

МЕНОПАУЗА*

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза – окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников (рис. 1). Она может быть спонтанной (естественная менопауза) или ятрогенной (вторичная менопауза). Последняя включает в себя удаление обоих яичников (хирургическая менопауза), а также их недостаточность в результате лучевой или химиотерапии. С целью

содействия исследованиям по менопаузе в 2001 году были выработаны рекомендации Первого симпозиума по этапам репродуктивного старения (Staging of Reproductive Aging Workshop, STRAW) [1]. Такая градация по этапам полезна не только для исследования; она может способствовать диалогу между женщиной и ее врачом, а также между клиницистами. Доработанная классификация STRAW была опубликована в 2012 году [2–5].

SUSAN R. DAVIS

Школа здравоохранения и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия

IRENE LAMBRINOUDAKI

Медицинская школа Афинского национального университета и Университетская больница Aretaieio, Афины, Греция

MARYANN LUMSDEN

отделение репродуктивной и материнской медицины, Королевская больница Глазго, Великобритания

GITA D. MISHRA

Школа здравоохранения, факультет медицины и биомедицинских наук Университета Квинсленда, Австралия

LUBNA PAL

кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Школа медицины, Йельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

MARGARET REES

Центр женщин, больница Джона Рэдклиффа, Оксфорд, Великобритания

NANETTE SANTORO

Медицинская школа Университета Колорадо, Аврора, Колорадо, США

TOMMASO SIMONCINI

Пизанский университет, Италия

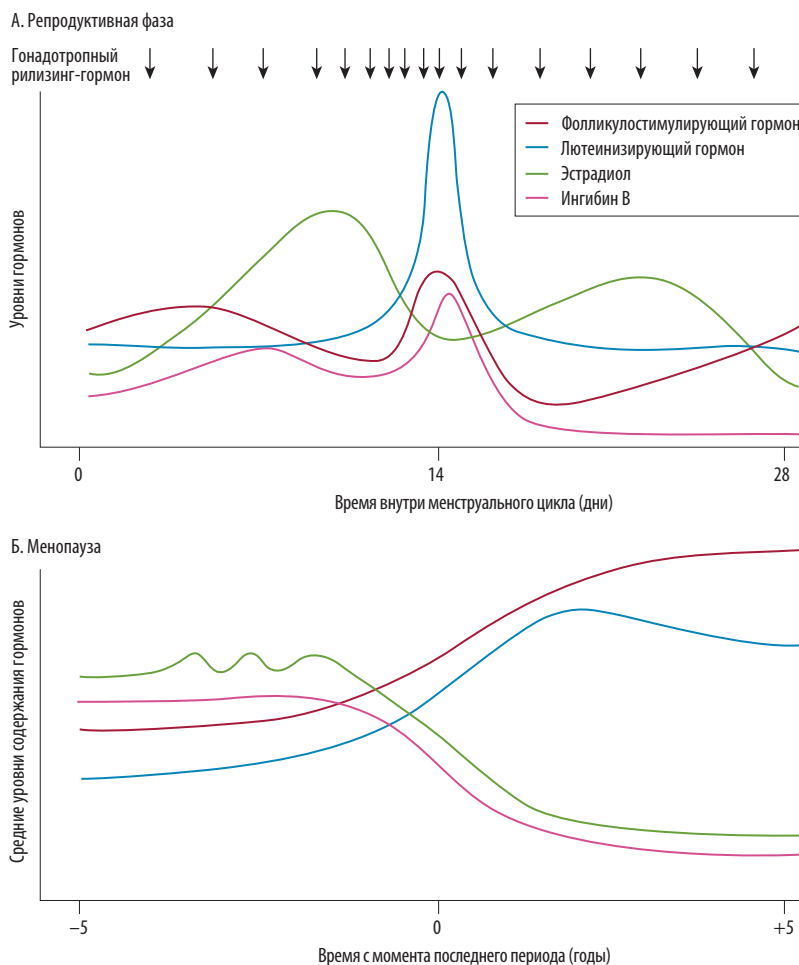


РИСУНОК 1 А, Б. РЕГУЛЯЦИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

А. В пременопаузальном возрасте пульсирующее высвобождение гонадотропного релизинг-гормона (ГнРГ), указанное стрелками на рисунке, стимулирует синтез и высвобождение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в передней доле гипофиза. ФСГ, в свою очередь, стимулирует выработку эстрадиола и ингибина В в фолликулах яичника. Эстрадиол и ингибин В оказывают воздействие на гипофиз и гипоталамус, что, в свою очередь, изменяет выработку ГнРГ, ЛГ и ФСГ. Результат такой скоординированной и синхронизированной во времени выработки и высвобождения гипофизом ФСГ и ЛГ – развитие фолликулов в яичниках, овуляция и менструация. Ингибин В синтезируется клетками гранулезы яичников и ингибирует синтез и секрецию ФСГ.

Б. После менопаузы фолликулы яичников истощены, выработка эстрадиола и ингибина В падает, овуляции и менструации уже не происходит. Потеря чувствительности яичников к ФСГ и ЛГ, а также потеря отрицательного обратного действия эстрадиола и ингибина В на гипоталамо-гипофизарную систему приводят к увеличению синтеза и высвобождению ГнРГ, ФСГ и ЛГ. Повышение уровня ФСГ особенно характерно для постменопаузы.

* Полная версия статьи опубликована в журнале Nature Reviews, 2015, Вып. 1.

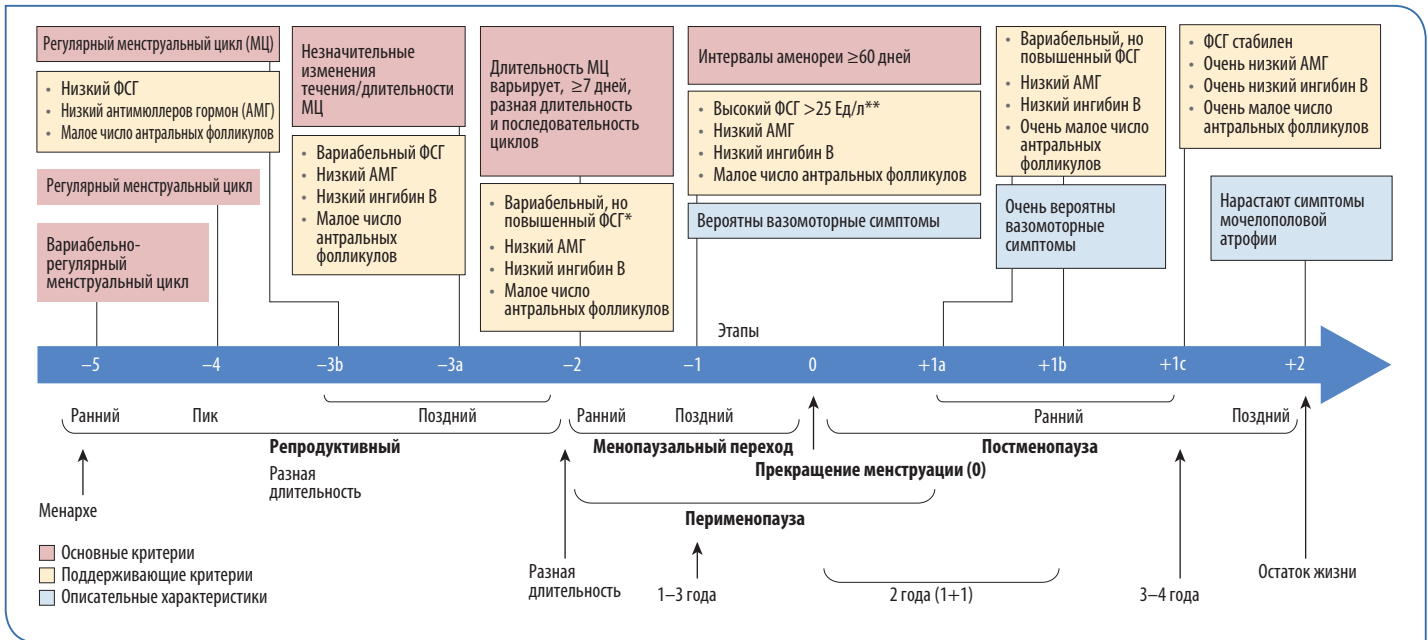


РИСУНОК 2. ЭТАПЫ РЕПРОДУКТИВНОГО СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИНЫ

STRAW выделяет семь этапов, включая менархе, репродуктивный возраст и этапы пери- и постменопаузы. Для описания этапов используются основные (менструальный цикл), поддерживающие (биохимические и визуализационные) и описательные критерии (симптомы).

* Исследование крови проводилось на 2-5 дни менструального цикла.

** Приблизительный ожидаемый уровень основывается на оценке, использующей международный стандарт для гипофиза.

Вкратце классификация STRAW (ключевые положения которой представлены на рис. 2) разделяет жизнь женщины на 7 сегментов: сегменты -2, -1 и 0 соответствуют раннему переходу в менопаузу, позднему переходу и окончанию менструального периода, ретроспективно. Возраст естественной менопаузы используется для указания ее сроков и подтверждается через 1 год после наступления аменореи. Ранним переходом в менопаузу считается изменение длительности регулярных менструальных циклов на ≥ 7 дней или период пропущенных менструаций. На этом этапе концентрация эстрогена варьирует, находится на достаточном уровне, и менструальные циклы, как правило, являются овуляторными. Если же уровни эстрогенов падают, то она недолго находится на очень низком уровне, и такие колебания наблюдаются до момента постменопаузы. Таким образом, на данном переходном этапе симптомы менопаузы, как правило, не выражены: большинство женщин их замечают, но не нуждаются в лечении.

Очевидно, этапы STRAW в первую очередь применимы к женщинам, у которых наступила спонтанная менопауза, но не относятся ко вторичной менопаузе. Также данная классификация менее полезна для женщин, которые не в состоянии наблюдать изменения собственных менструальных циклов, возникших, например, в результате гистерэктомии, абляции эндометрия, применения гормональной контрацепции с подавлением цикличности яичников или прогестинсодержащей внутриматочной системы. У таких женщин появление симптомов менопаузы, обусловленное снижением образования эстрогена в яичниках, может стать первым свидетельством ее наступления [6]. Несмотря на то, что не все женщины испытывают выраженные симптомы, снижение уровня эстрогена в период менопаузы приводит к изменениям во всем

организме, включая потерю костной ткани, склонность к повышенному отложению жира в брюшной полости и более неблагоприятным сердечно-сосудистым рискам. В данной статье кратко изложено текущее понимание физиологии и клинических последствий менопаузы, а также доступных способов лечения ее симптомов.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Согласно первым достоверным этиопатогенетическим оценкам времени наступления менопаузы, средний возраст естественной менопаузы у женщин в развитых странах составляет 48–52 года [7].

МЕХАНИЗМЫ/ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Факторы, влияющие на менопаузу

Функциональная продолжительность жизни яичников человека определяется сложным и во многом еще неизученным набором генетических, гормональных и экологических факторов (рис. 3). У женщин наступает менопауза, когда в яичниках исчерпан пул фолликулов. Клинические проявления менопаузы являются результатом динамического взаимодействия между нейроэндокринными изменениями и нарушениями в репродуктивно-эндокринной оси, которая регулирует функцию яичников.

Все еще не ясно, почему яичники начинают свою функцию в период полового созревания и прекращают функционировать в период менопаузы, и понимание этого явления будет иметь далеко идущие последствия для репродуктивного здоровья.

Генетические факторы

Время наступления менопаузы отражает сложное взаимодействие генетических, эпигенетических, социально-экономических факторов и образа жизни. Наследование

возраста менопаузы наблюдается в 30–85% случаев [8, 9]. Примерно 50% различий в возрасте менопаузы связано с генетическими эффектами [10]. Установлено, что если у матери или у другой родственницы первой степени родства обследуемой женщины была ранняя менопауза, то вероятность наступления ранней менопаузы у такой женщины повышена в 6–12 раз [11, 12].

Продолжительность жизни яичников и потеря фолликулов

Яичники и фолликулы – центральные звенья, определяющие время наступления менопаузы [13]. Количество фолликулярных клеток закладывается до рождения, когда в середине беременности ооциты у плода женского пола достигают максимума в 6–7 млн. После этого пул ооцитов быстро уменьшается вследствие апоптоза, составляя при рождении 700000, а в период полового созревания – 300000. Продолжающийся апоптоз, наряду с потерей ооцитов в течение 400–500 менструальных циклов при нормальной репродуктивной жизни (иногда с созреванием нескольких фолликулов за цикл), приводит к окончательному истощению пула этих клеток в зрелом возрасте и менопаузе в возрасте между 45 и 55 годами [13]. Эти цифры свидетельствуют о том, что продолжительность функциональности яичников лишь незначительно зависит от овуляции, а в основном определяется степенью и скоростью апоптоза ооцитов (что управляет этим процессом – неизвестно).

СИМПТОМЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

Симптомы менопаузы

У большинства женщин, входящих в менопаузу, наблюдаются вазомоторные симптомы. Приливы представляют собой внезапный эпизод расширения сосудов лица и шеи, который длится 1–5 мин и сопровождается обильным потоотделением. Женщины, испытывающие приливы, имеют узкую термонеутральную зону, в результате чего тонкие изменения температуры ядра запускают такие терморегуляторные механизмы, как вазодилатация, потливость или озноб. Снижением уровня эстрогенов и ингибина В, а также повышением уровня ФСГ можно объяснить только часть нарушений терморегуляции, что связано с изменениями нейротрансмиттеров в головном мозге и реактивности периферических сосудов [14].

При менопаузе также очень распространены нарушения сна, которые преимущественно связаны с частыми пробуждениями из-за ночной потливости и вторичных психологических факторов [15, 16]. Расстройства настроения,

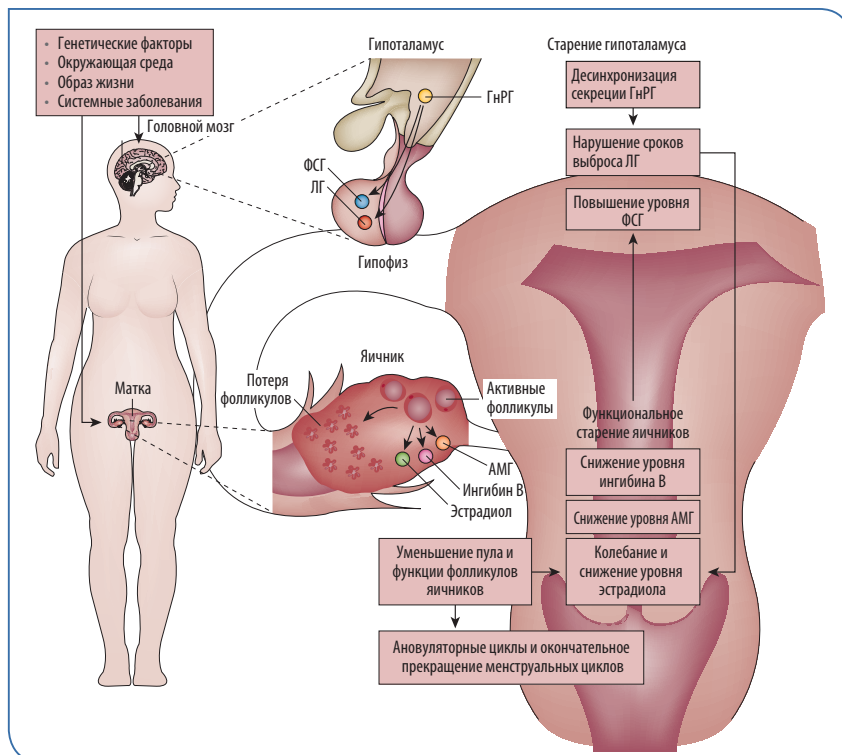


РИСУНОК 3. МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ПОТЕРЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

В снижении функции яичников и развитии менопаузы играет роль ряд процессов: гипоталамическое старение и функциональное старение яичников; экологические, генетические факторы и образ жизни; системные заболевания. Старение гипоталамуса приводит к десинхронизации выработки ГнРГ и нарушению выброса ЛГ в гипофизе. Эти центральные изменения нервной системы вместе со старением яичников ухудшают созревание фолликулов, синтез гормонов (ингибина В, АМГ и эстрадиола) и овуляцию, что приводит к нерегулярным менструальным циклам и повышению выработки ФСГ.

такие как депрессия и тревога, обуславливаются не менопаузой; однако у восприимчивых женщин в течение переходного периода может иметь место их первый эпизод или рецидив [17]. Мышечные и суставные боли также являются частью менопаузальной симптоматики [18], сильно коррелируя с приливами и депрессивным настроением [19].

Мочеполовая атрофия

Анатомия и функция женских нижних половых путей являются эстрогенозависимыми. В результате менопаузального снижения уровня эстрогена ткани, выстилающие влагалище, вульву, мочевого пузыря и мочеиспускательный канал, подвергаются атрофии, обуславливающей комплекс симптомов, в том числе вагинальную сухость, болезненный половой акт (диспареуния), зуд вульвы, жжение и дискомфорт, а также периодические инфекции мочеполовой системы [20].

На возникновение и тяжесть мочеполовых симптомов также влияют возраст, сексуальная активность, этническая принадлежность и отношение женщины к менопаузе [21].

Остеопороз

Кость – это динамическая ткань, которая подвергается непрерывному ремоделированию на протяжении всей жизни. Этот процесс начинается с резорбции кости, которая осуществляется остеокластами – гигантскими многоядерными клетками.

Возрастное снижение всасывания кальция в кишечнике, дефицит витамина D и нарушения синтеза активного 1,25-дигидроксивитамина D₃ в почках приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза, что также вносит свой вклад в усиленную резорбцию костной ткани [22].

И, наконец, уменьшение механического раздражения скелета из-за снижения повседневной деятельности и потеря массы скелетных мышц взаимодополняются пониженным образованием костной ткани из-за отсутствия эстроген-опосредованной негативной регуляции выработки склеростина в остеоцитах [23]. Оба процесса – увеличение резорбции кости и уменьшение образования костной ткани – приводят к снижению прочности костей и возникновению переломов после минимальной физической нагрузки на скелет. Чем более ранним является возраст наступления менопаузы, тем выше риск развития остеопороза в дальнейшем [24] (рис. 4).

Метаболические последствия

У женщин в постменопаузе ожирение распространено больше, чем у женщин в пременопаузе. Это следствие многофакторного процесса, включающего в себя уменьшенный расход энергии за счет малой физической активности, который обусловлен атрофией мышц и более низким базальным уровнем метаболизма, а также иногда осложняется депрессией [25].

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Считается, что женщина пребывает в постменопаузе, если она старше 45 лет и как минимум в течение 12 последних месяцев у нее нет спонтанных менструаций. Если клиническая картина является типичной, то никаких конкретных диагностических исследований не требуется. Нетипичные проявления включают существенные изменения

настроения, появление ранее отсутствующих тревоги или усталости, боли в суставах без наличия жара или потливости. Ранний возраст наступления длительной аменореи требует рассмотрения других диагнозов, таких как синдром поликистозных яичников, вторичный гипогонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия, опухоли гипофиза или проблемы со стороны матки, например, синдром Ашермана. Женщина в менопаузе, у которой имеет место аменорея в течение как минимум 12 месяцев, имеет немного шансов на возобновление менструации, однако это может произойти примерно в 10% случаев [26].

Биохимическое исследование

Изменения уровней ФСГ, эстрадиола и ингибина В были четко установлены и задокументированы у женщин, принимавших участие в наблюдательных исследованиях. Ингибин В – первый гормон, уровень которого снижается, и его падение предшествует росту уровня ФСГ [27]. Компенсаторное повышение концентрации ФСГ приводит к продолжению роста фолликулов, следствием чего является сокращение фолликулярной фазы менструального цикла. В конце концов, пул фолликулов истощается и фолликулогенез прекращается. Это явление происходит при позднем переходе в менопаузу. Недостаточность фолликулов в этот период имеет непостоянный характер, но в результате заканчивается постоянной аменореей. После наступления менопаузы уровень эстрадиола стабильно низкий (< 20 пг мл⁻¹), а прогестерон больше не вырабатывается [28]. Следует отметить, что резких изменений уровня тестостерона при переходе в менопаузу не наблюдается [27, 29].

АМГ является составляющим надсемейства белков трансформирующего фактора роста β и находится в клетках гранулы яичников и ооцитах [30]. Определение уровня АМГ может быть полезным для прогнозирования времени наступления менопаузы. Последовательные измерения концентрации АМГ в исследовании (n = 50) показали, что снижение его уровня ниже 0,05 нг мл⁻¹ свидетельствует о наступлении менопаузы в течение последующих 5 лет [31]. В целом чувствительность измерений концентрации АМГ в опубликованных исследованиях на сегодняшний день не позволяет клиницисту предсказать окончание менструального периода женщины без простых анамнестических и клинических критериев, таких как возраст и продолжительность аменореи [32]. Определение изменений уровня АМГ во временном промежутке является перспективным для

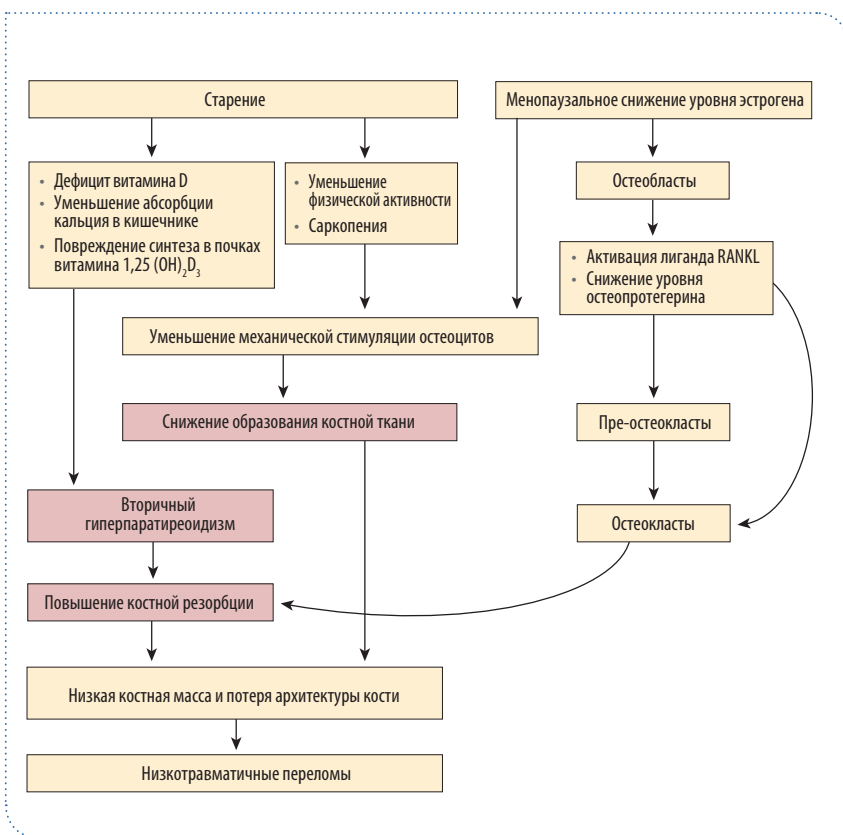


РИСУНОК 4. ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОПОРОЗА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Снижение эстрогена приводит к увеличению уровня выработки лиганда рецептора-активатора ядерного фактора-κB (RANKL), что обуславливает активацию остеокластов и повышенную костную резорбцию. Кроме того, синтез остеопротегерина (ингибитора остеокластов) в остеобластах уменьшается. Эти изменения могут усугубляться общими возрастными изменениями костного метаболизма и ремоделирования, в том числе нарушениями гомеостаза витамина D и кальция, вторичным гиперпаратиреозом и сниженной механической стимуляцией костного обмена.

уточнения нашей способности проспективно определить наступление менопаузы [33]. В конечном счете, с развитием достаточно чувствительного анализа на АМГ, окончание менструального периода можно будет предсказать более точно.

Диагностическая визуализация

Для прогнозирования сроков истощения яичников также были предложены другие исследования, включая подсчет количества антральных фолликулов в обоих яичниках (оценивается с помощью трансвагинального УЗИ), подсчет всех фолликулов размером ≤ 7 мм в диаметре (как правило, выполняется в начале фолликулиновой фазы менструального цикла) и определение функционального овариального резерва с помощью динамического исследования яичника с применением стимулирующего вещества (кломифена цитрата или ФСГ). Однако эти методы являются более прогностическими в отношении снижения фертильности, нежели для прогнозирования менопаузы [34]. Трансвагинальное УЗИ является очень полезным методом для оценки состояния фертильности и при необходимости может дать информацию о старении яичников. Тем не менее, подсчет антральных фолликулов не был полезен в прогнозировании наступления менопаузы [35]. Также были предложены другие измерительные исследова-

ния яичников, такие как определение их общего объема и толщины стромы, но в настоящее время они не имеют должной чувствительности и специфичности, чтобы быть клинически полезными.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕНОПАУЗЫ

Следует исключить другие причины вазомоторных симптомов, если они проявляются атипично (таб. 1).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Тактика ведения пациенток с симптомами менопаузы не должна быть сложной. Вазомоторные симптомы, нарушения ночного сна и общее ухудшение качества жизни являются на сегодняшний день наиболее распространенными причинами, по которым женщина среднего возраста может обратиться к врачу. Сегодня врачи и пациенты могут выбирать из расширяющегося арсенала фармакологических средств терапии (как гормональных и негормональных) [36–38], а также некоторых комPLEMENTАРНЫХ и АЛЬТЕРНАТИВНЫХ препаратов для лечения симптомов менопаузы [таб. 2]. В данной статье мы сосредоточимся на стандартной терапии, поскольку применение комPLEMENTАРНЫХ и АЛЬТЕРНАТИВНЫХ препаратов является спорным [39].



Определение уровня АМГ может быть полезным для прогнозирования времени наступления менопаузы

ТАБЛИЦА 1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ

| Тип | Состояния | Исследования и лабораторные показатели |
|--|--|--|
| Другие причины низкого уровня эстрогенов | <ul style="list-style-type: none"> • Циклические перименструальные приливы • Изменения в послеродовой период • Ингибиторы ароматазы • Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов • Агонисты и антагонисты гонадотропного рилизинг-гормона | Сбор полного анамнеза |
| Хронические инфекции | Разные | Измерение температуры тела в течение приливов |
| Диета | <ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь • Острая пища • Пищевые добавки (например, глутамат натрия и сульфиты) | Тщательный сбор анамнеза |
| Гормоны | <ul style="list-style-type: none"> • Тиреотоксикоз • Экзогенный избыток тиреоидных гормонов | Диагностика функции щитовидной железы |
| Лекарственные средства | <ul style="list-style-type: none"> • Некоторые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина • Никотиновая кислота • Опиаты • Блокаторы кальциевых каналов | Сбор лекарственного анамнеза |
| Гормон-продуцируемые опухоли | • Карциноидные опухоли, ведущие к карциноидному синдрому | Повышение уровней хромогранина А в плазме крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче |
| | • Феохромоцитома | Повышение уровня метанефрина в плазме крови |
| Другое | <ul style="list-style-type: none"> • Лимфома • Медуллярная карцинома щитовидной железы • Опухоли островковых клеток поджелудочной железы • Карцинома почки • Мастоцитоз и изменения тучных клеток | Сбор анамнеза, осмотр и диагностика при необходимости |

ТАБЛИЦА 2. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МЕНЕДЖМЕНТУ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ

| Терапия | Состав | Комментарии |
|---|--|---|
| Системная гормональная терапия | | |
| Эстроген | Орально, трансдермально (пластырь, гель или спрей), вагинально (кольцо) или имплантат Назначают эстрадиол или синтетические эстрогены | Утвержден для применения в лечении симптомов менопаузы |
| Прогестаген | Орально, вагинально или внутриматочно Назначают прогестерон или прогестин (синтетический) | Утвержден для применения в лечении симптомов менопаузы |
| Эстроген и прогестаген | Комбинация Таблетки или пластырь | Утвержден для применения в лечении симптомов менопаузы |
| Ткане-селективный комплекс к эстрогеновым рецепторам (конъюгированный конский эстроген + базедоксифен (селективный модулятор рецепторов эстрогена)) | Орально | Недавно утвержден в Европе и США для устранения симптомов менопаузы |
| Оспемифен (селективный модулятор рецепторов эстрогена) | Орально | Утвержден для лечения женщин, страдающих диспареунией (боль во время полового акта) от умеренной до тяжелой степени |
| Тиболон | Орально | Утвержден для устранения симптомов менопаузы в некоторых странах Не утвержден в Канаде и США |
| Терапия андрогенами (тестостерон) | Орально или вагинально Местно, орально или в виде импланта | Показан при низком сексуальном желании и возбуждении В большинстве стран используется не по прямому назначению препаратов этого класса |
| Негормональная терапия | | |
| Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина | Орально | Пароксетин в низких дозах является первым и единственным негормональным препаратом, который должен быть одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для облегчения менопаузальных симптомов |
| Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина | Орально | Применение для контроля симптомов менопаузы является использованием препаратов этого класса не по прямому назначению |
| Противосудорожные (ГАМК-ергические) | Орально | Применение для контроля симптомов менопаузы является использованием препаратов этого класса не по прямому назначению |
| Агонисты α_2 -адренорецепторов рецепторов | Орально и трансдермально | Применение для контроля вазомоторных симптомов менопаузы является использованием препаратов этого класса не по прямому назначению |
| Успокоительные и снотворные | Орально | Не рекомендуется |
| Комплементарные альтернативные методы лечения вазомоторных симптомов | | |
| Соя и изофлавоны | Орально | Преимущества по сравнению с эффектом плацебо не выявлено |
| Цимицифуга | Орально | Преимущества по сравнению с эффектом плацебо не выявлено |
| Витамин Е | Орально | Преимущества по сравнению с эффектом плацебо не выявлено |
| Акупунктура | - | Преимущества по сравнению с эффектом плацебо не выявлено |
| Местная вагинальная терапия | | |
| Эстроген | Низкие дозы эстрадиола, эстриола и конъюгированного эстрогена в форме крема, кольца и пессария | Утвержден для лечения атрофии влагалища |
| Дегидроэпиандростерон | Вагинальные овули | Проходит научные исследования; не утвержден |
| Тестостерон | Вагинальный крем | Проходит научные исследования; не утвержден |
| Негормональные вагинальные увлажнители | Вагинальный гель и крем | Безрецептурное средство |
| Лубриканты | Вагинальный гель и крем | Безрецептурное средство |
| Другое | | |
| Блокада звездчатого ганглия | - | Нуждается в специальной экспертизе |
| Когнитивная поведенческая терапия | - | Нуждается в специальной экспертизе |

ПРОГНОЗ

Мы становимся ближе к точному прогнозированию сроков наступления менопаузы. Это важно для женщин, которые откладывают деторождение и хотят лучше контролировать свою фертильность. В настоящее время продолжается изучение вопроса использования АМГ как прогностического показателя менопаузы, а также исследования с участием изолятов стволовых клеток на этапе оогонии, имеющие целью предотвращение наступления менопаузы. Тем не менее, специалистам по-прежнему не хватает полного понимания основных механизмов, отвечающих за вазомоторные симптомы, которые, в свою очередь, ограничивают развитие новых негормональных способов лечения приливов и ночных потоотделений. Следует более тщательно изучить центральные механизмы терморегуляции, на которые влияет эстроген, поскольку понимание последствий влияния дефицита эстрогенов на эти процессы остается в зачаточном состоянии. Необходимо также лучше понять механизмы, с помощью которых дефицит эстрогенов обуславливает нарушения сна, и определить причины их неблагоприятного воздействия на женщин, страдающих от таких нарушений в течение многих лет. Остаются неизученными и механизмы, лежащие в основе других симптомов дефицита эстрогенов, в том числе артралгий и изменений настроения, особенно тревожных состояний. Лучшее понимание биохимических путей, с помощью которых дефицит эстрогенов влияет на отложение жира по центральному типу, позволит разработать новые подходы к профилактике центрального ожирения у женщин и, возможно, у мужчин.

Маятник качнулся от явного энтузиазма фармацевтических компаний инвестировать в терапию менопаузы в 1990-х годах до изъятия с рынка нескольких весьма эффективных средств гормонального лечения (например, интраназального эстрадиола и тестостерона в форме трансдермального

пластыря), а также минимизации подразделений крупных компаний, бывших ранее мировыми лидерами в предоставлении продукции для здоровья женщин среднего возраста. Такое поведение было следствием страха возникновения рака молочной железы, венозного тромбоза и инсульта, о которых сообщили первые публикации исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» [40]. Таким образом, вопрос менопаузы, затрагивающей каждую женщину, оказался без должного финансирования и вне необходимых исследований. Следовательно, огромное количество женщин с выраженными симптомами не получает лечения с доказанной эффективностью, и многие из них прибегают к альтернативным способам облегчения симптомов, которые преимущественно являются неэффективными и неконтролируемыми [36, 41–44].

Необходимо широкое признание того факта, что менопауза влияет на всех женщин, что многие из симптомов дефицита эстрогенов не являются кратковременными, а сохраняются в течение десятилетий, и что потеря эстрогенов отрицательно влияет на костную систему, обмен веществ и состояние сердечно-сосудистой системы. Следовательно, инвестиции в менеджмент менопаузы трансформируются во вклады в здоровье, которые касаются примерно половины жизни сегодняшних молодых женщин. Существует насущная необходимость в финансировании фундаментальных исследований для выявления новых способов эффективного облегчения симптомов дефицита эстрогенов (в частности, вазомоторных и мочеполовых симптомов, нарушений сна, изменений настроения), чтобы избежать негативных последствий такого дефицита на организм, плотность кости и сердечно-сосудистую систему. Кроме того, нужны трансляционные исследования для оценки безопасности новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Soules, M.R., et al. "Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)." *Fertil Steril*, 76(2001): 874–878.
- Harlow, S.D., et al. "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *Menopause*, 19(2012): 387–395.
- Harlow, S.D., et al. "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *Fertil Steril*, 97(2012): 843–851.
- Harlow, S.D., et al. "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *Climacteric*, 15(2012): 105–114.
- Harlow, S.D., et al. "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *J Clin Endocrinol Metabolism*, 97(2012): 1159–1168.
- Jane, F.M., Davis, S.R. "A practitioner's toolkit for managing the menopause." *Climacteric*, 17(2014): 1–16.
- Tom, S.E., Mishra, G.D. *Current Topics in Menopause: a Life Course Approach to Reproductive Aging*. Bentham Science Publishers Ltd (2013).
- Kok, H.S., et al. "Genetic studies to identify genes underlying menopausal age." *Hum Reprod Update*, 11(2005): 483–493.
- Van Asselt, K.M., et al. "Heritability of menopausal age in mothers and daughters." *Fertil Steril*, 82(2004): 1348–1351.
- Murabito, J.M., Yang, O., Fox, C., Wilson, P.W., Cupples, L.A. "Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study." *J Clin Endocrinol Metab*, 90(2005): 3427–3430.
- Torgerson, D.J., Thomas, R.E., Reid, D.M. "Mothers and daughters menopausal ages: is there a link?" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 74(1997): 63–66.
- Cramer, D.W., Xu, H., Harlow, B.L. "Family history as a predictor of early menopause." *Fertil Steril*, 64(1995): 740–745.
- Nejat, E.J., Chervenak, J.L. "The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition." *Maturitas*, 66(2010): 187–190.
- Archer, D.F., et al. "Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now?" *Climacteric*, 14(2011): 515–528.
- Zervas, I.M., et al. "Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia." *Menopause*, 16(2009): 837–842.
- Al-Safi, Z.A., Santoro, N. "Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms." *Fertil Steril*, 101(2014): 905–915.
- Vivian-Taylor, J., Hickey, M. "Menopause and depression: is there a link?" *Maturitas*, 79(2014): 142–146.
- Bay-Jensen, A.C., et al. "Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis." *Menopause*, 20(2013): 578–586.
- Blumel, J.E., et al. "Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women." *Maturitas*, 75(2013): 94–100.
- Nappi, R.E., Kokot-Kierepa, M. "Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes (VIVA) - results from an international survey." *Climacteric*, 15(2012): 36–44.
- Nappi, R.E., Palacios, S. "Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause." *Climacteric*, 17(2014): 3–9.
- Clarke, B.L., Khosla, S. "Physiology of bone loss." *Radiol Clin North Am*, 48(2010): 483–495.
- Sapir-Koren, R., Livshits, G. "Is interaction between age-dependent decline in mechanical stimulation and osteocyte-estrogen receptor levels the culprit for postmenopausal-impaired bone formation?" *Osteoporos Int*, 24(2013), 1771–1789.
- Shuster, L.T., Rhodes, D.J., Gostout, B.S., Grossardt, B.R., Rocca, W.A. "Premature menopause or early menopause: long-term health consequences." *Maturitas*, 65(2010): 161–166.
- Davis, S.R., et al. "Understanding weight gain at menopause." *Climacteric*, 15(2012): 419–429.
- Wallace, R.B., Sherman, B.M., Bean, J.A., Treloar, A.E., Schlaubach, L. "Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women." *Am J Obstet Gynecol*, 135(1979): 1021–1024.

27. Burger, H.G., Dudley, E.C., Cui, J., Dennerstein, L., Hopper, J.L. "A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition." *J Clin Endocrinol Metab*, 85(2000): 2832–2838.
28. Metcalf, M.G., Donald, R.A., Livesey, J.H. "Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study." *Clin Endocrinol (Oxf)*, 17(1982): 489–494.
29. Davison, S.L., Bell, R., Donath, S., Montalto, J.G., Davis, S.R. "Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy." *J Clin Endocrinol Metab*, 90(2005): 3847–3853.
30. Modi, D., Bhartiya, D., Puri, C. "Developmental expression and cellular distribution of Mullerian inhibiting substance in the primate ovary." *Reproduction*, 132(2006): 443–453.
31. Sowers, M.R., et al. "Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition." *J Clin Endocrinol Metab*, 93(2008): 3478–3483.
32. Santoro, N., et al. "Helping midlife women predict the onset of the final menses, SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation." *Menopause*, 14(2007): 415–424.
33. Freeman, E.W., Sammel, M.D., Lin, H., Boorman, D.W., Gracia, C.R. "Contribution of the rate of change of antimullerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women." *Fertil Steril*, 98(2012): 1254–1259.
34. La Marca, A., et al. "Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction." *Reprod Biomed Online*, 22(2011): 341–349.
35. Hansen, K.R., Craig, L.B., Zavy, M.T., Klein, N.A., Soules, M.R. "Ovarian primordial and non-growing follicle counts according to the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system." *Menopause*, 19(2012): 164–171.
36. De Villiers, T.J., et al. "Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy." *Maturitas*, 74(2013): 391–392.
37. Furness, S., Roberts, H., Marjoribanks, J., Lethaby, A. "Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia." *Cochrane Database Syst Rev*, 8(2012): CD000402.
38. Hall, E., Frey, B.N., Soares, C.N. "Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review." *Drugs*, 71(2011): 287–304.
39. Borrelli, F., Ernst, E. "Alternative and complementary therapies for the menopause." *Maturitas*, 66(2010): 333–343.
40. Rossouw, J., et al. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial." *JAMA*, 288(2002): 321–333.
41. Utian, W.H. "Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review." *Health Qual Life Outcomes*, 3(2005): 47.
42. De Villiers, T.J., et al. "Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health." *Climacteric*, 16(2013): 316–337.
43. Rada, G., et al. "Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer." *Cochrane Database Syst Rev*, 9(2010): CD004923.
44. Gartoulla, P., Worsley, R., Bell, R.J., Davis, S.R. "Moderate-severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for 60–65 year old women." *Menopause*, [http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000383] (2014), last accessed 15 May 2015

МЕНОПАУЗА

Susan R. Davis, Школа здравоохранения и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия; **Irene Lambrinoudaki**, Медицинская школа Афинского национального университета и Университетская больница Aretaieio, Афины, Греция; **Maryann Lumsden**, отделение репродуктивной и материнской медицины, Королевская больница Глазго, Великобритания; **Gita D. Mishra**, Школа здравоохранения, факультет медицины и биомедицинских наук Университета Квинсленда, Австралия; **Lubna Pal**, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Школа медицины, Иельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США; **Margaret Rees**, Центр женщин, больница Джона Рэдклиффа, Оксфорд, Великобритания; **Nanette Santoro**, Медицинская школа Университета Колорадо, Аврора, Колорадо, США; **Tommaso Simoncini**, Пизанский университет, Италия

Менопауза является неизбежным компонентом старения и включает потерю репродуктивной функции яичников, возникает спонтанно или вторично в результате действия других факторов. Невозможно точно предсказать время наступления менопаузы, особенно ее начало, чтобы женщины имели возможность контролировать свою фертильность. Снижение выработки эстрогенов яичниками в период менопаузы может вызвать негативные физические симптомы — приливы и ночную потливость, урогенитальную атрофию, сексуальную дисфункцию, изменения настроения, потерю костной ткани и метаболические изменения, которые предрасполагают к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Переходный менопаузальный этап индивидуален. Важными факторами, влияющими на менопаузу, являются возраст ее наступления, личное здоровье и благополучие, окружающая среда и культура женщины. Способы терапии симптомов менопаузы варьируют от оценки образа жизни до гормональной и негормональной фармакотерапии; каждый из них имеет определенные преимущества и риски. Решения о терапии в пери- и постменопаузе зависят от симптоматики, состояния здоровья и непосредственных и долгосрочных рисков для него, личных ожиданий женщины от жизни, а также доступности и стоимости лечения. Следует разработать более эффективные и безопасные методы контроля симптомов менопаузы, в частности, для женщин с абсолютными противопоказаниями к гормональной терапии.

Ключевые слова: менопауза, пременопауза, классификация STRAW, вазомоторные симптомы, вагинальная атрофия, менопаузальный остеопороз.

МЕНОПАУЗА

Susan R. Davis, Школа охорони здоров'я та профілактичної медицини, Університет Монаша, Мельбурн, Австралія; **Irene Lambrinoudaki**, Медична школа Афіньського національного університету та Університетська лікарня Aretaieio, Афіни, Греція; **Maryann Lumsden**, відділення репродуктивної та материнської медицини, Королівська лікарня Глазго, Великобританія; **Gita D. Mishra**, Школа охорони здоров'я, факультет медицини та біомедицини університету Квінсленда, Австралія; **Lubna Pal**, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології, Школа медицини, Єльський університет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США; **Margaret Rees**, Центр жінок, лікарня Джона Редкліффа, Оксфорд, Великобританія; **Nanette Santoro**, Медична школа Університету Колорадо, Аврора, Колорадо, США; **Tommaso Simoncini**, Пізанський університет, Італія

Менопауза є неминучим компонентом старіння і включає втрату репродуктивної функції яєчників, виникає спонтанно або вторинно в результаті дії інших факторів. Неможливо точно передбачити час настання менопаузи, особливо її початок, аби жінки мали можливість контролювати свою фертильність. Зниження вироблення естрогену яєчниками в період менопаузи може викликати негативні фізичні симптоми — приливи і нічну пітливість, урогенітальну атрофію, сексуальну дисфункцію, зміни настрою, втрату кісткової тканини і метаболічні зміни, які призводять до виникнення серцево-судинних захворювань та діабету. Перехідний менопаузальний етап є індивідуальним. Важливими факторами, що впливають на менопаузу, є вік її настання, особисте здоров'я і благополуччя, навколишнє середовище і культура жінки. Способи терапії симптомів менопаузи варіюють від оцінки способу життя до гормональної та негормональної фармакотерапії; кожен із них має певні переваги і ризики. Рішення про терапію в пери- та постменопаузі залежить від симптоматики, стану здоров'я та безпосередніх і довгострокових ризиків для нього, особистих очікувань жінки від життя, а також доступності та вартості лікування. Слід розробити ефективніші та безпечніші методи контролю симптомів менопаузи, зокрема, для жінок з абсолютними протипоказаннями до гормональної терапії.

Ключові слова: менопауза, пременопауза, класифікація STRAW, вазомоторні симптоми, вагінальна атрофія, менопаузальний остеопороз.

MENOPAUSE

Susan R. Davis, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; **Irene Lambrinoudaki**, Medical School, University of Athens, and Aretaieio University Hospital, Greece; **Maryann Lumsden**, Reproductive & Maternal Medicine, Glasgow Royal Infirmary, UK; **Gita D. Mishra**, School of Population Health, Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Queensland, Australia; **Lubna Pal**, Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; **Margaret Rees**, Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; **Nanette Santoro**, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; **Tommaso Simoncini**, University of Pisa, Italy

Menopause is an inevitable component of ageing and encompasses the loss of ovarian reproductive function, either occurring spontaneously or secondary to other conditions. It is not yet possible to accurately predict the onset of menopause, especially early menopause, to give women improved control of their fertility. The decline in ovarian oestrogen production at menopause can cause physical symptoms that may be debilitating, including hot flashes and night sweats, urogenital atrophy, sexual dysfunction, mood changes, bone loss, and metabolic changes that predispose to cardiovascular disease and diabetes. The individual experience of the menopause transition varies widely. Important influential factors include the age at which menopause occurs, personal health and wellbeing, and each woman's environment and culture. Management options range from lifestyle assessment and intervention through to hormonal and non-hormonal pharmacotherapy, each of which has specific benefits and risks. Decisions about therapy for perimenopausal and postmenopausal women depend on symptomatology, health status, immediate and long-term health risks, personal life expectations, and the availability and cost of therapies. More effective and safe therapies for the management of menopausal symptoms need to be developed, particularly for women who have absolute contraindications to hormone therapy.

Keywords: menopause, premenopause, classification STRAW, vasomotor symptoms, vaginal atrophy, menopausal osteoporosis.