

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (СООБЩЕНИЕ 1)

Л.Г. Миллер

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра клинической фармакологии, зав. - проф. Л.Г. Миллер)

Профилактика и лечение климактерических расстройств у женщин привлекают все большее внимание специалистов различных медицинских дисциплин. Связано это, с одной стороны, с неуклонным ростом продолжительности жизни и доли женщин старших возрастных групп в популяции, а с другой - появившимися в последние десятилетия возможностями воздействия с помощью лекарственных препаратов на ключевые механизмы формирования как ранних, так и отдаленных нарушений, связанных с климактерием.

Климактерий (от греческого *climacter* - ступень лестницы) - это физиологический период, в течение которого на фоне общих возрастных изменений в организме женщины преобладают инволюционные процессы в репродуктивной системе. Основная причина этих изменений, по современным представлениям, заключается в снижении, а затем и практически полном прекращении выработки в яичниках женских половых гормонов - эстрогенов. Для определения отдельных фаз этого процесса ВОЗ предложено следующая терминология. **Пременопауза** - период от 40 лет до появления нерегулярных менструальных циклов - первого симптома дефицита эстрогенов. Термином **«менопауза»** обозначают возраст (аналогично менархе), в котором проходит последняя самостоятельная менструация, обычно он близок к 51-52 годам. О менопаузе можно судить спустя 9-12 месяцев после последней менструации в жизни женщины. Следует отметить, что наряду с естественной менопаузой выделяют и так называемую искусственную менопаузу, связанную с оперативным удалением яичников, либо лучевой кастрацией у женщин более молодого возраста и которая, как правило, сопровождается развитием расстройств, свойственных возрастной менопаузе. **Перименопауза** представляет собой переходную фазу между пременопаузой и менопаузой. Она начинается с появлением нерегулярных циклов и завершается через 12 месяцев после последней самостоятельной менструации. **Постменопауза** представляет собой период, начинающийся через 12 месяцев после последней самостоятельной

менструации и продолжающийся до возраста приблизительно 65 лет.

Каждая из фаз этого периода сопровождается развитием характерных патологических проявлений, выраженность которых отражает как динамику дефицита эстрогенов так и врожденные или приобретенные индивидуальные особенности организма. В яичниках женщин репродуктивного возраста секретируются все 3 вида эстрогенных гормонов - 17 β -эстрадиол, эстрон и эстриол. Наибольшей биологической активностью в организме женщины обладает 17 β -эстрадиол. Снижение его секреции в яичниках начинается в пременопаузе, приблизительно за 5 лет до прекращения менструаций и вскоре достигает нулевых значений. Основным эстрогенным гормоном, циркулирующим в периферическом кровотоке в постменопаузе, является эстрон. Источником его становится периферическая конверсия андростендиона, образующегося в коре надпочечников и ткани яичников.

В репродуктивном возрасте эстрогены постоянно оказывают влияние на различные органы и ткани через специфические рецепторы, которые локализуются не только в органах-мишенях (матка, влагалище, молочные железы), но и в других органах - уретра, мочевого пузыря, клетки мозга, сердце, артерии, кожа, костная ткань и др.

Сравнительно небольшая часть женщин без существенных отклонений в состоянии здоровья проживает переходный период жизни. В то же время/ по данным ряда исследований, 50-80% женщин в пременопаузальный и, особенно, постменопаузальный периоды имеют различные нарушения, связанные с уменьшением уровня половых гормонов, так называемые климактерические расстройства. По характеру проявления и времени возникновения их принято делить на 3 группы:

I группа - ранние временные:

- вегетососудистые
- психоэмоциональные

II группа - средне временные

- урогенитальные расстройства
- трофические изменения кожи и ее дериватов

III группа - поздние обменные нарушения:

- сердечно сосудистые заболевания
- остеопороз

В период перименопаузы специфичным является вазомоторно-вегетативный синдром, который характеризуется у 80% женщин волнообразными приливами жара, ощущением повышения температуры кожи лица, шеи, груди, обильным потоотделением в верхней части тела. У 35% приливы жара наблюдаются 10 и более лет. Длительность, частота и интенсивность прилива протекает у каждой больной по-разному. В основе механизма приливов лежит периодическая вазодилатация, которая вместе с потоотделением направлена на теплоотдачу, хотя температура тела при этом не повышается. Это свидетельствует о своеобразных нарушениях терморегуляции. Предполагается, что сигналом вазодилатации и потоотделения является выброс медиаторов в гипоталамусе (норадреналин, дофамин), продукция которых регулируется половыми гормонами. В пре- и менопаузе, в виду ослабления регулирующей роли эстрогенов, выброс медиаторов происходит с меняющейся интенсивностью - когда он возрастает, появляются приливы.

Часто с вегетативно-вазомоторным синдромом сочетается перименопаузальная миокардиодистрофия. Последняя проявляется колющими болями в области верхушки сердца, сердцебиением, тахикардией, ослаблением сердечных тонов, экстрасистолией, одышкой, могут быть симпатоадреналовые кризы. Указанный симптомокомплекс напоминает течение ишемической болезни сердца и нередко врачи выставляют неверный диагноз, а отсюда назначается неадекватное лечение.

При перименопаузальной миокардиодистрофии, в отличие от ИБС, нитроглицерин менее эффективен и не влияет на картину ЭКГ. При физической нагрузке изменения на ЭКГ не углубляются, а в 30% случаев могут даже улучшаться. Зубцы ST могут нормализоваться после приема бета-блокаторов и хлористого калия.

Восполнением дефицита эстрогенов и применением средств, улучшающих метаболизм миокарда (рибоксин), можно предупредить или излечить миокардиодистрофию. Следует отметить, что миокардиодистрофия не приводит к развитию сердечной недостаточности и не опасна для жизни.

Эпидемиологические исследования последних лет подчеркивают важное значение дефицита эстрогенов в развитии заболеваний сердца и сосудов. Это касается как больных с естественной возрастной, так и с искусственной менопаузой. Причем, в последнем случае, после удаления яичников частота болезней сосудов сердца возрастает в 2-4 раза по сравнению с женщинами того же возраста с сохраненными половыми железами. У женщин перименопаузального возраста, страдающих климактерическим синдромом, частота развития артериальной гипертензии возрастает до 52%. Это, в свою очередь, повышает риск развития ИБС в 3

раза, инсульта - в 7 раз. С каждым последующим десятилетием жизни частота смерти женщин от сердечно сосудистых заболеваний возрастает в 3-5 раз. Указанные заболевания, связывают с изменением липидного спектра крови - снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением уровня липопротеидов низкой плотности и содержания холестерина, что способствует образованию атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке.

Снижение уровня эстрогенных влияний приводит к изменению центральной и периферической гемодинамики: ослаблению сократимости миокарда, уменьшению ударного объема, увеличению резистентности стенок и развитию микроциркуляторных нарушений. Ожирение, недостаточно подвижный образ жизни в пери- и постменопаузе способствуют изменению толерантности к глюкозе и снижению чувствительности к инсулину.

В последние годы многочисленными исследованиями установлено, что эстрогены влияют на метаболизм липопротеидов и снижают атерогенный профиль: ускоряют распад частиц ЛПНП и их субфракций; повышают уровень ЛПВП, особенно фракций ЛПВП-2,-3; снижают уровень общего холестерина и оказывают антиоксидантный эффект на липиды. Через эстрогенные рецепторы сосудистой стенки они повышают индекс резистентности и индекс пульсации сосудов, повышают секрецию в эндотелиальных клетках сосудов простациклина (вызывает антиагрегантное и сосудорасширяющее действие), снижает выработку тромбосана (оказывает противоположное простациклину действие), уменьшает ток кальция в клетку по медленным кальциевым каналам - эффект антагониста кальция. Эстрогены также влияют на углеводный обмен: понижают толерантность к глюкозе, повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его секрецию из поджелудочной железы.

Следовательно, перечисленные выше механизмы положительно влияют на снижение сердечно сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе. Применение заместительной гормонотерапии снижает вероятность ИБС и инсульта.

Психозомоциональные симптомы характеризуются изменением настроения: депрессия, нервозность, нарушение памяти, снижение концентрации внимания, отмечается плаксивость. Частые приливы по ночам могут быть причиной расстройства сна, что, в свою очередь приводит к усталости.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Одна из наиболее часто встречающихся, но редко упоминаемых проблем климактерия - урогенитальные расстройства.

Обычно урогенитальные расстройства развивается через 2-5 лет после наступления менопаузы и частота их в женской популяции составляет 30%. С возрастом частота урогенитальных расстройств возрастает. Если в перименопаузальном периоде они встречаются у 10% женщин, то в

55-60 лет - у 50%, а после 75 лет - превышает 80% в связи с прогрессированием возрастных атрофических изменений.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками Научного Центра Акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, симптомы урогенитальных расстройств в пери- и постменопаузе среди жительниц г. Москвы встречаются со следующей частотой:

- сухость во влагалище - 78%;
- дизурические явления и недержание мочи - 68%;
- диспареуния (болезненность при половом сношении) - 26%;
- рецидивирующие влагалищные инфекции - 22%

Помимо значительных ухудшений здоровья, урогенитальные расстройства влекут за собой резкое ухудшение качества жизни женщин в постменопаузе.

В настоящее время установлено, что нижняя треть мочеочников, мочевого пузыря, уретра, влагалище, мышцы и связочный аппарат тазового дна имеют большое количество рецепторов к стероидным гормонам и, прежде всего - к эстрогенам. Поэтому при дефиците эстрогенов может наблюдаться атрофический вагинит или уродинамические нарушения.

Атрофический вагинит развивается в результате прекращения пролиферативных процессов в эпителии влагалища с последующим истончением ее слизистой. Клинически это проявляется сухостью влагалища, зудом, диспареунией. Защитой от рецидивирующей влагалищной инфекции у здоровых женщин репродуктивного возраста является защитная экологическая среда (лактобацилла, низкий показатель РН и местные иммуноглобулины). Дефицит эстрогенов способствует снижению указанных защитных свойств и появлению во влагалище смешанной патогенной флоры. Это приводит к часто повторяющимся кольпитам и неприятным выделениям.

Диагностика атрофического вагинита не представляет трудности и проводится на основании жалоб больной, кольпоскопического исследования, определения РН влагалища.

Позднее к атрофическим присоединяются уродинамические нарушения. Последние проявляются:

- никтурией - частые ночные позывы к мочеиспусканию;
- частые позывы при неполном наполнении мочевого пузыря;
- стрессорное недержание мочи - недержание мочи при физической нагрузке, кашле, чихании, смехе, поднятии тяжестей.

С учетом патогенетических особенностей развития урогенитальных расстройств, связанных с возрастным дефицитом эстрогенов, невозможно улучшить качество жизни женщины без применения заместительной гормональной терапии. Под влиянием эстрогенов улучшается кровообращение стенок влагалища и повышается трансудация в ее просвет, увеличивается уровень лакто-

бацилл, гликогена, восстанавливается РН влагалища, усиливается пролиферация влагалищного эпителия. Поэтому препаратами выбора для профилактики и лечения постменопаузального атрофического вагинита является эстрогенотерапия.

Эстрогены, повышая давление в средней части уретры до величины превышающей давление в мочевом пузыре, улучшают сократительную активность мышц - детрузоров мочевого пузыря и мышц тазового дна, препятствуют развитию стрессорного недержания мочи.

Выбор лекарственных форм (таблетки, влагалищные свечи и кремы), способы их введения определяется индивидуально. Местное применение эстрогенов при урогенитальных расстройствах рекомендуется женщинам после 65-70 лет, имеющим противопоказания к системной заместительной гормонотерапии. Женщинам более молодого возраста с другими климактерическими расстройствами (вегетососудистыми, психоэмоциональными нарушениями, остеопорозом) оправдана системная заместительная гормонотерапия, если нет противопоказаний.

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Постменопаузальный остеопороз является одной из наиболее широко распространенных форм системного остеопороза. Как и другие формы этого заболевания, относящиеся к группе метаболических остеопатий, постменопаузальный остеопороз характеризуется снижением массы костей, нарушением их микроархитектоники с последующим повышением ломкости и риска развития переломов. Постменопаузальный остеопороз развивается примерно у 30-40% женщин в возрасте старше 40 лет и обусловлен наблюдающейся в этот период жизни гормональной перестройкой в организме, связанной, в первую очередь с уменьшением, а затем и прекращением выработки яичниками эстрогенов.

Минеральный состав костной ткани зависит от наследственных факторов, двигательной активности, диеты и уровня гормонов. Пик костной массы достигается к 30-35 годам. Ускорение этого процесса происходит в первые пять лет после менопаузы и может достигать у некоторых индивидуумов до 2-5% в год. Установлено, что в течение жизни женщина в среднем теряет до 35% кортикальной и около 50% трабекулярной костной массы.

По современным представлениям, важные элементы базисной многоклеточной единицы костной ткани - остеобласты и остеокласты - содержат высоко специфические рецепторы эстрогенов и являются, таким образом, клетками-мишенями для них. Гормоны поддерживают баланс между остеобластами и остеокластами в процессах ремоделирования, в основном за счет снижения резорбции костной ткани и вторичного понижения ее образования. В период менопаузы активируется полный цикл ремоделирования кости, однако процессы резорбции несколько преобладают над процессами образования костной ткани.

Патогенез постменопаузального остеопороза, наряду с дефицитом эстрогенов, включает в себя и другие звенья: витамин D, паратиреоидный гормон и кальцитонин. Ремоделирование костного гомеостаза регулируется также местными факторами, продуцируемыми своими костными клетками простагландинами, остеокластактивирующим фактором, интерлейкинами др.

Витамин D в настоящее время рассматривается как стероидный гормон. В небольшом объеме он поступает в организм с пищей, но в основном образуется в коже под влиянием ультрафиолетового облучения. Однако для проявления своего физиологического действия витамин D должен подвергнуться в организме ряду превращений. В эпителии прокси-мальных почечных канальцев в конечном итоге образуется кальцитриол (витамин D₃), образование которого в почках стимулируется паратиреоидным гормоном. Биологическое действие кальцитриола направлено на стимуляцию кишечной абсорбции кальция, его реабсорбцию в почках, предупреждение избыточного выведения с мочой. При постменопаузальном остеопорозе определенная роль отводится нарушению продукции кальцитриола, обусловленной снижением уровня эстрогенов. Уменьшение синтеза кальцитриола приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и нарушению кальциевого гомеостаза, что, в свою очередь, оказывает отрицательное влияние.

Еще одним гормональным регулятором обмена кальция в организме является кальцитонин, образующийся в парафолликулярных клетках щитовидной железы. Этот гормон ингибирует активность остеокластов, уменьшает их размер и ускоряет абсорбцию кальция костями. По современным данным секреция гормона кальцитонина стимулируется эстрогенами. Таким образом, процесс ремоделирования костной ткани, включая ее минерализацию, находится под тонким и многократно дублируемым контролем ряда гормональных систем организма.

Возрастное снижение продукции эстрогенов яичниками ведет к нарушению функционального баланса между отдельными гормональными системами, прежде всего за счет изменения кальция в крови, активности остеокластов, что способствует превалированию процессов резорбции над процессами восстановления костной ткани и развитию постменопаузального остеопороза. Потеря костной массы сопровождается в первую очередь поражением костей с преобладанием губчатого вещества (тела позвонков, дистальных отделов костей предплечья и др.). Сенильный остеопороз развивается после 70 лет и характеризуется преимущественным поражением трубчатых костей с учащением переломов шейки бедра.

К факторам риска постменопаузального остеопороза относят: невысокую пиковую (в возрасте 25-35 лет) массу костей скелета, небольшую массу тела (небольшого роста с хрупким телосложением), плохое питание в детстве, олиго- или

аменорею в репродуктивном возрасте, бесплодие, сниженную физическую активность, относительно раннее наступление менопаузы, избыточное потребление алкоголя, курение, тиреотоксикоз, длительное применение глюкокортикоидов.

Клиника мено- и постменопаузального остеопороза проявляется первоначально болевым синдромом: тяжесть во всем теле, быстрая утомляемость, длительные тупые ноющие боли, усиливающиеся при ходьбе и кашле. В отличие от остеохондроза позвоночника, боли усиливаются к концу рабочего дня и стихают при полном покое. Больные нередко в течение длительного времени лечатся без достаточного эффекта по поводу «радикулита», отмечается деформация скелета, особенно позвоночника, прогрессирует сутулость. Патологические переломы являются поздними и наиболее яркими проявлениями остеопороза. Чаще наблюдаются переломы тел грудных и поясничных позвонков, дистальных отделов костей предплечья и шейки бедра под влиянием небольших нагрузок.

Наиболее распространенным и общепринятым методом диагностики остеопороза является визуальная оценка рентгенограмм скелета. Однако рентгенологические признаки остеопении проявляются тогда, когда 20-30% костной массы уже потеряно. Его можно отнести к более поздним методам диагностики. Более современными методами являются количественная компьютерная томография и ультразвуковая костная денситометрия. Последний метод имеет преимущество при обследовании женщин в постменопаузе, так как у этих больных поражаются трабекулярные кости.

Лекарственные препараты, применяемые для профилактики и лечения остеопороза можно (с учетом патогенеза) разделить на следующие группы:

1) Препараты с преимущественным угнетением костной резорбции: эстрогены и эстроген-гестагенные препараты, кальцитонин, бифосфаты.

2) Препараты с преимущественным стимулирующим действием на костеобразование - фторид натрия.

3) Препараты с многоплановым действием на оба процесса костного ремоделирования: витамин D₂ (эргокальциферол), Альфакальцидол (Альфа D₃ Тева), кальцитриол, остеогенон и др.

Чаще всего для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза применяют эстрогены или эстроген-гестагенные препараты с целью возмещения недостатка эндогенных женских половых гормонов, поэтому такую терапию называют заместительной. Назначение препаратов показано на период времени в течение 5-8 лет постменопаузы. При этом прекращается не только потеря костной массы, но и возрастает минеральная плотность костной ткани.

При наличии противопоказаний, а так же нежелании больных применять гормонотерапию в распоряжении врача имеются другие лекарственные средства.

Бифосфаты - это новый класс синтетических препаратов, которые прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита кости. Эти вещества снижают метаболическую активность остеокластов и, возможно, воздействуют также и на остеобласты. К этим препаратам относятся: **этидронат, клодронат, памидронат, аллендронат**. По эффективности бифосфаты превосходят кальцитонин; в некоторых исследованиях улучшения удалось добиться у 90% больных. Продолжительность ремиссии после прекращения введения бифосфоната обычно больше, чем при терапии кальцитонином и может превышать 2 года. При повторном обострении новый курс терапии обычно столь же эффективен, как и первый.

Кальцитонин - это естественный гормон, секретируемый щитовидной железой. Действие его направленно специфически против остеокластов, он снижает как их активность, так и количество. Существуют препараты кальцитонина человека и лосося, причем последний обладает большей активностью. Кальцитонин обладает также анальгетической и вазомоторной активностью, в связи с этим кальцитонин может быть препаратом выбора при лечении всех видов остеопороза, сопровождающихся болевым синдромом. Вторичная резистентность кальцитонина возникает у 20% больных.

Витамин D₃ способствует стимуляции всасывания кальция и фосфора в кишечнике с одновременным воздействием на процессы резорбции и

формирования костной ткани. Подбор дозы витамина D₃ проводится в течение первых двух недель под контролем уровня сывороточного кальция. Правильно назначенная терапия Альфакальциолом в индивидуально подобранных дозах улучшает клиническое состояние больных, снижает темпы потери костной массы и увеличивает ее, предотвращает возникновение новых переломов костей и имеет низкую частоту побочных эффектов. Прием препарата возможен пожизненно.

Фторид натрия оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты и тем самым на образование костной ткани. Препарат применяют в течение 4-6 месяцев по 3-4 драже, затем переходят на поддерживающую дозу.

Кальций - элемент необходимый для роста костей, способствует увеличению массы скелета у взрослых, замедляет потерю костной массы в период постменопаузы и повышает плотность костей в пожилом возрасте. Суточная потребность кальция у женщин составляет 500-1000 мг. Более эффективным, чем монотерапия кальцием, является комбинированное назначение минимум 500 мг. кальция в сутки с другими препаратами для лечения остеопороза, например кальцитонином или эстрогенами.

Таким образом, разумное использование указанных препаратов является одним из наиболее важных направлений решения проблем профилактики и лечения остеопороза.