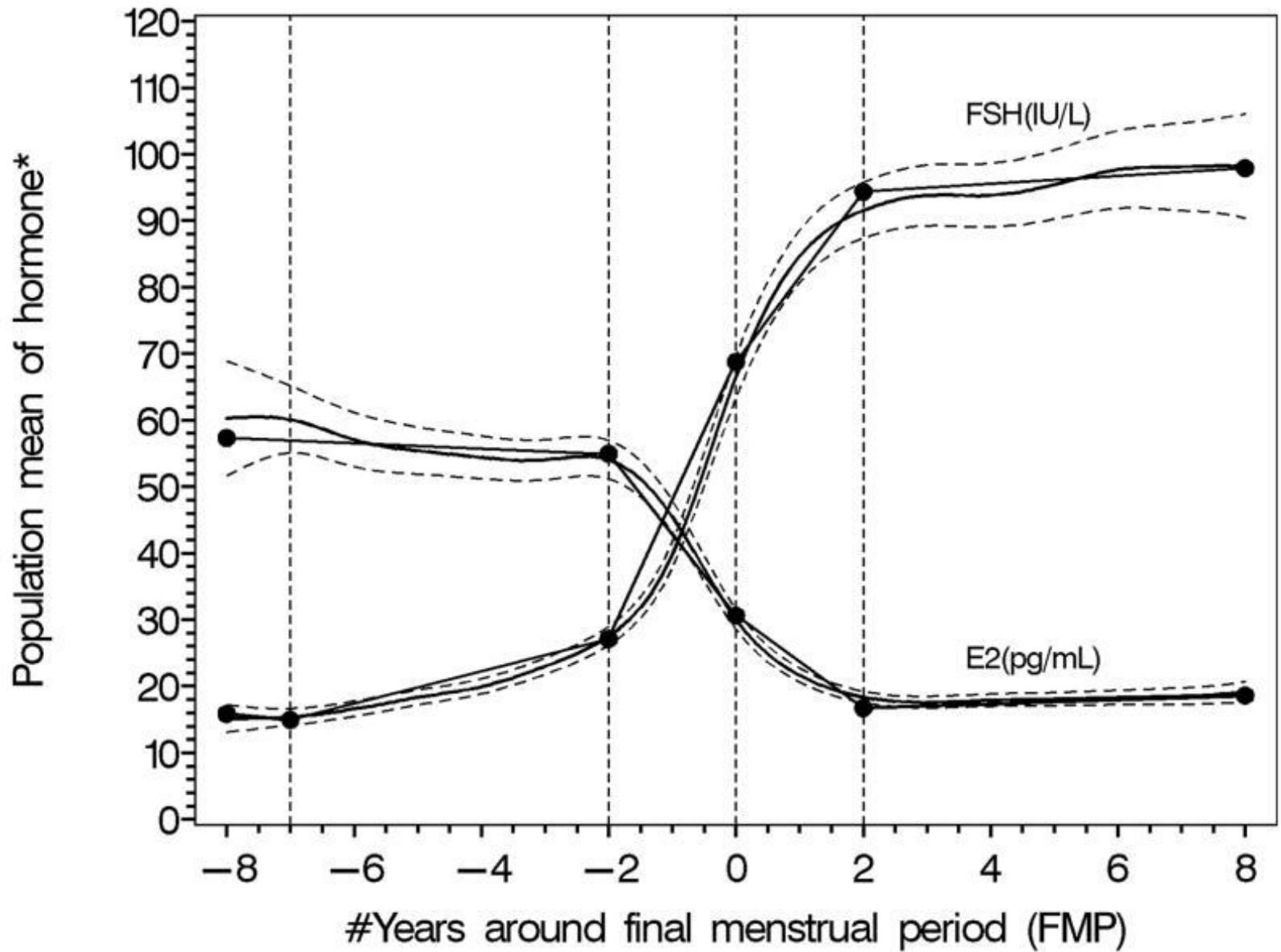
- **Стадия +1с:** период стабилизации высоких уровней ФСГ и низкой концентрации эстрадиола; длится, в среднем, 3-6 лет.
- **Итого период ранней постменопаузы** занимает 5-8 лет.
- **Поздняя постменопауза (стадия +2):**

Ограничены изменения в эндокринной регуляции репродуктивных функций.

Более значимы процессы естественного соматического старения.

На первый план выходят **средневременные и поздние симптомы менопаузы:** урогенитальная атрофия, кардиоваскулярные симптомы, остеопороз.

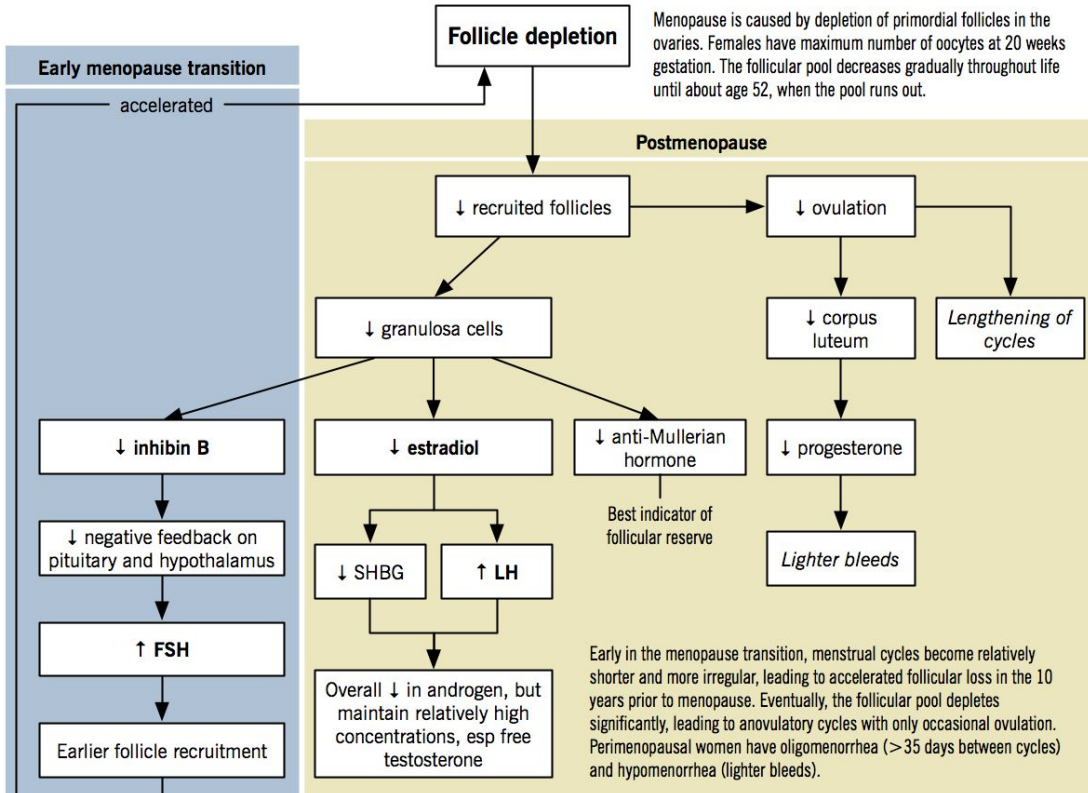




Pathophysiology of menopausal transition

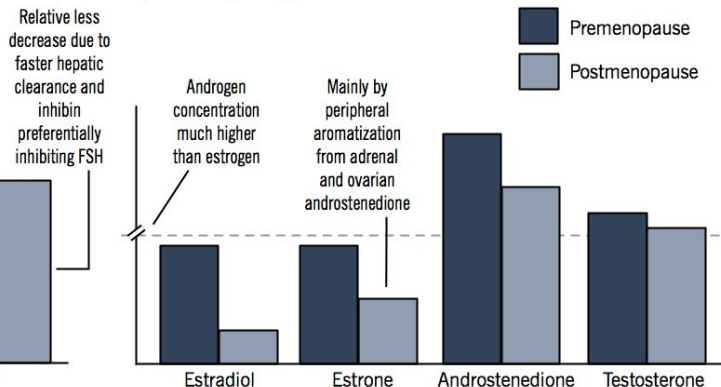
Eric Wong

Source: Principles of Gender-Specific Medicine, 2E



Pre- and post-menopause hormone concentrations

Source: Lentz: Comprehensive Gynecology, 6E



Ранний менопаузальный переход:

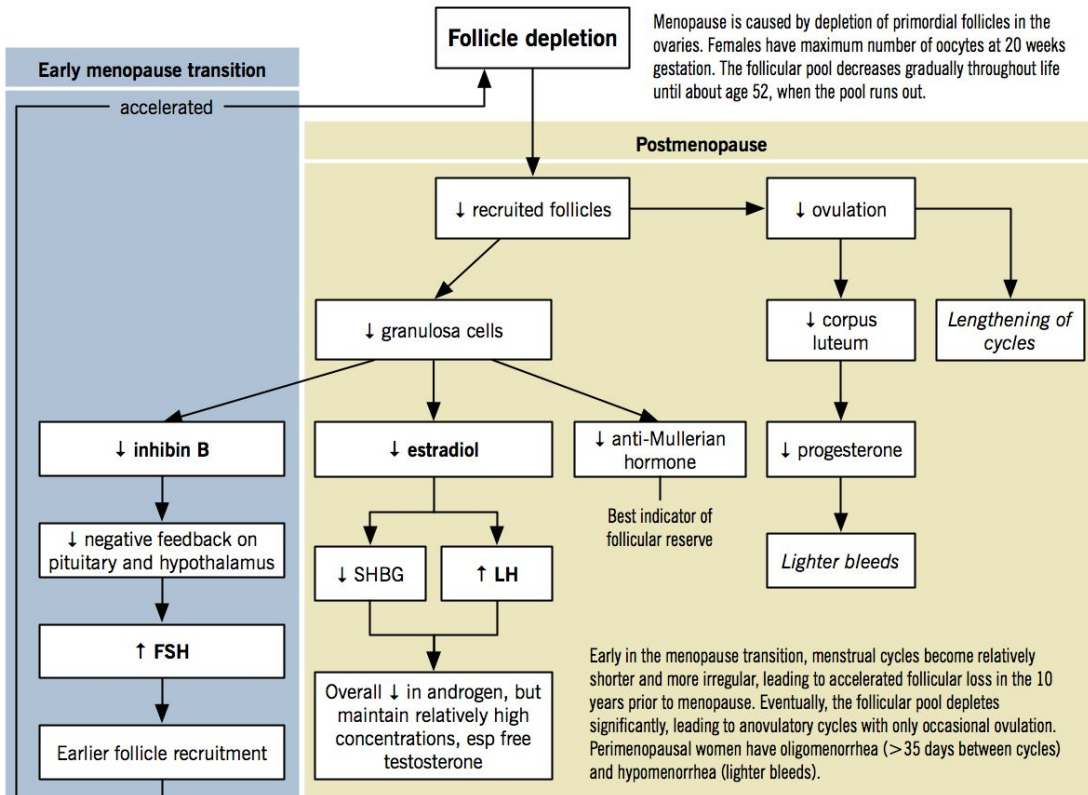
- ↓ ингибин В
- ↓ отрицательная обратная связь с гипофизом и гипоталамусом
- ↑ ФСГ
- Раньше рекрутируются фолликулы для созревания
- Укорачивается фолликулярная фаза цикла
- Укорачивается менструальный цикл
- Уровень ФСГ значительно ниже, чем ЛГ за счёт более активного метаболизма в печени.
- Ингибин В преимущественно действует на ФСГ.



Pathophysiology of menopausal transition

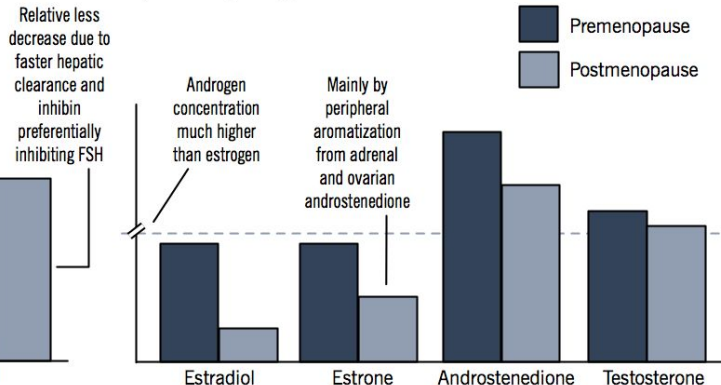
Eric Wong

Source: Principles of Gender-Specific Medicine, 2E



Pre- and post-menopause hormone concentrations

Source: Lentz: Comprehensive Gynecology, 6E



ПОСТМЕНОПАУЗА:

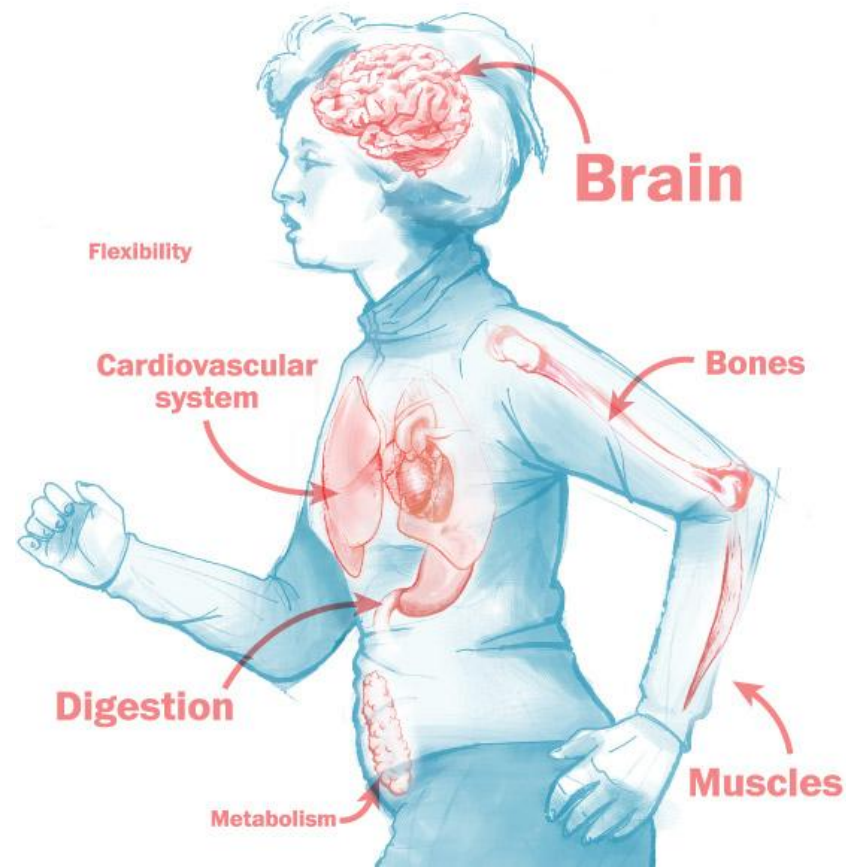
- ↓ количество фолликулов
- ↓ гранулезных клеток
- ↓ эстрадиол (E2)
- ↓ АМГ (**лучший индикатор овариального резерва**)
- ↓ ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды)
- ↑ ЛГ
- ↓ андрогены, но свободные фракции (особенно своб. тестостерон) в относительно высоких концентрациях.
- ↓ овуляция
- ↓ функция желтого тела
- ↓ прогестерон
- Удлиняется цикл, становятся более скудными менструации.



ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗЫ



- Менопаузальный переход следует рассматривать как **комплексные изменения** в организме женщины.
- Требуется **мультидисциплинарный подход.**



IMS (INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY)



2016 год – международные рекомендации

IMS Recommendations

April
2016

2016 IMS RECOMMENDATIONS ON WOMENS MIDLIFE HEALTH AND MENOPAUSE
HORMONE THERAPY

Climacteric 2016;19:109-150

[English Slide Kit](#)

[Spanish](#)

[English Declarations of Interest](#)

[English](#)



IMS – ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МГТ



МГТ – менопаузальная гормональная терапия;

ЗГТ – заместительная гормональная терапия.

Термины часто используются как синонимы, но МГТ – более широкое понятие.

- ✓ МГТ – наиболее эффективный метод лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии.
- ✓ Другие симптомы (эмоциональная лабильность, суставные и мышечные боли, нарушения сна) также могут быть облегчены при применении МГТ.
- ✓ Индивидуальный подход к назначению МГТ (в том числе назначение андрогенов при необходимости) может улучшить качество сексуальной жизни и качество жизни, в целом.



IMS – ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МГТ



- ✓ Решение вопроса о назначении МГТ должно быть **частью комплексного подхода**, включающего изменение образа жизни: питание, физическая активность, отказ от курения, отказ от злоупотребления алкоголем.
- ✓ **МГТ должна назначаться индивидуально** в зависимости от симптоматики, необходимости профилактических мер, семейного и личного анамнеза, результатов исследований и индивидуальных пожелания женщины.
- ✓ **Соотношение польза/риск МГТ** различны в зависимости от возраста женщины и от времени, прошедшего с последнего менструального цикла (ПМЦ).



IMS – ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МГТ

- ✓ Женщины со спонтанной или ятрогенной менопаузой в возрасте до 45 лет (особенно до 40 лет) имеют более высокий риск заболеваний ССС и остеопороза.

МГТ рекомендована минимум до предполагаемого возраста нормальной менопаузы при отсутствии противопоказаний.

- ✓ Консультирование по поводу МГТ должно включать в себя информирование о пользе и рисках в доступной форме.
- ✓ МГТ не следует назначать без чётких показаний.



IMS – ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МГТ

- ✓ Женщины на МГТ должны проходить осмотр и консультацию **минимум 1 раз в год.**
- ✓ Нет необходимости введения **обязательного ограничения на продолжительность МГТ.**
- ✓ Доза и продолжительность МГТ – индивидуальны.



НАБОР МАССЫ ТЕЛА

- Гормональные изменения во время менопаузы □ В
увеличение % жировой ткани, особенно абдоминальной
локализации (в т.ч. у женщин без избытка МТ)
- Сбалансированный рацион, отсутствие избытка А
калорийности, умеренная физическая активность –
ключевые принципы поддержания нормальной МТ.
- Накопление висцерального жира при менопаузе А
снижается при проведении терапии эстрогенами;
снижается резистентность к инсулину и риск развития СД
2 типа.

ОБРАЗ ЖИЗНИ

- **Регулярная физическая активность снижает риски заболеваний ССС и увеличивает продолжительность жизни** *B*
- Рекомендуется не менее 150 минут физической нагрузки умеренной интенсивности в неделю *B*
- Выбор физической нагрузки должен быть обусловлен индивидуальными особенностями и предпочтениями женщины *B*

HEALTHY LIFESTYLES



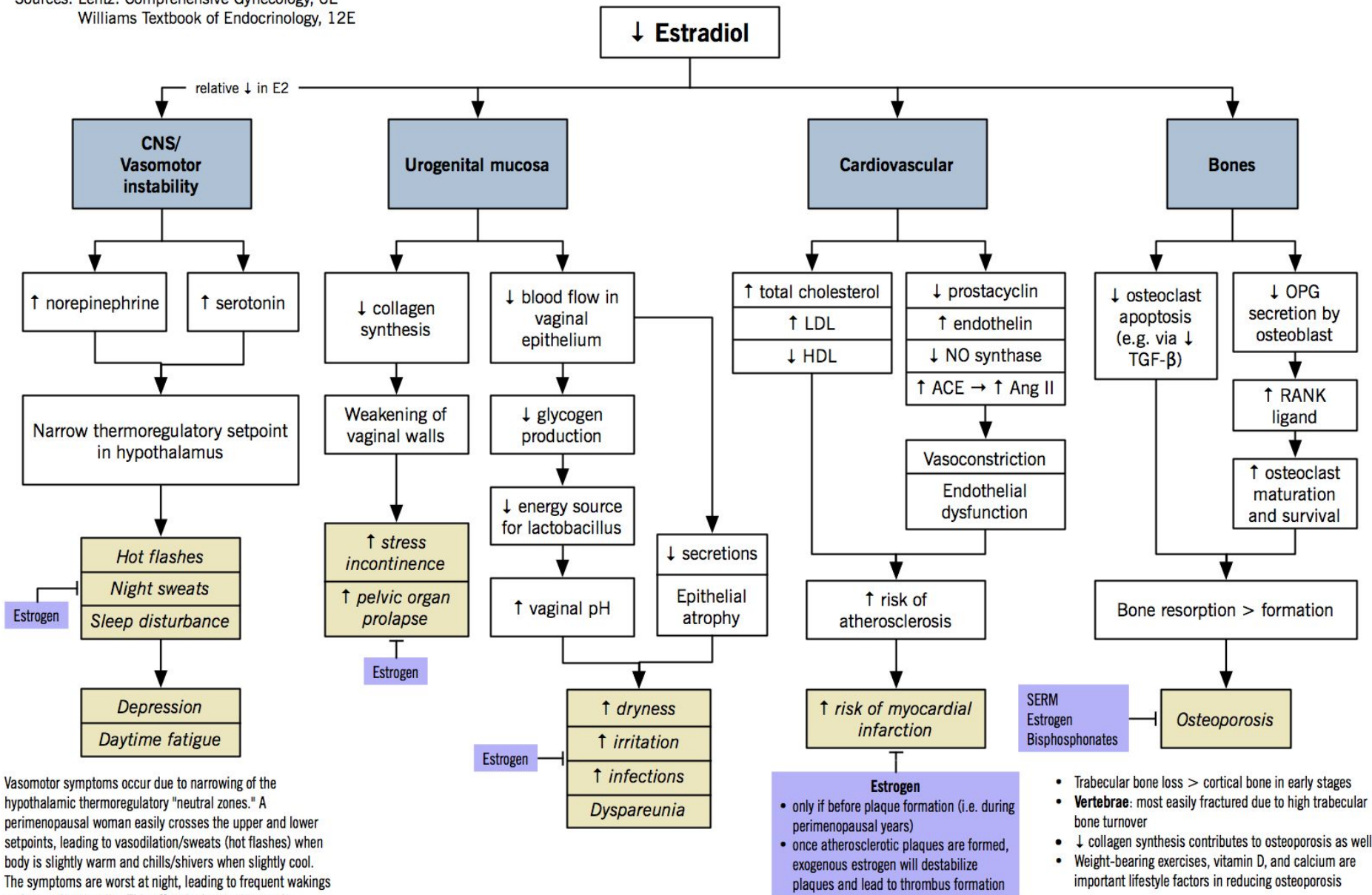
ОБРАЗ ЖИЗНИ

- При избытке МТ снижения МТ на 5-10% достаточно для улучшения многих показателей, в т.ч. инсулинорезистентности В
- **Рекомендуется отказ от курения** А
- Сбалансированный рацион: несколько порций овощей и фруктов ежедневно; цельные злаки и рыба 2 р/неделю. Ограничить потребление соли и алкоголя.



Pathophysiology of menopause organ changes

Sources: Lentz: Comprehensive Gynecology, 6E
Williams Textbook of Endocrinology, 12E



Vasomotor symptoms occur due to narrowing of the hypothalamic thermoregulatory "neutral zones." A perimenopausal woman easily crosses the upper and lower setpoints, leading to vasodilation/sweats (hot flashes) when body is slightly warm and chills/shivers when slightly cool. The symptoms are worst at night, leading to frequent wakings and poor sleep quality. This effect is due to changes in estrogen level rather than absolute deficiency. Unlike other menopause changes, this will improve over time.

- Trabecular bone loss > cortical bone in early stages
- **Vertebrae:** most easily fractured due to high trabecular bone turnover
- ↓ collagen synthesis contributes to osteoporosis as well
- Weight-bearing exercises, vitamin D, and calcium are important lifestyle factors in reducing osteoporosis

ВАЗОМОТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

- **Пременопауза:** нормальная терморегуляция, поддержание стабильной температуры тела (адекватные процессы вазоконстрикции и вазодилатации).



ВАЗОМОТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

Перименопауза/постменопауза:

- дестабилизация сет-пойнта терморегуляции
- ↓ 5HT; дисбаланс между 5-HT_{1a}/5-HT₂ рецепторами □
- изменение терморегуляции, «приливы» (вазодилатация).

ВАЗОМОТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

Поздняя менопауза/фармакологическое вмешательство:
стабилизация точки терморегуляции;
терморегуляторного процесса. нормализация

ВАЗОМОТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

Стабилизация температурной «установочной точки» в гипоталамусе во время постменопаузального периода или под воздействием фармакологических вмешательств:

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и/или норадреналина – **антидепрессанты**
- Прогестины и эстрогены
- Соя (!?)
- Нейроэндокринные факторы
- Временной фактор

ЦНС

Снижение E2 приводит к

↑ норадреналина, ↑ серотонина

- сужение зоны терморегуляции в гипоталамусе
- «приливы», ночная потливость
- нарушения сна
- эмоциональная лабильность
- депрессия
- астеноневротический синдром.

ЦНС

Нет достаточных доказательств влияния МГТ на депрессивную симптоматику у более молодых **постменопаузальных женщин** без клинической депрессии *A*

Краткосрочная терапия эстрогенами **может снизить депрессивные симптомы во время менопаузального перехода** и увеличить вероятность ремиссии *B*

МГТ может увеличить частоту приступов при эпилепсии *B*

МГТ не имеет доказанной связи с риском болезни Паркинсона *B*

Недостаточно данных о влиянии МГТ на мигрени и рассеянный склероз *B*

ЦНС

При болезни Альцгеймера назначение МГТ после появления симптомов деменции не улучшает когнитивные функции и не замедляет развитие заболевания А

Назначение МГТ в течение 10 лет после ПМЦ снижает риск развития болезни Альцгеймера и деменции В

МГТ в комбинации «эстрогены+прогестины» в возрасте 65+ повышает риск деменции В

МГТ для купирования вазомоторных симптомов у неврологически здоровых женщин не оказывает негативного влияния на когнитивные функции. А

Терапия эстрогенами может принести краткосрочную пользу при хирургической менопаузе при начале сразу после овариэктомии В

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Снижение E2 приводит к

1. ↓ синтеза коллагена
ослабление стенок влагалища
стрессовое недержание мочи
пролапс тазовых органов
2. ↓ кровотока в слизистой влагалища
↓ синтеза гликогена
↓ питания для лактобацилл
↑ pH влагалища
↓ слизистые выделения

Атрофические изменения во влагалище:

Сухость, легкая травматизация, риск инфекций, диспареуния (дискомфорт/боль при половом акте).

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ

Рекомендуется максимально раннее начало терапии; терапия должна быть продолжительной *A/B*

Если ВВА – единственный симптом, препарат выбора – эстрогены для местного применения *B*

Местное применение эстрогенов = минимальная системная абсорбция, отсутствие превышения физиологической концентрации E2 в крови (<20 пг/мл) *B*

Дополнительное назначение прогестагенов не требуется *B*

Нет достаточной информации о безопасности местного применения эстрогенов у женщин с гормон-зависимыми онкологическими заболеваниями *D*

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

- **Эффективна терапия с применением эстрогенов** *A*
- Чаще всего требуется длительное применение; системные риски невысоки при использовании низкодозированных эстрогенов *B*
- Системная МГТ не предотвращает недержание мочи и не имеет преимуществ при сравнении с местным применением эстрогенов в купировании урогенитальных симптомов *B*

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

При симптомах гиперактивного МП (ГАМП) первая линия терапии:

- Изменение образа жизни и «тренировка» МП,
- Антимускариновые препараты + местные эстрогены А

При **стрессовом недержании мочи** рекомендуются упражнения для укрепления мышц тазового дна

Дулоксетин (СИОЗС) может применяться дополнительно. В некоторых случаях требуется хирургическое вмешательство.

Не доказана необходимость системной терапии эстрогенами А для женщин с исключительно стрессовым недержанием мочи

ЗАБОЛЕВАНИЯ ССС

Снижение E2 приводит к

1. ↑ общего холестерина, ↑ ЛПНП, ↓ ЛПВП
2. ↓ простаглицлинов, ↑ эндотелина, ↓ синтазы NO, ↑ АПФ, ↑ ангиотензина II □
вазоконстрикция и эндотелиальная дисфункция

ПОВЫШЕНИЕ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

ПОВЫШЕНИЕ РИСКА ИНФАРКТА

МИОКАРДА

Эстрогены назначаются только до начала образования атеросклеротических отложений.

При наличии атеросклероза эстрогены дестабилизируют отложения и **приводят к тромбообразованию.**

ЗАБОЛЕВАНИЯ ССС

- У женщин до 60 лет **при отсутствии заболеваний ССС** А
начало изолированной терапии эстрогенами снижает
риск ИБС и смертность.
- Ежедневная продолжительная МГТ с комбинацией А
эстроген+прогестины также обладает протективным
эффектом, однако проведено меньше исследований.
- Результаты 13-летнего исследования подтверждают А
устойчивое снижение смертности у женщин,
принимающих МГТ.
- Не рекомендуется начало МГТ до 60 лет **только с целью** А
первичной профилактики ИБС.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

- Перед назначением МГТ необходимо оценить индивидуальный и наследственный анамнез по ВТЭО.
- **Оральные формы эстрогенов абсолютно противопоказаны у женщин с ВТЭО в анамнезе.** А
- **Трансдермальные формы эстрогенов** – препараты выбора у женщин с ожирением и вазомоторными симптомами менопаузы. В
- **Риск ВТЭО возрастает с возрастом и при наличии тромбофилических состояний (НТ, АФС).**
- Риск ВТЭО возрастает при оральных формах МГТ, в основном, в возрасте более 60 лет.
- Низкодозированная трансдермальная МГТ связана с меньшим риском ВТЭО.

ОСТЕОПОРОЗ

Снижение E2

↓ апоптоз остеокластов (↓TGF- β)

↓ OPG (osteoclastogenesis inhibitory factor, osteoprotegerin) – остеопротегерин

↑ RANK-ligand (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) - лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B

↑ созревание и активность остеокластов

Активность остеокластов >

остеобластов □ **ОСТЕОПОРОЗ**

ОСТЕОПОРОЗ

Диагностика: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA); $T \leq 2.5$ либо наличие патологических переломов

Индивидуальный 10-летний риск переломов оценивается с помощью калькуляторов типа **алгоритма FRAX** *A*

Лечение следует начинать при наличии патологических переломов, $T \leq -2.5$ либо $T > -1$ и < 2.5 при наличии дополнительных факторов риска *A*

Начало терапии – модификация образа жизни *A*

МГТ – наиболее эффективная профилактика остеопороза при начале в ранней менопаузе *A*

ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОМЕТРИЙ

- Кровотечение в постменопаузальном периоде должно вызывать онконастороженность (**необходимо гистологическое и цитологическое исследование**): у 1-14% женщин с кровянистыми выделениями из половых путей выявляется рак эндометрия B
- **Несбалансированная МГТ с применением только эстрогенов связана с возрастанием риска рака эндометрия в зависимости от дозы и длительности лечения** A
- Для «защиты» эндометрия необходимо адекватное дозирование прогестагенов A
- **На 2 мг/50 мкг эстрадиола адекватная доза микронизированного прогестерона составляет 200 мг/сут 10-14 дней в месяц либо 100 мг/сут ежедневно** B
- Более высокие дозы прогестерона могут требоваться женщинам с избытком МТ либо при более высоких дозах эстрогенов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Основное возрастание риска РМЖ при МГТ связано с добавлением **синтетических прогестинов к эстрогенам и с продолжительностью терапии** *B*
- **Риск РМЖ ниже при использовании микронизированного прогестерона и дидрогестерона** *C*
- Абсолютное возрастание риска невелико и снижается после окончания МГТ *B*
- Недостаточно данных о безопасности МГТ у женщин с РМЖ в анамнезе
- Рекомендовано оценить риск РМЖ до назначения МГТ *D*

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

- При оральном применении МГТ риск колоректального рака снижается *A/B*
- WHI: риск КРР не снижается при терапии чистыми эстрогенами *A*
- WHI: риск КРР снижается на фоне терапии «эстрогены + прогестины» *A*
- Достоверных данных о влиянии парентеральных форм МГТ на риск КРР нет
- В одном РКИ у возрастных женщин с остеопорозом применение тиболона снизило риск КРР *A*

ДРУГИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МГТ

- **WHI: не доказано возрастание риска рака шейки матки** *A*
- Долгосрочные когортные исследования не доказали возрастания риска рака шейки матки при МГТ *B*
- **WHI: ни чистый эстроген, ни эстрогены + прогестин не привели к возрастанию риска рака легких** *A*
- Нет достаточных данных о связи МГТ с раком яичников
- Нет достаточных данных о связи МГТ с гепатоцеллюлярной карциномой *C*
- Применение МГТ, возможно, связано со снижением риска рака желудка (недостаточно данных) *C*

ПРЕПАРАТЫ АНДРОГЕНОВ

- Уровень андрогенов снижается с возрастом при естественной менопаузе А
- **Андрогены влияют на либидо; терапия тестостероном эффективна при проблемах с половым влечением** А
- До начала терапии с применением тестостерона надо исключить все остальные потенциальные причины сексуальной дисфункции В
- Терапию с применением тестостерона следует прекратить, если не отмечено эффекта в течение 6 месяцев А

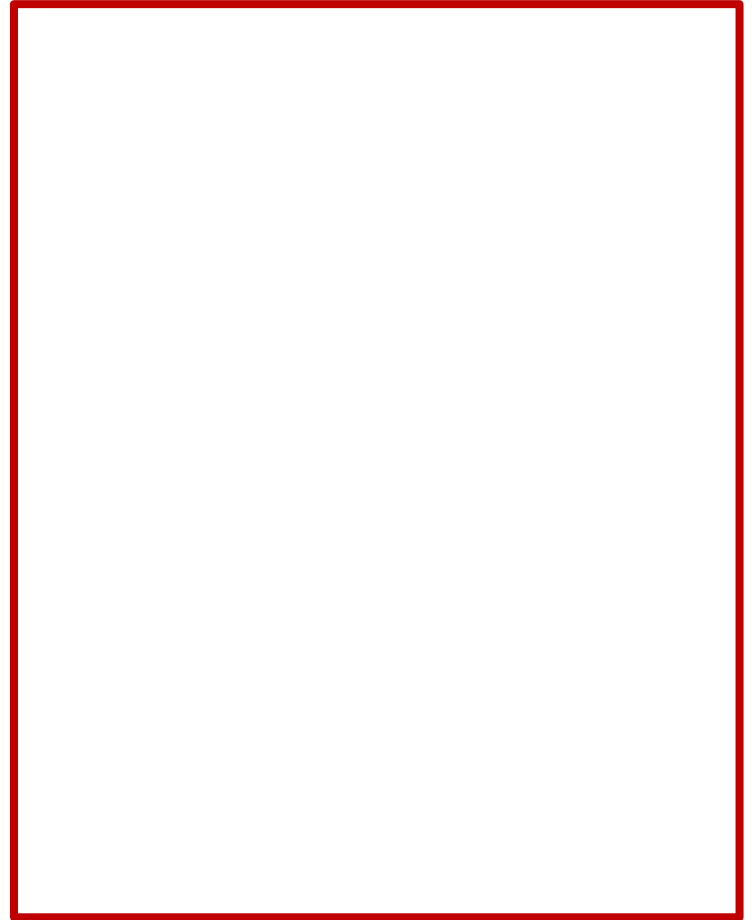
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Имеют ограниченную доказательную базу в отношении эффективности *B*
- Для купирования вазомоторных симптомов и эмоциональной лабильности можно рекомендовать когнитивно-бихевиоральную терапию (вид психотерапии); практики «осознанности»/медитацию; акупунктуру; гипноз. *A*
- Биоидентичная гормональная терапия не рекомендуется из-за недостаточной доказательности эффективности, отсутствия контроля качества и безопасности *B*
- Измерение концентрации гормонов в сыворотке крови либо в слюне не является показателем эффективности лечения *B*



Nelson, H. D. (2008). *Menopause. The Lancet*, 371(9614), 760–770. doi:10.1016/s0140-6736(08)60346-3





- Поиск стратегий лечения менопаузальных симптомов и профилактических мер для предотвращения средне- и поздневременных осложнений у **женщин с противопоказаниями для МГТ**
- Обоснование назначения биоидентичной гормональной терапии
- Онкологическая настороженность и риск ВТЭО при применении МГТ

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**