

Климактерический синдром

Д.м.н., профес. Хадарцева К.А.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД — возраст угасания и прекращения гормональной функции яичников. В этом периоде выделяют:

- перименопаузу (45—55 лет)
- менопаузу — последнюю менструацию (50+2,5 года)
- постменопауза (до 65 лет)
- раннюю постменопаузу (до 5 лет после менопаузы)
- позднюю постменопаузу (более 5 лет после менопаузы)

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Первый симптом климактерических нарушений - нарушения менструального цикла

- за 4 года до менопаузы по типу **олигоменореи** (оскуднение кровопотери и увеличение межменструального промежутка)

возраст наступления менопаузы определяется **расовыми и наследственными особенностями, состоянием здоровья женщины.** Установлено, что у курящих и нерожавших женщин менопауза наступает несколько раньше.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

■ Изменения в гормональном статусе:

увеличивается уровень **гонадотропинов** в крови, подъем содержания **ФСГ** выше 40 МЕ/л. Уровень **ЛГ** в сравнении с уровнем **ФСГ** повышается в меньшей степени. Содержание **ФСГ** возрастает в 14 раз, а **ЛГ** — в 3-4 раза. Но стимуляции синтеза эстрогенов в яичниках при этом не происходит, так как число рецепторов эстрогенов в клетках гранулезы и теки фолликулов снижается.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

НАРУШАЕТСЯ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ:

- преобладает атрезия фолликулов и усиливается процесс апоптоза — запрограммированной гибели клеток, синтезирующих половые гормоны
- Число фолликулов уменьшается, и они становятся резистентными к гонадотропной стимуляции. В этом периоде нерегулярные менструации еще имеют место, но они носят ановуляторный характер
- продукция эстрогенов падает после менопаузы до ничтожных количеств (не более 50 пг/мл), а в репродуктивном возрасте в течение менструального цикла оно колеблется от 300 до 1000 пг/мл. Эстрогены образуются за счет ароматизации андрогенов надпочечников и андрогенов, образующихся в строме яичников. Процесс ароматизации андрогенов в эстрогены происходит в жировой ткани.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

КЛИНИКА

- **1-я группа** – ранние симптомы:
 - **вазомоторные** (приливы жара, повышение потливости, головная боль, гипотония или гипертония, учащенное сердцебиение)
 - **эмоционально-психические** (раздражительность, сонливость, невнимательность, снижение либидо)
- **2-я группа** - средне-временные: **урогенитальные нарушения** (сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, цисталгия, недержание мочи)
- **3-я группа** - поздние
 - **обменные нарушения** - остеопороз
 - **сердечно-сосудистые заболевания**

Названные процессы указаны в возрастной последовательности от 50 до 70 лет. Возможны индивидуальные колебания в степени выраженности этих процессов.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1 группа

- **Климактерический синдром (КС)** — вазомоторные и нейроэмоциональные нарушения — отмечают 50-60 % женщин в возрасте 45-55 лет
- **Клиническая картина:** приливы жара, потливость, приступы тахикардии, головокружение, нарушения сна, эмоциональная лабильность, раздражительность, парастезии, колебания АД. Наиболее постоянные - приливы жара. Частые приливы (более 20 в сутки) у 33 % женщин, 51 % женщин отмечают более 10 приливов в сутки и 16 % — менее 10 приливов. По частоте приливов выделяют соответственно **тяжелую, средней тяжести и легкую форму КС**. Тяжесть КС обусловлена также преморбидным фоном. У женщин с хроническими психосоматическими заболеваниями **КС** протекает тяжелее.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- В патогенезе приливов определенную роль играет пароксизмальное расширение сосудов кожи вследствие **повышения тонуса дофаминергических структур гипоталамуса**. Через год после появления приливы прекращаются у 18 % женщин, в течение 5 лет — у 56 % и продолжают более длительное время у 26 % женщин.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ДИАГНОСТИКА

- Правильной диагностике помогают:
 - знание климактерических симптомов соответствующих возрасту
 - наличие приливов
 - высокие уровни ФСГ и ЛГ, низкое содержание эстрогенов

Нередко женщины с КС попадают в терапевтические отделения с диагнозами гипертоническая болезнь, ИБС, или в неврологические отделения с диагнозом астеноневротический синдром, невроз, лечатся у психиатров по поводу депрессивных состояний.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

2 группа

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

(УГР) в климактерии - следствие атрофических изменений эстрогензависимых структур уrogenитального тракта. Старение уrogenитального тракта развивается в двух направлениях:

- **Атрофические изменения** во влагалище (атрофический вагинит, диспареуния, рецидивирующие влагалищные инфекции)
- **Атрофический цистоуретрит**, различные виды недержания мочи

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

■ **Атрофический вагинит -**

характеризуется резким истончением слизистой влагалища, прекращением пролиферативных процессов во влагалищном эпителии, уменьшением продукции гликогена эпителиальными клетками и снижением или полным исчезновением лактобацилл, увеличением влагалищного pH

Диагностика атрофического вагинита

- **Жалобы** : сухость и зуд во влагалище, затруднение при половой жизни из-за болезненности (**диспареуния**), неприятные выделения, частые рецидивы.
- **Кольпоскопическое исследование** - при расширенной кольпоскопии визуализируется истончение слизистой влагалища, кровоточивость, многочисленные просвечивающие сосуды.
- **Цитологическое исследование** - снижение КПИ (отношение числа поверхностных ороговевающих клеток с пикнотическими ядрами к общему числу клеток) менее 15-20, сдвиг формулы индекса созревания (ИС)- отношение числа парабазальных (промежуточных) клеток к поверхностным на 100 подсчитанных - влево.

- **Определение pH** с помощью pH индикаторных полосок (чувствительность их от 4 до 7). Индикаторные полоски прикладываются к верхней трети влагалища на 1 мин. У здоровой женщины pH обычно находится в пределах 3,5- 5,5. Значение вагинального pH у не леченных в постменопаузе женщин составляет 5,5- 6,8 в зависимости от возраста и сексуальной активности. У сексуально активных женщин pH несколько ниже. **Чем выше pH, тем выше степень атрофии влагалищного эпителия.**

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- В условиях **эстрогенного дефицита** развиваются **атрофические изменения во всех структурах уретры, а также - дистрофические изменения в мышцах тазового дна, мочевого пузыря и связочном аппарате.** В связи с этим развиваются различные варианты нарушения уродинамики и недержания мочи, **сенильный уретрит, а затем и цистоуретрит, восходящая рецидивирующая урологическая инфекция, опущение стенок влагалища**

■ **УРОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ:**

1. Поллакиурия

2. Никтурия - частые ночные позывы к мочеиспусканию, нарушающие режим сна

3. Цисталгия

4. Стрессорное недержание мочи (при физической нагрузке, кашле, чихании, смехе, резких движениях и поднятии тяжестей)

5. Неудержание мочи (моча вытекает без напряжения в связи с повелительными позывами)

ДИАГНОСТИКА

- **Жалобы** - нарушения мочеиспускания вплоть до недержания, четко связанные с наступлением менопаузы
- **Прокладочный тест** - определяется вес прокладки после часа физических упражнений. Если вес прокладки увеличивается больше, чем на 1г - есть недержание мочи
- **Посев мочи на инфекцию и чувствительность к антибиотикам**

■ Уродинамическое обследование:

Урофлоуметрия - объективная оценка мочеиспускания, дает представление о скорости опорожнения мочевого пузыря

Цистометрия - регистрация взаимосвязи объема пузыря и давления в нем во время наполнения. Метод определяет состояние мышц детрузоров (стабильность/нестабильность). Дает представление об остаточной моче, величине внутрипузырного давления

Профилометрия - графическое изображение давления в уретре по всей ее длине в состоянии покоя или при наполненном мочевом пузыре. Если уретральное давление больше пузырного, недержание мочи не возникает

Электромиография - производится оценка функции мышц тазового дна

КЛИНИКА

- **легкая степень** (16% женщин), для которой характерны - атрофический вагинит, диспареуния, поллакиурия, никтурия, цисталгия
- **средняя степень** тяжести (80% женщин). К симптомам легкой степени присоединяется стрессорное недержание мочи
- **тяжелая степень** (4% женщин). К симптомам средней тяжести присоединяется недержание мочи при позыве

3 группа – поздние обменные нарушения

- **Остеопороз (ОП)** — снижение плотности костной ткани с уменьшением количества костного вещества в единице объема
- Различают **первичный ОП**, который существует в двух вариантах:
 1. **постменопаузальный прогрессирующий в течение первых 5 лет постменопаузы**
 2. **сенильный, прогрессирующий после 70 лет.**

Первичный ОП

проявление старения организма, и он неизбежен. Интенсивность развития ОП зависит от конституциональных и расовых особенностей (например, у афроамериканок остеопороз выражен менее, чем у «белых женщин»), особенностей питания, двигательной активности. Ускоряет развитие ОП курение, алкоголь, дефицит кальция в пищевом рационе. Осложнением ОП являются переломы костей, которые у женщин отмечаются в 4 раза чаще, чем у мужчин, что определенно указывает на важную роль дефицита эстрогенов в патогенезе ОП.

- **вторичный ОП** является следствием заболеваний эндокринных желез (гиперкортицизм, гипертиреоз, диабет, гипогонадизм)

Костная масса достигает максимума к 30 годам, после чего начинается медленная потеря костной массы — примерно на 0,1—1 % в год. В первые 5 лет после менопаузы потеря костной массы ускоряется, и к 70 годам женщина теряет около 50 % костной массы.

ПАТОГЕНЕЗ

- кости состоят из компактной кортикальной ткани и расположенной под ней губчатой, трабекулярной ткани. Последняя занимает большую площадь, находясь в позвонках, эпифизах и диафизах трубчатых костей, в плоских костях. Тканью-мишенью для половых гормонов является губчатое вещество костей, поэтому потеря костной массы за счет губчатой массы происходит в 5 раз быстрее, чем для кортикальной ткани костей

- Структурной единицей костной ткани является **остеон**, состоящий из **остеобластов**, участвующих в синтезе костной ткани, и **остеокластов**, участвующих в разрушении костной ткани. Эти разнонаправленные процессы синтеза и резорбции происходят одновременно и называются процессом **ремоделирования** кости.

- В сложной цепи ремоделирования костной ткани участвуют гормон паращитовидных желез паратиреоидный гормон, кальцитонин — антагонист паратгормона, витамин В. Особая роль принадлежит половым гормонам, прежде всего эстрогенам

- **Эстрогены** активизируются действием **кальцитонина**, ингибирующего **остеокласты**. Под влиянием эстрогенов снижается чувствительность к **паратгормону**, стимулирующему развитие **остеокластов**. **Эстрогены** влияют на метаболизм кальция: снижение их уровня приводит к повышению уровня кальция в крови, к вымыванию его из костной ткани. **Эстрогены** регулируют содержание витамина С, способствующего реабсорбции кальция в почках и абсорбции его в кишечнике

- **Прогестерон**, рецепторы которого обнаружены в костной ткани, также влияет на **ремодуляцию** костей. У женщин с хронической ановуляцией минеральная плотность костной ткани меньше, чем у овулирующих женщин
- В строме постменопаузальных яичников продолжается синтез **тестостерона**. При определении его в крови, оттекающей от яичника, количество **тестостерона** сравнимо с таковым, образующимся в репродуктивном возрасте. Кроме того, в надпочечниках женщин в постменопаузе также образуется **тестостерон**, который тормозит процесс **остеопороза**. В жировой ткани и в постменопаузе происходит переход эстрогенов в андрогены. У женщин с большой массой тела за счет жировой ткани **остеопороз** развивается медленнее и переломы наблюдаются реже, чем у хрупких женщин с низкой массой тела

КЛИНИКА

ОП называют безмолвной эпидемией. Процесс развивается медленно. Потеря костной ткани диагностируется часто после переломов, которые являются поздними проявлениями этого заболевания. **ОП** отличает скудная симптоматика

- **Жалобы** общего характера: *слабость, утомляемость, ноющие боли в крестце, пояснице*, их усиление при ходьбе, физической нагрузке. Постепенно **боли** приобретают постоянный характер, появляется сутулость — «**вдовый горб**», шаркающая походка. Женщины безуспешно лечатся от радикулита и остеохондроза. Причиной боли являются *микрпереломы* в *трабекулярной* части кости. **Типичные остеопоротические переломы: нижняя треть предплечья, позвонки, шейка бедра**
- Риск развития **ОП** повышается у курящих женщин, при низкой массе тела, позднем менархе, ранней менопаузе, у длительно лактирующих женщин (более 6 месяцев)

ДИАГНОСТИКА

- **Рентгеновское исследование** определяет **ОП** только при потере плотности кости на 30 % и более. Поэтому для диагностики **ОП** этот метод не информативен
- **Минеральная плотность костной ткани (МПКТ)** определяется методом абсорбции фотонов костной тканью в количестве, пропорциональном содержанию кальция в кости, и оценивается **по T-критерию**, который отражает отклонение от пиковых значений **МПКТ** у здоровых людей. Снижение **МПКТ** более чем на 2,5 стандартных отклонений расценивается как **ОП**, а на 1-1,5 — как его первая стадия, именуемая **остеопенией**.

- **УЗ-денситометрия.** УЗ-метод привлекателен отсутствием облучения. Объектом исследования **МПКТ** являются позвонки, кости предплечья, пяточная кость

ПРОФИЛАКТИКА ОП

- **Применение КОК в репродуктивном возрасте**
- **Рациональное питание с достаточным содержанием Са**
- **Отказ от никотина и алкоголя**
- **Двигательная активность**
- **ЗГТ в климактерическом возрасте (до 50 лет)**

Денситометрия костей – основной инструмент диагностики

Для профилактики остеопороза надо знать точки измерения МПК (минеральной плотности кости)

- Центральные: позвоночник, бедро – непосредственное измерение в основных зонах переломов
- Периферические: пяточная, лучевая кость, пястные и фаланговые кости рук – опосредованное измерение в основных зонах переломов, лучший доступ

АТЕРОСКЛЕРОЗ

- Установлена **связь сердечно сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза с дефицитом эстрогенов**: если до времени менопаузы ИБС значительно чаще отмечается у мужчин, то после менопаузы частота ее одинакова и является основной причиной смертности в популяции
- **Антиатерогенный эффект эстрогенов** состоит в ускорении распада **ЛПНП**, повышении уровня **ЛПВП**, снижении уровня **ХС** и антиоксидантном действии. Кроме того, **эстрогены** улучшают сосудистый кровоток, увеличивая секрецию **простаглицина**, действуют подобно **антагонистам Ca**, снижают резистентность кровотока

ЛЕЧЕНИЕ

■ Климактерический синдром.

1. При легкой форме, отсутствии жалоб, сохраненной работоспособности и быстром обратном развитии симптомов - ЗГТ можно не проводить. Показаны витаминотерапия (витамины А и С), изменение режима питания (преобладание растительных пищевых продуктов, сокращение употребления животных жиров в пользу растительных), транквилизаторы при нарушении сна и лабильном настроении. Желательны двигательная активность (прогулки) и нагрузочные физические упражнения, если в течение жизни женщина занималась гимнастикой, лыжным спортом и т. д.

2. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ).

Фармацевтическая промышленность выпускает множество препаратов для ЗГТ. В них используются **натуральные эстрогены** — эстрадиол валерат, микронизированный эстрадиол; конъюгированные **эстрогены**: эстрон сульфат, эстронперазин; эквиллины (редко); эстриол и его дериват — эстриол сукцинат. Только **эстрогены** (без **гестагенов**) используются у женщин после удаления матки. Во всех остальных случаях к **эстрогенам** добавляют **гестагены**, необходимые для секреторной трансформации эндометрия

Прогестагены (синоним - **гестапрогестины**) являются синтетическими агонистами **прогестерона**. В составе препаратов **для ЗГТ** используются различные **прогестагены**: **дидрогестерон, норэтистерон, левоноргестрел, медроксипрогестерон ацетат**, которые могут обладать различными эндокринными и метаболическими эффектами. Основное свойство всех **прогестагенов** — **вызывать секреторные изменения в эндометрии**. Многие **прогестагены** обладают **андрогенными и метаболическими** эффектами, которые могут нивелировать защитное действие **эстрогенного** компонента и привести к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний

Для **ЗГТ** широко применяется **фемостон**, в котором **эстрогенный** компонент – это **микронизированный эстрадиол**, а **прогестагенный** — **дидрогестерон** является аналогом натурального **прогестерона**, лишен андрогенных эффектов, не вызывает увеличения массы тела, потенцирует протективное действие **эстрогенов** на липидный профиль крови и не влияет на метаболизм глюкозы. Большинство препаратов, используемых для **ЗГТ**, двухфазные (первые 11 таблеток содержат **эстрадиол**, следующие 10 — **эстрадиол + гестагены**). Используются также депонированные препараты

В постменопаузе во избежание менструальноподобных выделений **ЗГТ** можно назначить в непрерывном режиме.

Для этого используют препараты, содержащие **эстрогены, прогестины** и **андрогены**. Пути введения различны: в виде гелей, мазей и пластырей для трансдермального введения.

- **ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ** определяется индивидуально, но не должна быть более 2-3 лет, в течение которых вегето-сосудистые симптомы обычно исчезают. В этом возрасте дозы гормонов при **ЗГТ** уменьшают в 1,5-2,0 раза.

- **Противопоказания** справедливы для любого возраста и при любых проявлениях климактерических нарушений
- **АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ**, включающая применение **комплексных гомеопатических препаратов (мастодинон, климадинон)**, показана в пери- и раннем постменопаузальном периодах, осложненных психо вегетативной симптоматикой, особенно депрессивными расстройствами

ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ (УГР) У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ

- Тип гормональной терапии зависит от степени тяжести **УГР** и особенностей сопутствующих климактерических расстройств. При *легкой степени* проводится **системная или местная терапия**. **Системная терапия ЗГТ** применяется при **сочетании УГР с климактерическим синдромом, дислиппротеинемией, остеопорозом**. При наличии абсолютных противопоказаний к системной терапии в возрасте старше 65 лет, или нежелании женщины получать системные препараты - терапия **эстриолом (овестин) - свечи, крем**. При **УГР средней тяжести** проводится сочетанная терапия: системная терапия индивидуально подобранными препаратами в сочетании с местной терапией **эстриолом** 2-3 раза в неделю.

- При **УГР** *тяжелой степени* - **комбинированная терапия**: системная + местная + антихолинэстеразный препарат (**убретид**).
- **Эффект лечения** проявляется исчезновением **сухости, зуда, эпизодов недержания мочи, симптомов цисталгии**. Наиболее стойкий - **симптом никтурии**, связан с нарушением механизмов регуляции в ЦНС, но он быстро нивелируется на фоне системной терапии. Отмена лечения приводит к рецидиву всех симптомов **УГР** через 2-3 недели.

- **УГР**, появившиеся впервые в климактерии, являются **эстрогензависимыми состояниями** и нуждаются в пожизненной коррекции индивидуально подобранными видами **ЗГТ**. Для данной группы больных **ЗГТ** является основным видом лечения на фоне которого должны проводиться все остальные вмешательства.

- **Остеопороз.** Лечение направлено на блокаду и предотвращение резорбции и усиление формирования костной ткани. Это сложная задача, так как процессы ремоделирования костной ткани в значительной степени генетически предопределены

В настоящее время используют
ЗОЛЕНДРОНОВУЮ кислоту – «Акласта»-5мг
З.К. в/в за 15минут 100мл =1 флакон – 5,330мг
З.К.

ЗГТ (конъюгированные Э-0,625мг, Э-валерат)
увеличивает МПК на 1-2 % выше ,чем
алендронат («бон-вива»)

В целях профилактики ОП у женщин группы риска назначают ЗГТ в течение 5-8 лет постменопаузы. ЗГТ не только препятствует развитию ОП, но и улучшает минеральный состав костной ткани.

Противопоказания к ЗГТ те же, что и при лечении кортикостероидами

- При противопоказаниях к **ЗГТ** - **кальцитонин**, тормозящий резорбцию костной ткани, оказывающий анальгезирующий эффект, увеличивающий поступление Са в кровь, в дозе – 50-100 мг в день. Вводится в виде спрея или подкожных инъекций. Обязателен прием 600-1200 мг Са в день
- Рекомендуются также препараты **бифосфонатов** в дозе 5-7 мг в день, по 14 дней в течение месяца, курс лечения - 3 месяца. Механизм действия **бифосфонатов** сходен с таковым **кальцитонина**

- **Витамин B6** — стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике, блокирует секрецию паратгормона паращитовидных желез, активирующего резорбцию костной ткани. Длительный прием **витамина B6** повышает содержание **ЛПНП** в крови, поэтому нужно делать перерывы в его применении

■ **ЗАДАЧИ ЗГТ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ:**

- 1. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых нарушений.**
- 2. Профилактика и лечение урогенитальных расстройств.**
- 3. Профилактика и лечение остеопороза.**
- 4. Профилактика и лечение атеросклероза**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!