

Психоэмоциональные и физические особенности женского организма после 40 лет. Климактерий.

**к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
мед. факультета СПбГУ Оганян Е.А.,**

**к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
мед. факультета СПбГУ Джемлиханова Л.Х.**

Климактерий (греч. «*klimakter*» - «ступень лестницы») - естественный биологический процесс перехода от репродуктивного периода к старости, связанный с прекращением функции яичников. Это физиологический период, в течение которого на фоне общих возрастных изменений в организме женщины преобладают инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции.

Жизнь современной женщины изменилась: после 40 лет она планирует наступление беременности, выглядит моложе, чем ее мать в том же возрасте, конкурируя с мужчинами, возросла ее социальная роль в обществе. Однако отношение к прекращению месячных не изменилось. Многие женщины воспринимают менопаузу как катастрофу и наступление старости, ожидают появления грубых патологических изменений и обязательных неприятных ощущений. Действительно, это сложный период – в женском организме должны произойти перестройка и адаптация к новому гормональному уровню.

Различают следующие периоды климактерия:

- Пременопауза
- Менопауза
- Перименопауза
- Постменопауза

Пременопауза - начальный период снижения гормональной функции яичников, который характеризуется:

- ▶ *эндокринологически* – увеличением частоты ановуляторных циклов;
- ▶ *биологически* – снижением фертильности;
- ▶ *клинически* – изменением интервалов между менструациями.

Продолжительность пременопаузы составляет 2-6 лет, у 5-10% женщин протекает бессимптомно до наступления менопаузы

Менопауза - отсутствие менструаций в результате прекращения гормональной функции яичников, устанавливается ретроспективно через 12 месяцев от последней менструации. К концу XX столетия, несмотря на генетически запрограммированный процесс старения организма, продолжительность жизни женщины после менопаузы изменилась. В состоянии эстрогенного дефицита женщина проводит треть своей жизни!

Варианты менопаузы:

- *ранняя* – от 40 до 44 лет;
- *преждевременная* – от 36 до 39 лет;

- *индуцированная*: хирургическая (двусторонняя овариоэктомия);
- *ятрогенная* (после химио- или лучевой терапии)

Перименопауза - пременопауза и два года после последней спонтанной менструации.

Постменопауза - начинается после последней менструации и продолжается до окончания жизни женщины.

Постменопауза характеризуется:

- стойким снижением уровня эстрадиола (E_2) менее 100 пмоль/л;
- снижением соотношения эстрадиол (E_2)/эстрон (E_1) < 1 ;
- повышением уровня ФСГ (более 30 мМЕ/мл) и снижением соотношения ЛГ/ФСГ < 1 ;
- уменьшением синтеза глобулина, связывающего половые стероиды;
- относительной гиперандрогенией

Эстрогены

В яичниках секретируются следующие половые гормоны: эстрон, эстрадиол, эстриол. Структура их родственна, но сродство к специфическим рецепторам и реализация центральных и периферических эффектов в организме женщин различны.

Наиболее *активный эстроген - эстрадиол*. Снижение его секреции начинается за 5 лет до наступления менопаузы и опускается до нулевых значений. При снижении уровня секреции эстрогенов в яичниках по принципу обратной связи повышается образование фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе в 13 раз.

В постменопаузе основным циркулирующим в периферическом кровотоке эстрогенным гормоном является *эстрон*. На фоне угнетения и прекращения функции яичников повышенное образование эстрона в основном определяет повышение образования предшественников эстрона: усиление периферической конверсии андростендиона, образующегося в коре надпочечников, при заболеваниях печени, ожирении, гипертекозе и опухолях стромы яичников.

Патогенез климактерического синдрома

Климактерический синдром различной степени тяжести встречается у 40%-60% женщин старше 40 лет. Средняя продолжительность в пределах 1-5 лет. Основное значение в его развитии имеет изменение функционального состояния гипоталамических структур, а именно нарушение выработки нейротрансмиттеров (норадреналина и допамина), ответственных за терморегуляцию, с последующим сдвигом вегетативного равновесия. При этом происходит пароксизмальное расширение кожных сосудов и появление феномена прилива жара, сопровождающееся повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Постоянно высокий уровень активных фракций тиреоидных гормонов способствует повышению чувствительности периферических тканей к катехоламинам, что и вызывает характерные вазомоторные реакции.

Климактерический синдром – это пограничное состояние, при котором необходимо специальное терапевтическое и психоневрологическое обследование. На фоне хронических психосоматических заболеваний течение его част приобретает атипичный характер. Вегетативно-невротические симптомы часто протекают по типу кризов, резистентны к

терапии. Выбор метода лечения климактерического синдрома осуществляется после уточнения диагноза с учетом модифицированного менопаузального индекса (ММИ).

Клинические варианты менопаузального синдрома:

- ❖ вегето-невротические проявления (климактерический синдром)
- ❖ урогенитальные нарушения
- ❖ дистрофические изменения кожи
- ❖ риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС)
- ❖ остеопороз
- ❖ психологические и психические нарушения (болезнь Альцгеймера)

Хронометрическая последовательность событий менопаузального синдрома:

- 50-52 года* - климактерический синдром
- 53 и далее* - атрофия слизистой влагалища и кожи
- 55 и далее* - недержание мочи
- 57 и далее* - остеопороз
- 62 и далее* - атеросклероз

Классификация климактерических расстройств

I. Ранние симптомы

1. Нейровегетативные (вазомоторные):

- повышение и понижение АД
- головные боли, вестибулопатии
- сердцебиение, приступы удушья
- судороги\онемение, парестезии
- потливость, приливы жара
- отечность
- аллергические реакции
- симпатoadреналовые кризы

2. Психоэмоциональные симптомы:

Психоэмоциональные нарушения климактерического синдрома крайне разнообразны, основные из них:

- снижение памяти
- повышенная утомляемость
- обидчивость, возбудимость
- изменение аппетита
- навязчивые идеи
- депрессия, меланхолия
- тревожные и панические расстройства, страхи
- изменение полового влечения

К наиболее тяжелым эмоциональным нарушениям относится депрессия, нередко приобретающая “нетипичные” черты, поскольку наряду с подавленностью отмечаются проявления тревоги (тревожная депрессия). При этом у одних женщин преобладают опасения реально угрожающего или воображаемого и преувеличенного ими несчастья, неуверенность в завтрашнем дне, боязнь непредвиденных событий (“тревога вперед”), а у других, наоборот, тревожные сомнения в правильности уже совершенных поступков (“тревога назад”). Иногда наблюдается общая тревога – внутреннее напряжение и неопределенное беспокойство без видимых причин. Таким женщинам свойственны тревожные сомнения при принятии простейших повседневных решений, нерешительность и неуверенность в себе. Поскольку большинство работающих женщин к этому моменту находятся на пике своей карьеры, появление таких симптомов негативно влияет на профессиональную деятельность. Кроме того, доказано, что депрессия и снижение познавательных способностей взаимосвязаны. Невозможность сосредоточиться, снижение концентрации внимания и ухудшение краткосрочной памяти отрицательно сказываются на способности к обучению, что особенно важно для женщин, занятых интеллектуальным трудом.

Наиболее выраженные психовегетативные проявления развиваются, как правило, в случае удаления яичников (хирургической менопаузы), вследствие более резкого по сравнению с естественной менопаузой снижения уровня половых гормонов.

Появление психоэмоциональных расстройств характерно не для всех женщин. Они чаще развиваются у тех, кто уже испытал подобные симптомы в критические для эндокринной системы периоды жизни – во время полового созревания, после родов, в предменструальные дни (предменструальный синдром) или имел эндокринные нарушения репродуктивной системы (например, синдром поликистозных яичников). Для возникновения психоэмоциональных расстройств большое значение имеют также особенности личности и характера: крайняя чувствительность, впечатлительность, возбудимость, а также повышенная психическая утомляемость, тревожность, напряженность, трудности адаптации к новым условиям. У женщин, которые всегда уделяли своей внешности повышенное внимание, депрессия может развиваться вследствие сознания утраты физической привлекательности.

Если после 40 лет появились какие-либо изменения психо-эмоционального состояния, необходимо обратиться к врачу, так как несмотря на регулярный менструальный цикл необходимо определить уровень половых гормонов для прояснения ситуации.

II. Средневременные симптомы:

1. *урогенитальные* – сухость во влагалище, диспареуния, зуд, жжение, уретральный синдром, дизурия, недержание мочи;
2. *кожные* – сухость и ломкость ногтей, появление морщин, сухость и ломкость волос

III. Поздние симптомы:

- жажда
- гиперплазия молочных желез
- мышечно-суставные боли
- атрофия гениталий
- нарушение обмена веществ (ожирение, тиреоидная дисфункция, сахарный диабет, постменопаузальный остеопороз)
- сердечно-сосудистые заболевания
- болезнь Альцгеймера

Степень тяжести климактерического синдрома с учетом степени выраженности основных проявлений и ММИ (в баллах) представлена в таблице 1.

Таблица 1. Степени тяжести климактерия.

Проявления	Степень		
	слабая	умеренная	тяжелая
Нейровегетативные	10-20	21-30	>30
Метаболические	1-7	8-14	>14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	>14
ММИ	12-34	35-58	>58

Степени тяжести климактерического синдрома может также оцениваться по выраженности клинических проявлений:

Легкая – до 10 приливов без нарушения общего состояния и трудоспособности

Средней тяжести – до 20 приливов в сутки, жалобы на головную боль, головокружения, нарушение трудоспособности

Тяжелая – свыше 20 приливов в сутки, сопровождающиеся потерей трудоспособности

Лечение климактерического синдрома

- ❖ Немедикаментозное
- ❖ Медикаментозное
- ❖ Негормональное
- ❖ Гормональное

Немедикаментозное лечение климактерического синдрома

1. *Дозированные физические нагрузки:* гимнастические упражнения, ходьба, плавание

2. *Рациональное питание*, которое заключается с одной стороны в достаточной калорийности рациона (стимуляция внегонадного синтеза эстрогена в жировой ткани), с другой стороны, увеличении в рационе доли растительной пищи, богатой клетчаткой, для обеспечения правильной работы кишечника. Желательно употребление бобовых культур, хлеба с цельными зернами пшеницы, семян подсолнуха, молочных продуктов, растительных жиров, куриного мяса, индейки, рыбы, так как все эти продукты являются источником витаминов и микроэлементы, особенно кальция и фосфора. Доказано, что натуральные соевые продукты богаты фитоэстрогенами. Необходимо исключить алкоголь, кофе и никотин, который снижает биодоступность эстрогенов. Немаловажное значение имеет режим питания.

3. *Физиотерапевтические методы лечения:* воротник по Щербаку, электрофорез с новокаином на шейные ганглии, анодическая гальванизация головного мозга, рефлексотерапия

4. *Гидротерапия*: обливание, душ, общие хвойные ванны, горячие ножные ванны, бальнеотерапия в курортах привычной климатической зоны: жемчужные и кислородные ванны, при миоме матки и эндометриозе – радоновые и йодобромные ванны.

Медикаментозное лечение показано при среднетяжелом и тяжелом течении климактерического синдрома.

Негормональные медикаментозные методы лечения климактерического синдрома

- *Седативные препараты*: персен (2-3 капсулы 2 – 3 раза в день), ново-пассит (5-10 мл 3 раза в день), санасол (по 2 – 3 табл. за час до сна), беллатаминал (1 табл. 2-3 раза в день), настойки валерианы, пустырника, пиона, валокордин (15-30 кап. 3 раза в день), диазепам (реланиум, седуксен)
- *Антидепрессанты*: паксил (пароксетил) 20 мг однократно утром во время еды, ципрамил по 1 табл. 20 или 40 мг 1 раз в сутки, amitриптилин 3-6 драже в сутки, коаксил 1 табл. 3 раза в сутки, френолон по ½-1/4 табл. 1-2 раза в день,
- *Психостимуляторы*: грандаксин по 50-300 мг/сут. за 1-3 приема
- *Препараты, улучшающие мозговое кровообращение и обменные процессы в центральной нервной системе*: аминалон по 0,25 г 3 раза в день, пирацетам (ноотропил) по 0,4 г 1-3 раза в день, циннаризин по 0,025 г 2 – 3 раза в день, кавинтон по 0,005 г 3 раза в день
- *Витаминотерапия*: витамины В1, В6, Е, А, С; специальные наборы витаминов для женщин старшего возраста; «анти-стресс» (комплекс витаминов, микроэлементов на основе растительных добавок)

Снижение частоты и выраженности приливов может наблюдаться при применении клофелина по ½ табл. 2-3 раза в день. Если приливы сопровождаются симпатическими реакциями, эффективен анаприлин по 10 мг 2 – 3 раза в день или резерпин по 0,025 мг 2 – 3 раза в день.

На практике широко применяются также растительные комплексные препараты, содержащие *фитоэстрогены*: эдас – 101 (5 капель 2 – 3 раза в день), климадион (20-30 капель 2 раза в день), климактоплан (1 – 2 табл. 3 раза в день), ременс (10 – 20 капель 2 – 3 раза в день), климакт – хель (сублингвально по 1 табл. 3 раза в день).

Заместительная гормональная терапия

Исследования последних лет показали, что применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в период перименопаузы и ранней постменопаузы приводит к снижению риска развития ИБС у женщин в постменопаузе на 30%-40%, снижению риска смерти от ИБС у женщин после перенесенного верифицированного инфаркта миокарда на 80%.

Важное значение имеет структура молекулы назначаемых эстрогенов и способ их введения. Доказано, что конъюгированные и алкилированные формы эстрогенов способствуют повышению уровня триглицеридов, а этинил-эстрадиол подобного влияния не оказывает. При чрескожном введении отсутствует прохождение через печень и уровень триглицеридов меняется в меньшей степени, чем при пероральном применении. Влияние экзогенно вводимых эстрогенов на содержание триглицеридов в крови дозозависимо. Имеет значение также комбинация половых стероидов: преимущественно эстрогенная комбинация дает снижение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышение

липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); преимущественно гестагенная комбинация не изменяет уровень ЛПНП и снижает уровень ЛПВП.

Стратегия защитного и лечебного эффекта гормональных препаратов зависит от степени риска и характера системных нарушений и планируется строго индивидуально. При этом подбираются необходимые компоненты ЗГТ, дозовые режимы, продолжительность лечебных и профилактических курсов.

Принципы заместительной гормональной терапии:

В период *перименопаузы* используется симптоматическая терапия (климактерический синдром) и поддержание регулярных менструальных циклов: для этого используется последовательное назначение эстрогенов и прогестинов в циклическом режиме. В *постменопаузе* терапия должна быть направлена на улучшение качества жизни, профилактику развития остеопороза и ИБС: предпочтительно назначение гормональных препаратов в непрерывном режиме и в наиболее низком, но адекватном дозовом режиме.

Средством выбора ЗГТ всегда являются ***эстрогены***, но как правило они назначаются в сочетании с прогестагенами для защиты гормонозависимых структур на фоне применения эстрогенных гормонов (эндометрий, молочные железы). Прогестагены могут использоваться в циклическом или непрерывном режиме в составе комбинированных препаратов (двухфазных, трехфазных).

В терапии используются только *натуральные эстрогены*, которые в отличие от этинилэстрадиола, не влияют на коагуляцию, меньше стимулируют пролиферацию эндометрия, эффективнее воздействуют на метаболизм костной ткани. Применяются как правило низкие дозы эстрогенов. При наличии матки обязательно добавление *гестагенов* на 10-14 дней в каждом цикле, при удаленной матке применяется *монотерапия* эстрогенами. Продолжительность лечения зависит от целей ЗГТ (обычно 5-7 лет).

Метаболизм эстрогенных гормонов

Обменные превращения эстрогенных гормонов и их биодоступность зависят от способа введения препарата. При *пероральном* приеме препарат поступает в портальный кровоток, проходит метаболизм в печени, только затем попадает системный общий кровоток, следовательно при таком пути введения биодоступность препарата ЗГТ относительно низкая. В результате *чрескожном* применении препарата он сразу же оказывается в системном кровотоке, затем метаболизируется в печени, биодоступность такого пути введения высокая.

Показаниями для ЗГТ служат:

- ранняя и преждевременная менопауза;
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгено- и радиотерапия);
- длительные периоды вторичной аменореи в репродуктивном возрасте;
- первичная аменорея (кроме синдрома Рокетанского-Кюстнера);
- ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе;
- урогенитальные расстройства в пре- и постменопаузе;
- наличие факторов риска развития остеопороза;
- наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в пременопаузе.

Доминирующими показаниями для ЗГТ являются климактерический синдром, урогенитальные расстройства, профилактика остеопороза.

ЗГТ абсолютно противопоказана при:

- ❖ беременности
- ❖ кровотечениях из половых путей неясного генеза
- ❖ остром гепатите
- ❖ остром тромбозе глубоких вен
- ❖ остром тромбоэмболическом заболевании
- ❖ нелеченных опухолях гормоночувствительных органов-мишеней (эндометрия, яичников, молочных желез)
- ❖ менингиомах

К относительным противопоказаниям к ЗГТ относится миома матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе), семейная гипертриглицеридемия, желчекаменная болезнь, эпилепсия, рак яичников, рак шейки матки (в анамнезе).

Существуют **противопоказания к некоторым компонентам ЗГТ:**

- для эстрогенов: рак молочной железы (в анамнезе), рак эндометрия (в анамнезе), тяжелая дисфункция печени, порфирия, эстрогензависимые опухоли (в анамнезе);
- для гестагенов: менингиома

Следует отметить, что ЗГТ не противопоказана при варикозной болезни, пролактиноме, меланоме, гипертиреозе, доброкачественных заболеваниях молочных желез, сахарном диабете, повышенном уровне холестерина и триглицеридов, гиперплазии эндометрия.

Алгоритм обследования перед назначением ГЗТ

1. Сбор анамнеза и оценка тяжести климактерического синдрома
2. Объективное обследование: измерение артериального давления, индекса массы тела, гинекологический осмотр
3. Онкоцитологическое исследование
4. Ультразвуковое исследование органов малого таза
5. Маммография и/или ультразвуковое исследование молочных желез, осмотр маммолога
6. Оценка биохимических показателей крови (щелочной фосфатазы, аланн, билирубин, креатинин, холестерин, триглицериды)
7. Гемостазиограмма
8. Дополнительное обследование – проводится по показаниям: определение уровня фолликулостимулирующего гормона, простагландина E₂, пролактина, оценка функции щитовидной железы (ультразвуковая диагностика, исследование уровня тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе в крови), ультразвуковое исследование печени, определение содержания глюкозы в крови и тест на толерантность к глюкозе, липидный спектр крови, определение уровня инсулина в крови, исследование сосудистой резистентности, скорости кровотока в сердечной мышце и сонной артерии (доплерометрия), ЭКГ, осмотр терапевта, остеоденситометрия, консультация психотерапевта

Основные типы препаратов для ЗГТ

- Чистые эстрогены (монотерапия)
- Комбинация эстроген-прогестаген (циклический или непрерывный режим)
- Комбинация эстроген-андроген

➤ Чистые прогестагены (монотерапия)

Основными факторами, определяющими **выбор препарата для ЗГТ** являются *наличие или отсутствие матки* (при удаленной матке проводится монотерапия эстрогенами, при интактной матке – комбинированная терапия эстроген-прогестаген) и *период климактерия* (в перименопаузе используются циклические схемы, в постменопаузе – непрерывная схема).

Препараты для ЗГТ могут **вводиться следующими способами**: оральным, трансдермальным, местным интравагинальным, внутримышечным.

Парентеральный способ введения эстрогенов назначается при заболеваниях печени и поджелудочной железы, расстройствах коагуляции, высоком риске венозного тромбоза, гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии, гиперинсулинемии, повышенном риске холелитиаза, курении, мигренозных головных болях, для повышения биодоступности ЗГТ. Эстрогенные препараты для парентерального введения – это гели, пластыри и свечи (эстрогель, дермистрил, овестин и др).

Дозы гормонов для ЗГТ подбираются по принципу «так много, как необходимо, так мало, как только возможно».

Классификация **прогестагенов** представлена в таблице 2.

Таблица 2. Классификация прогестагенов.

Прогестерон и прогестерон-подобные соединения	
натуральные	синтетические
микронизированный прогестерон (утрожестан)	дидрогестерон производные прегнана (МПА, иципротерон ацетат) производные норпрегнана (демегестон, промегестон)
Производные 19-нортестостерона	
этинилированные	неэтинилированные
эстран-дериваты (норэтистерон, линестренил, тиболон, норэтинодрел) гонан-дериваты (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат)	диеногест
Производные спиронолактона	
дроспиренон	

Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона, а именно оказывает прогестагенное, антиэстрогенное, антиальдостероновое, антиандрогенное, транквилизирующее, антиатерогенное действие. При этом препарату не свойственны антигонадотропный и андрогенный эффекты. Транквилизирующая активность утрожестана обеспечивается метаболитами прогестерона: 5 α -прегнаноном и 5 β -прегнаноном, которые

образуются в печени. Таким образом, транквилизирующий эффект возникает только при пероральном применении препарата.

Режимы заместительной гормонотерапии

Моноterapia

- *Моноterapia эстрогенами:* прогинова, эстрофем, премарин, климара, дерместрил, двигель, эстрожель, овестин (прерывистые курсы и непрерывный режим)
- *Моноterapia прогестагенами:* утрожестан, дюфастон

Комбинированная терапия в циклическом режиме

- *Двухфазные препараты* - прерывистый циклический режим (дивина, климен, климонорм, циклопрогинова)
- *Двухфазные препараты* - непрерывный режим (фемостон 1/10, 2/10)
- *Трехфазные препараты* – непрерывный режим (дивисек, трисеквенс)

Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме

- *Эстрогены с прогестагенами* (клиогест, климодиен, индивина 1+2,5, индивина 1+5, индивина 2+5, паузогест, фемостон 1/5, анжелик).

Другие препараты

- *Тиболон* (ливиал) – непрерывный режим (обладает эстрогенным, гестагенным и андрогенным действием).
- *Гинодиан-депо* – инъекционный пролонгированный препарат (комбинация андрогена с эстрогеном)

Согласно рекомендациям Международного Общества по Менопаузе в отношении **длительности ЗГТ** "в настоящее время нет ... оснований для того, чтобы накладывать жесткие ограничения на продолжительность терапии, включая обязательное ее прекращение у женщин, которые начали ЗГТ во время менопаузального перехода и не имеют (климактерических) симптомов во время проведения терапии. С точки зрения повышенной частоты сердечно-сосудистых заболеваний после преждевременной менопаузы и потери защиты сердечно-сосудистой системы после прекращения ЗГТ, отмена терапии может быть даже опасной..."

Результаты последних исследований показали, что ЗГТ не является существенным фактором **риска рака молочной железы** по сравнению с другими факторами. В частности, ЗГТ продолжительностью до 5 лет не оказывает существенного влияния на риск развития рака молочной железы. Доказано, что ЗГТ не вызывает развития рака молочной железы (так же как и других локализаций) из здоровой ткани или органа. Если рак молочной железы впервые выявлен на фоне проводимой ЗГТ, то с большой долей вероятности можно утверждать, что опухоль существовала в течение нескольких лет до начала терапии

Постменопаузальный остеопороз

Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани, нарушением микроархитектоники кости с последующим повышением хрупкости кости и риска переломов.

Минеральный состав кости взрослой женщины определяется наследственностью, двигательная активность, диетическими привычками, гормональным статусом. Пик массы костной ткани достигается к 30-35 годам. В дальнейшем происходит прогрессирующая

потеря костной массы в среднем на 1% в год по отношению к уровню пика массы костной ткани в репродуктивном возрасте.

Классификация остеопороза:

1. Первичный остеопороз

- инволюционный остеопороз – системное поражение скелета у лиц пожилого возраста
 - ❖ постменопаузальный
 - ❖ старческий (сенильный)
- идиопатический
- ювенильный

2. *Вторичный остеопороз* – это мультифакториальное заболевание, которое может развиваться на фоне:

- эндокринной патологии (гипертиреоз, гипопаратиреоз, гиперкортицизм, диабет, гипогонадизм)
- хронической почечной недостаточности
- недостаточности питания (дефицита кальция в пищевом рационе)
- снижения абсорбции кальция в кишечнике
- избыточного приема алкоголя, никотина, кофе
- длительного (более 4 недель) приема кортикостероидов, гепарина, антидепрессантов
- генетических факторов, приводящих к развитию неполного остеогенеза, низкой пиковая массы кости
- длительной гиподинамии

Распространенность остеопороза в развитых странах составляет 25%-40%. В возрасте 70 лет каждая вторая женщина имеет не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом. Среди женщин, перенесших костные переломы, остеопороз обнаруживается в 70% случаев. У женщин частота костных переломов в 4-7 раз выше, чем у мужчин аналогичного возраста.

Факторы риска постменопаузального остеопороза

1. Немодифицируемые (потенциально не изменяемые):

- низкая минеральная плотность кости (наиболее значимый фактор);
- женский пол;
- этническая принадлежность (европеоидная и монголоидная расы);
- семейный анамнез остеопороза и переломов шейки бедра;
- пожилой возраст;
- позднее менархе (старше 16 лет);
- ранняя и преждевременная менопауза;
- низкая масса тела;
- длительные периоды аменореи и/или олигоменореи;
- бесплодие (ановуляция);
- системный прием глюкокортикоидов (более 3-х месяцев).

2. Модифицируемые (потенциально изменяемые):

- низкое потребление кальция и витамина D;
- курение;
- алкоголизм;
- малоподвижный образ жизни;

- длительная иммобилизация;
- длительное парентеральное питание;
- злоупотребление кофеином;
- склонность к падениям.

Патогенез остеопороза

В костной ткани постоянно происходят процессы формирования и резорбции. Известно, что активность остеобластов, отвечающих за синтез коллагена и образование костного матрикса, стимулируется трансформирующим ростовым фактором, инсулиноподобными факторами роста, остеопектином, альфа-микроглобулином и т.д. В свою очередь резорбтивную активность остеокластов стимулируют простагландины E₂, интерлейкины-1 и 6, вазоактивные интестинальные пептиды, интерферон, фактор некроза опухоли, макрофагальный колонизирующий фактор и т.д. В период пика массы костной ткани преобладают процессы формирования костной ткани. В постменопаузе потеря массы костной ткани в первую очередь затрагивает кости с преобладанием губчатого вещества (тела позвонков, дистальные отделы костей предплечья). Сенильный остеопороз (после 70 лет) характеризуется преимущественным поражением трубчатых костей (переломы шейки бедра). Степень потери массы костной ткани зависит от величины пиковой массы. Снижение плотности костной ткани на 10% приводит к увеличению риска переломов позвоночного столба в 2-3 раза.

Дефицит половых гормонов в климактерии может оказывать и прямое и опосредованное влияние на развитие постменопаузального остеопороза. В частности, на фоне дефицита эстрогена повышается чувствительность костной ткани к рассасывающему влиянию витамина D₃ и действию паратгормона вследствие увеличения содержания в кости соответствующих рецепторов, что приводит к усилению резорбции кости. Также снижается уровень кальцитонина, стимулирующего синтез кальцитриола в почках. Как следствие, снижается всасывание кальция в кишечнике и гидроксигирование витамина D в почках, повышается экскреция кальция с мочой и кальций поступает в костную ткань в недостаточном количестве.

Прямой эффект половых гормонов (эндо- и экзогенных) на костную ткань осуществляется посредством связывания со специфическими рецепторами на остеобластах. Поэтому губчатое вещество является органом-мишенью для половых гормонов.

Клиническая картина остеопороза

Характерные клинические симптомы появляются постепенно и достигают максимальной выраженности спустя 10-15 лет от начала постменопаузального периода:

- ❖ боли в костях, преимущественно в поясничном отделе позвоночника
- ❖ уменьшение роста и изменение осанки
- ❖ прогрессирующее ограничение двигательной активности позвоночника
- ❖ потеря массы тела

Перелом - это поздний симптом остеопороза! Переломы могут произойти при падении в домашних условиях с высоты роста. Наиболее часто переломы происходят в области лучевой кости, тел позвонков и шейки бедра. Смертность от переломов шейки бедра составляет 20% -25%, инвалидизация – 40% - 45%.

В **диагностике остеопороза** имеет большое значение сбор анамнеза, определение массы тела и роста. Оценка минеральной плотности костной ткани осуществляется следующими способами:

❖ *биохимические исследования*

- маркеры резорбции кости: отношение кальций\креатинин, гидроксипролин\креатинин в моче, уровень пиридолина и дезоксипиридолина в моче
- маркеры образования костной ткани: сывороточный остеокальцин, изофермент щелочной фосфатазы, проколлагеновые пептиды

❖ *остеоденситометрия*

- двухфотонная рентгеновская денситометрия позволяет исследовать любую кость и весь скелет в двух и более проекциях
- количественная компьютерная томография (суммарная лучевая нагрузка большая)
- ультразвуковая денситометрия (обычно в постменопаузе) – оптимальным объектом исследования служит пяточная кость

❖ *рентгенодиагностика* – информативна только при потере массы костной ткани свыше 30 %

Дифференциальный диагноз остеопороза следует проводить с радикулитом, миеломной болезнью, метастазами злокачественной опухоли в позвоночник, посттравматическими изменениями позвоночника.

Профилактика остеопороза должна проводиться на протяжении всей жизни. Необходимо помнить, что легче сохранить костную массу, чем восстановить. В основе профилактики лежит достижение максимальной прочности скелета к периоду полового созревания, формирование полноценной пиковой массы костной ткани, предотвращение постменопаузального и возрастного дефицита минерального состава кости.

Рекомендуемые профилактические меры:

- достаточное потребление кальций-содержащих продуктов
- физическая активность
- исключение вредных привычек
- регуляция менструального цикла в репродуктивном периоде
- своевременное выявление групп риска развития остеопороза
- назначение витамина D и препаратов кальция в группах риска, в том числе женщинам после 70 лет (доза кальция 500-1000 мг\день, витамин D – 400-800 м.ед\день)
- в пери- и постменопаузе – назначение препаратов половых гормонов

Лечение остеопороза направлено на блокаду процессов резорбции костной ткани и одновременно активацию процессов формирования кости.

Гормонотерапия в постменопаузе является терапией выбора для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Используются препараты половых гормонов (моно-, двух- и трехфазные).

Механизм терапевтического действия эстрогенов на костную ткань основан на активации синтеза эндогенного кальцитонина, блокаде активности паратгормона, снижении чувствительности костной ткани к рассасывающему действию метаболитов витамина D3,

активации процессов гидроксилирования витамина D₃ в почках и превращении его в активную форму 1,25-дигидроксиголекальциферол, усилении всасывания кальция в кишечнике, снижении катаболического эффекта тироксина за счет усиления синтеза тиреоглобулина. В результате ЗГТ не только способствует прекращению потери костной массы, но и возрастанию минеральной плотности костной ткани, в особенности позвоночника и шейки бедра.

Длительность назначения гормональных препаратов в целях профилактики - 5-8 лет постменопаузы. Исследования показали снижение риска переломов на фоне ЗГТ на 50%.

Противопоказания к ЗГТ при остеопорозе:

- опухоли матки, яичников и молочных желез
- маточные кровотечения неясного генеза
- острый тромбоз
- тромбоз эмболические осложнения в анамнезе на фоне приема эстрогенов
- почечная и печеночная недостаточность
- тяжелые формы сахарного диабета

Среди других препаратов в лечении постменопаузального остеопороза наиболее часто используется кальцитонин (миакальцик, кальцитрин, кальсинар), бисфосфонаты (ксидифон, фосамакс), витамин D и кальций (кальцеин, кальций D₃ никомед).

Кальцитонин назначается в случае верифицированного остеопороза при наличии противопоказаний к назначению ЗГТ или при негативном отношении пациентки к приему гормональных препаратов. Кальцитонин угнетает резорбтивную активность и уменьшает количество остеокластов, способствует репаративному формированию костей при переломах, блокируя распад коллагена, увеличивает поступление кальция и фосфора в кровь, обладает выраженным анальгезирующим эффектом при болях в костях посредством взаимодействия с эндорфинами

Бисфосфонаты - активно блокируют процессы резорбции кости. Эффект дозозависим, в высоких дозах могут блокировать минерализацию костей.

Витамин D₃ - стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике, блокирует секрецию паратгормона, увеличивает концентрацию кальция и фосфора в костном матриксе и, тем самым, стимулирует его созревание, оказывает влияние на факторы роста, способствуя повышению прочности кости. На фоне лечения необходимо проводить контроль обмена кальция. Прием витамина D показан пожизненно в качестве эффективного способа профилактики старческого остеопороза.

Сердечно-сосудистые заболевания в период пери- и постменопаузы.

В исследованиях показано, что у женщин в перименопаузе, страдающих климактерическим синдромом, частота возникновения артериальной гипертензии составляет 53%, риск развития ИБС в 3 раза, и инсульта – в 7 раз выше, чем в общей популяции. Уровень смертности у женщин в постменопаузе от стенокардии, инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения составляет 63%.

В условиях гипоестрогении патогенетическое значение имеет изменение липидного спектра крови в «атерогенном» направлении: снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышение количества липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина. Снижение уровня эстрагенов способствует также снижению секреции простагландинов и повышению выработки тромбоксана в эндотелии кровеносных сосудов,

увеличению резистентности стенок артериальных сосудов, развитию микроциркуляторных нарушений

Факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии:

- генетические факторы
- гиперхолестеринемия и нарушение спектра липопротеинов крови
- ожирение
- изменение толерантности к глюкозе
- снижение чувствительности к инсулину
- эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипотиреоз)
- артериальная гипертензия
- малоподвижный образ жизни
- вредные привычки (курение, алкоголь)
- стрессовые ситуации
- повышение уровня фибриногена в плазме
- неспецифические изменения электрокардиограммы в покое у женщин, не имеющих клинические признаки ИБС

Обмен липопротеинов в период постменопаузы

Уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПВП в течение жизни остается достаточно стабильным. Уровень ЛПНП начинает повышаться с 30 лет. По сравнению с мужчинами у женщин этот подъем ЛПНП замедлен в связи с защитным действием эстрогенов. Ситуация уравнивается к 60-70 годам, когда на фоне дефицита эндогенных эстрогенов у женщин резко повышается уровень атерогенных фракций липопротеинов, что соответственно приводит к прогрессивному возрастанию частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старше 60 лет.

Одним из ведущих факторов повышения концентрации ЛПНП в крови у женщин в постменопаузе является уменьшение печеночных рецепторов к ЛПНП.

Механизм терапевтического действия экзогенных эстрогенов при сердечно-сосудистой патологии

1. Влияние на метаболизм липопротеинов:

- стимуляция образования рецепторов к ЛПНП и ускорение распада частиц ЛПНП и их субфракций
- повышение уровня ЛПВП, особенно фракций ЛПВП-2,-3
- снижение уровня общего холестерина
- снижение активности печеночной липопротеинлипазы и синтеза апопротеина А-1
- антиоксидантное действие на липиды
- усиление обмена ЛПОНП

2. Прямое действие на рецепторы к эстрогенам, вазоактивные пептиды, простагландины, обменные процессы в соединительной ткани:

- снижение резистентности сосудистого кровотока
- повышение индекса резистентности и индекса пульсации сосудов
- увеличение секреции простаглицлина
- снижение выработки тромбоксана
- эффект антагониста кальция
- повышение уровня релаксирующего эндотелиального фактора

3. Влияние на углеводный обмен:

- повышение чувствительности тканей к инсулину
- увеличение секреции инсулина поджелудочной железой
- нормализация теста на толерантность к глюкозе
- снижение уровня глюкозы в крови

В заключении хотелось бы отметить, что каждая женщина уникальна, имеет свой профиль рисков и свои предпочтения. Если пациентка согласна принимать гормональные препараты, то индивидуальный подбор терапии становится ключевым фактором в достижении максимальной пользы для здоровья при минимальных рисках и повышении качества жизни женщины в целом.