Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России

Андреева.Е.Н Григорян О.Р.

Менопауза и эндокринопатии

**(под редакцией президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,
академика РАН, д.м.н., профессора - Дедова И.И.,
директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,
член корр. РАН, д.м.н., профессора - Мокрышевой Н.Г.)**

Научно-практическое руководство
(издание второе, дополненное)

МАЛГЭ

МОСКВА, 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России

Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян

Менопауза и эндокринопатии

(под редакцией президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,
академика РАН, д.м.н., профессора - Дедова И.И.,
директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,
член корр. РАН, д.м.н., профессора - Мокрышевой Н.Г.)

Научно-практическое руководство
(Издание второе, дополненное)

Москва 2021

УДК
ББК
А65

Андреева, Елена Николаевна / Григорян Ольга Рафаэльевн
А65 Менопауза и эндокринопатии Научно-практическое руководство (Издание второе, дополненное) / Андреева Е.Н., Григорян О.Ф. – Москва : МААГЭ, 2021. – 56 с.

ISBN 978-5-9907975-9-8.

Брошюра предназначена для специалистов акушеров-гинекологов, эндокринологов и врачей общей практики. Краткий обзор проявлений менопаузы и принципов лечения.

УДК
ББК

АЕНДРЕЕВА Елена Николаевна* – д.м.н., профессор, заместитель директора Центра - директор Института репродуктивной медицины, завотделением эндокринной гинекологии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.
Кафедра эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования (ИВиДПО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (завкафедрой – академик РАН Мельниченко Г.А.).

ГРИГОРЯН Ольга Рафаэльевна - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
Кафедра эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования (ИВиДПО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (завкафедрой – академик РАН Мельниченко Г.А.).

Соавторы:
ШЕРЕМЕТЬЕВА Екатерина Викторовна - – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ЕРЁМКИНА Анна Константиновна – к.м.н., заведующая отделением патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

КРУПИНОВА Юлия Александровна – научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

* ФГБУ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова- кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО (завкафедрой –академик РАН Адамян)

ISBN 978-5-9907975-9-8.

© Андреева Е.Н., Григорян О.Ф.
Москва, 2021

Период менопаузального перехода – естественный этап в жизни женщины, во время которого происходит морфофункциональная перестройка организма, связанная с завершением репродуктивного периода. Падение функции яичников и, как следствие, уровня эстрогенов нередко приводит к появлению симптомов климактерического синдрома, таких как: приливы жара, сухость и зуд во влагалище, диспареуния, снижение либидо, колебания настроения, изменения со стороны кожи и др. Однако кроме субъективных изменений, для менопаузального периода характерны структурные и метаболические сдвиги, повышающие риск развития эндокринных, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и других патологических состояний. В руководстве приведены представления об особенностях патогенетических взаимоотношений менопаузы и эндокринопатий, результаты наиболее крупных клинических исследований, направленных на оценку таких связей и влияние их на клинические проявления и тактику лечения в менопаузе.

Богатый опыт авторов руководства по консультированию и лечению женщин с эндокринопатиями в период менопаузы позволил сделать рекомендации по ведению таких больных максимально приближенными к реальной клинической практике. Руководство предназначено для гинекологов, эндокринологов и врачей смежных специальностей.

© Все права защищены.

Никакая часть руководства не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись или иные средства копирования, или сохранения информации без письменного разрешения редакции.

Оглавление

Список сокращений 6

МЕНОПАУЗА И ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 8

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И МЕНОПАУЗА 10

МЕНОПАУЗА И НАДПОЧЕЧНИКИ 16

МЕНОПАУЗА И КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН 17
Особенности метаболизма кальция в период менопаузы 17
Первичный гиперпаратиреоз 23
Гипопаратиреоз 28
МЕНОПАУЗА И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ 28

МЕНОПАУЗА И ОЖИРЕНИЕ 32
Ожирение и возраст наступления менопаузы 32
Ожирение и метаболический синдром 32
Ожирение и половые гормоны в период менопаузального перехода 33
Влияние менопаузы на ожирение 34
Менопаузальная гормональная терапия при ожирении 35

МЕНОПАУЗА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 35
Эндокринная физиология менопаузального перехода 36
Менопауза и риск развития сахарного диабета 37
Патогенетические механизмы, связывающие менопаузу с риском развития сахарного диабета 39
Менопаузальная гормональная терапия и риск развития сахарного диабета 41
Менопаузальная гормональная терапия у больных с сахарным диабетом 42

Список используемой литературы 45

Список сокращений

DEXA - двухэнергетическая рентгеновская денситометрия
ER - рецептор эстрогена
FDA – Food and Drug Administration - управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов
TBS - трабекулярный костный индекс
VDR – рецептор к витамину D
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКТГ - адренокортикотропный гормон
АМГ – антимюллеров гормон
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КЭЭ – конъюгированные эквинные эстрогены
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
МПА – медроксипрогестерона ацетат
МПК – минеральная плотность кости
ОБ – объем бедер
ОТ – объем талии
ОЩЖ - околощитовидные железы
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПМ – последняя менструация
ПО - постменопаузальный остеопороз
ПРЛ - пролактин
ПТГ – паратиреоидный гормон
РМЖ – рак молочной железы
СД – сахарный диабет
СПЯ – синдром поликистозных яичников
США – Соединенные Штаты Америки
Т3 своб. – трийодтиронин свободный
Т4 своб. – тироксин свободный
ТСГ – тироксинсвязывающий глобулин

ТТГ – тиреотропный гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

МЕНОПАУЗА И ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общеизвестно, что в структуре заболеваний щитовидной железы преобладают женщины. Такие гендерные различия в заболеваемости позволяют предполагать, что функционирование щитовидной желез тесно связано с работой репродуктивной системы. В частности, тиреоидные гормоны влияют на репродуктивную функцию как напрямую, так и опосредованно: увеличивают продукцию глобулина, связывающего половые гормоны, снижают клиренс эстрадиола и андрогенов, а также повышают конверсию андрогенов в эстрон. Прямое влияние осуществляется за счет наличия рецепторов к тиреоидным гормонам на яичниках, где гормоны действуют синергично с ФСГ в отношении продукции прогестерона. Эстрогены, в свою очередь, повышают концентрацию тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), синтезируемого в печени. Резкое повышение уровня ТСГ происходит во время беременности или у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы. Уровень сывороточного ТСГ изменяется перед наступлением менопаузы и вскоре после ее наступления, что связано с падением уровня эстрогенов. Проведено немного исследований, которые бы оценивали связь между менопаузой и функцией щитовидной железы. Основные изменения, связанные с возрастом: снижение захвата йода щитовидной железой, уменьшение синтеза свободного тироксина (Т4своб.) и трийодтиронина (Т3своб.), а также катаболизма Т4своб. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) остается в нормальных пределах, иногда смещаясь к верхней границе. Менопауза сама по себе не приводит ни к повышению, ни к падению функции щитовидной железы, но характерные изменения можно свести к трем аспектам: тиреоидный статус существенно не влияет на проявления климактерического синдрома; менопауза может модифицировать клинические проявления некоторых заболеваний щитовидной железы, в частности, аутоиммунных; щитовидная железа не вовлечена напрямую в патогенез менопаузы. В то же время, характерные для менопаузы атеросклероз и остеопороз могут усиливаться на фоне гипотиреоза или гипертиреоза. Необходимо также учитывать влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на потребность в тироксине у больных с гипотиреозом, хотя сам по себе факт проведения МГТ принципиально не влияет на решение начинать лечение гипотиреоза.

Некоторые клинические проявления менопаузы аналогичны симптомам, характерным для заболеваний щитовидной железы: приливы жара, непереносимость душных жарких помещений, потливость, ощущение сердцебиения, раздражительность, нарушения сна, быстрые колебания настроения - характерны

для гипертиреоза, тогда как атрофия кожи, запоры, выпадение волос, периорбитальные отеки и повышение веса типичны для гипотиреоза. В таких случаях врачу первичного звена, эндокринологу или гинекологу, к которому обращаются такие больные, нужно быть особенно внимательными к таким симптомам, чтобы не пропустить сопутствующее климактерическому периоду заболевание, списав его проявления на климактерический синдром. В исследовании Study of Women's Health Across the Nation частота отклонений ТТГ от нормы в период менопаузального перехода составила 9,6%, то есть сопутствующий гипотиреоз или тиреотоксикоз имеется у каждой 10 больной с климактерическими расстройствами. Это необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза. Распространенность гипотиреоза с возрастом увеличивается.

Субклинический гипотиреоз встречается у 7,5% женщин, в возрасте 75-80 лет заболеваемость явным гипотиреозом достигает 13,7/1000 в год, при наличии антител к тиреопероксидазе риск составляет 4,3% в год и 2,6% у больных с изолированным повышением ТТГ, однако в течение следующих 20 лет риск повышается на 55% и 33%, соответственно. Во Фрамингемском исследовании у 12% женщин старше 60 лет констатировали наличие субклинического гипотиреоза. Аналогичные данные, свидетельствующие о повышении распространенности гипотиреоза у женщин с возрастом, получены в исследованиях NHANES, The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study (у женщин в возрасте 65-74 лет субклинический и скрытый гипотиреоз встречался в 16% случаев, увеличиваясь до 21% после 74 лет). Симптомы гипотиреоза неспецифичны, проявляются исподволь, особенно у женщин пожилого возраста: повышенная утомляемость, избыточная чувствительность к холоду, прибавка в весе, запор, нарушения менструального цикла, особенно по типу меноррагии, хотя возможно появление связанных с гипотиреозом аменореи или олигоменореи в перименопаузальном периоде. При физикальном исследовании можно отметить огрубение кожи, ее сухость, она холодная на ощупь, голос также становится более грубым, снижаются рефлексы, в связи с нарушением метаболизма каротина может появляться желтоватый оттенок кожи. Нераспознанный гипотиреоз может иметь серьезные последствия для здоровья: повышается системное сосудистое сопротивление, снижается сократимость миокарда, развивается атерогенная дислипидемия. Кроме того, характерно развитие симптомов депрессии, нарушение когнитивных функций, кровотечения, в крайних случаях возможно развитие микседематозной комы и смерти. Таким образом, целесообразно проведение скрининга на заболевания щитовидной железы у женщин в менопаузальном периоде. Рекомендовано определение уровня гормона крови ТТГ (тиреотропный гормон) 1 раз в год. Основа лечения гипотиреоза – заместительная терапия препаратами

тироксина. Начальная доза препарата для женщин старшей возрастной группы составляет 1,6 мкг/кг, в возрасте старше 60 лет – 1,3 мкг/кг. Рекомендуется постепенное повышение дозы под контролем ТТГ, в возрасте 40-60 лет начальная доза 50 мкг с постепенным повышением на 25 мкг каждые 3 недели, у больных старше 60 лет начальная доза 25 мкг с постепенным повышением на 12,5 мкг, при наличии сердечной недостаточности начальная доза снижается до 12,5 мкг/кг, а повышение проводится каждые 6-8 недель. Цель терапии– достижение нормализации ТТГ и поддержание нормальных значений (контроль – минимум 1 раз в год). Субклинический гипотиреоз также следует лечить, особенно при наличии антител к тиреопероксидазе. Такое лечение улучшает сократимость миокарда, способствует нормализации липидограммы. Цель – также поддержание ТТГ в нормальных пределах.

Необходимо учитывать, что прием ряда лекарственных препаратов, таких как сульфат железа, карбонат кальция, холестирамин, сукральфат и ингибиторы протонной помпы нарушают абсорбцию тироксина. Изофлавоноиды сои, фитоэстрогены, которые используются многими женщинами в качестве альтернативы МГТ, также могут снижать всасывание препаратов тироксина, что требует коррекции дозы препарата. Целесообразно разнесение приема этих препаратов и тироксина во времени. Также следует учитывать, что применение пероральных препаратов для проведения МГТ может повышать уровень ТСГ и, как следствие, снижать уровень свободного тироксина, что требует более частого мониторинга уровня ТТГ (каждые 6 недель) при подборе доз тироксина. Трансдермальные системы доставки гормонов таким побочным эффектом не обладают.

Скрытый тиреотоксикоз также встречается нередко в периоде менопаузы и несет в себе такие риски, как ускоренное развитие остеопороза, сердечной недостаточности. Лечение таких больных осуществляется по общепринятым схемам (назначение тиреостатиков, решение вопроса о проведение тиреоидэктомии, радийодтерапии с последующей заместительной терапией индуцированного гипотиреоза). С возрастом увеличивается риск развития узлового зоба и аутоиммунного тиреоидита. В то же время, патология щитовидной железы не влияет на решение о начале проведения МГТ, не повышает связанных с этим видом лечения рисков (класс рекомендации IIа, уровень доказательности С).

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И МЕНОПАУЗА

Пролактин (ПРЛ) представляет собой полипептидный гормон, продуцируемый и секретируемый главным образом лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Помимо аденогипофиза ПРЛ может синтезироваться в других

органах, в том числе в эндометрии, плаценте, молочных железах, клетках ретикулоэндотелиальной системы и др.

В зависимости от химической структуры выделяют несколько изоформ гормона. Основной фракцией считается мономерная с молекулярной массой 23,4 кДа, составляет до 85% от общего пролактина. Гликозилированная форма ПРЛ (25 кДа) отличается от мономерной фракции дополнительной олигосахаридной цепью. Считается, что именно эта форма гормона обладает наибольшей биологической активностью и преобладает при аденомах гипофиза. Также выделяют димерную форму – большой ПРЛ или big-пролактин (8-56 кДа, 10-15% от общего пролактина) и полимерную форму - макропролактин или big-bigпролактин (150 кДа, присутствует в небольшом количестве). Изоформа little-пролактин (16 кДа) образуется в результате воздействия кислых протеаз на мономерный ПРЛ и освобождения одного дисульфидного мостика. Предположительно, данная форма участвует в паракринных и аутокринных процессах, в росте и развитии молочных желез, но биологические эффекты на уровне центральной нервной системы остаются неизвестны.

Филогенетически ПРЛ является самым древним гормоном гипофиза. Его основной биологический эффект – стимуляция роста и развития молочных желез, поддержание лактации совместно с эстрогенами. Кроме того, ПРЛ обеспечивает функционирование жёлтого тела и продукцию прогестерона, наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию. Имеются данные об участии пролактина в выработке тестостерона, регуляции водно-солевого обмена, жирового обмена, формировании полового поведения индивидуума.

Синдром гиперпролактинемии – это сложный симптомокомплекс, возникающий на фоне стойкого избыточного содержания ПРЛ в сыворотке крови, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Чаще синдром гиперпролактинемии диагностируется у женщин в возрасте 25-40 лет, реже – у мужчин той же возрастной группы. Тем не менее данный синдром также может манифестировать в период менопаузы. В 60% случаев повышение уровня пролактина в сыворотке крови вне лактации возникает вследствие пролактин-секретирующих аденом гипофиза, на долю которых приходится около 40% среди всех образований гипофиза. Кроме того, гиперпролактинемия может развиваться вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов или других патологических состояний. К естественным причинам повышения уровня гормона относится циркадный ритм или изменения концентрации других гормонов. В норме концентрация ПРЛ увеличивается

во время быстрого сна, достигая естественного пика между 2:00 и 5:00 часами утра. Наибольшая физиологическая секреция пролактина зарегистрирована при беременности, родах и во время лактации.

Физиологические состояния, ассоциированные с гиперпролактинемией:

- половой акт;
- физическая нагрузка;
- беременность и лактация;
- сон;
- стрессовые ситуации.

Патологические состояния, ассоциированные с гиперпрролактинемией:

- заболевания, обуславливающие нарушения функции гипоталамуса: инфекции, травмы головного мозга, хирургические вмешательства, инфильтративные процессы, облучения и др.;
- патология гипофиза: пролактинома, акромегалия, макроаденома гипофиза (компрессионная), идиопатическая форма гиперпролактинемии, лимфоцитарный гипофизит или опухоли, расположенные вблизи турецкого седла, хирургические вмешательства, травмы;
- другие заболевания: первичный гипотиреоз, травмы грудной стенки, опоясывающий лишай, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, синдром поликистозных яичников, синдром ложной беременности и др.

Ятрогенные причины – применение различных фармакологических препаратов:

- эстрогены, эстроген-содержащие оральные контрацептивы;
- препараты, влияющие на секрецию и обмен дофамина (галоперидол, метоклопрамид, домперидон);
- препараты, истощающие запасы дофамина в ЦНС (резерпин, α-метилдофа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды);
- стимуляторы серотонинергической системы (амфетамины, галлюциногены);
- антигистамины;
- блокаторы кальциевых каналов.

Патологическая секреция ПРЛ сопровождается нарушениями пульсаторного выброса ЛГ и ФСГ и, следовательно, приводит к гипогонадизму и бесплодию. Со стороны репродуктивной системы у женщин отмечаются нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея, ановуляторный цикл), бесплодие, лактория, снижение либидо и фригидность. У мужчин гиперпролактинемия приводит к снижению потенции и либидо, бесплодию вследствие олигоспермии, гинекомастии, реже лактореe, уменьшению выраженности вторичных половых

признаков. Проявлениями гиперпролактинемии могут быть метаболические нарушения (ожирение, гиперинсулинемия, снижение минеральной плотности костной ткани), психоэмоциональные расстройства. В случае макропролактином гипофиза могут возникать симптомы, ассоциированные с масс-эффектом опухоли - зрительные нарушения (снижение остроты зрения вплоть до амавроза, битемпоральная гемиоанопсия и др.), интенсивные головные боли, плохо купируемые приемом анальгетиков.

Основной диагностический критерий гиперпролактинемии - определение уровня ПРЛ в сыворотке крови. Сложность интерпретации показателей обусловлена зависимостью концентрации гормона от множества факторов - стресса, курения, интенсивных физических нагрузок. В соответствии с зарубежными рекомендациями однократное выявление повышенного уровня сывороточного ПРЛ достаточно для постановки диагноза при условии, что проба получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венепункции. Тем не менее, большинство российских экспертов придерживается мнения о необходимости двукратного проведения гормонального анализа. Забор крови следует проводить в утренние часы, не менее чем через час после пробуждения и приема пищи, и не позднее 7 дня менструального цикла в случае его сохранности.

Уровень ПРЛ >5000 мЕд/л (250 мг/л) более характерен для микроаденомы гипофиза, >10000 мЕд/л (500 мг/л) – для макроаденомы. При концентрации <2000 мЕд/л (100 мг/л) речь идет, как правило, о гиперпролактинемии неопухолевой природы. У пациентов с бессимптомной гиперпролактинемией рекомендуется определение макропролактина для исключения «феномена макропролактинемии», так как это состояние не требует медикаментозной коррекции. В случае несоответствия между большими размерами опухоли гипофиза и небольшим повышением ПРЛ, рекомендуется проводить разведение сыворотки 1: 100. Это позволяет элиминировать артефакты, которые встречаются при использовании некоторых иммунорадиометрических тест-систем и дают ложно заниженные значения уровней гормона («hook-эффект»).

Кроме лабораторных методов диагностики, для визуализации опухоли используются инструментальные методы исследования – МРТ (золотой стандарт), при необходимости КТ головного мозга.

Агонисты дофамина - препараты выбора для лечения симптоматической гиперпролактинемии. Терапия агонистами дофамина направлена на снижение уровня пролактина, уменьшение размеров опухоли, восстановления функции гонад у пациентов с симптоматическими пролактин-секретирующими микро- или макроаденомами. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы каберголин (селективный агонист D2 дофаминовых рецеп-

торов), бромокриптин (эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов), хинаголид (неэрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов). По результатам сравнительных исследований между бромокриптином и каберголином, предпочтительным является последний, так как он продемонстрировал большую эффективность в отношении нормализации ПРЛ и уменьшения размеров опухоли гипофиза и отличался лучшей переносимостью.

Для пациентов, имеющих клинические проявления гиперпролактинемии, у которых с помощью стандартных доз агонистов дофамина не удается добиться нормализации уровня ПРЛ и сокращения размеров опухоли (резистентные пролактиномы), сначала рекомендуется повысить дозу препаратов до максимально переносимых прежде, чем рассматривать возможность хирургического вмешательства. Транссфеноидальное оперативное лечение может быть предложено пациентам с пролактиномами при наличии резистентности или непереносимости препаратов. В отсутствие эффективности хирургического лечения или в случае агрессивных или злокачественных пролактином рекомендуется проведение лучевой терапии.

Частота возникновения гиперпролактинемии зависит от возраста и пола, достигая пика у женщин в возрасте 25–34 лет (90 случаев на 100 000), и снижаясь у женщин в постменопаузе до уровней, сопоставимых с мужчинами. Это можно объяснить стимулирующим влиянием эстрогенов на лактотрофы аденогипофиза. Следовательно, гиперпролактинемия реже диагностируется у женщин в постменопаузе вследствие снижения уровня эстрогена и/или отсутствия классических симптомов гиперпролактинемии. Имеются данные о спонтанной нормализации ПРЛ среди женщин с гиперпролактинемией после наступления менопаузы. Убедительных доказательств об увеличении размера опухоли под действием эстрогенов в настоящее время не получено. Исследования показали, что у пациенток с микроаденомой на фоне приема КОК или эстроген-гестагенных препаратов, МГТ в течение двух лет увеличения размера опухоли не регистрировалось.

Гиперпролактинемия, обусловленная гипофизарной аденомой, достоверно чаще наблюдается у женщин в возрасте 20-40 лет и значимо реже у женщин в постменопаузе. По результатам исследования E. Delgrange и соавт. (2014), посвященного особенностям течения гигантских пролактином, треть больных (11/34) были женщинами старше 54 лет. Имеются данные о более агрессивном инвазивном росте аденом именно у женщин постменопаузального возраста. Ретроспективное исследование 14 пациентов с пролактиномой, диагностированной в период постменопаузы, выявило наличие инвазивного роста в большинстве наблюдений, при этом у 43% пациентов наблюдались значительные дефекты полей

зрения. Терапия каберголином была назначена 12 пациенткам, что сопровождалось нормализацией уровня ПРЛ в 83%. Практически все опухоли, кроме одной, за время лечения значимо уменьшились в размерах, и в двух случаях отмечалось полное исчезновение образований на МРТ. В серии 92 каберголин-резистентных пролактином, только в 6% случаев они были диагностированы у женщин старше 50 лет. Таким образом, пациенткам постменопаузального возраста с макропролактиномами и симптомами, обусловленными масс-эффектом опухоли, целесообразно назначение агонистов дофамина. Как правило, лечение микропролактином может быть прекращено после начала менопаузы. В любом случае, даже если уровень ПРЛ остается повышенным, его коррекция не повлияет на периферические физиологические инволютивные изменения. В этом случае гиперпролактинемия не служит противопоказанием для МГТ, и нет необходимости систематически продолжать дофаминергическую терапию. Однако должна быть предложена наблюдательная тактика с регулярным выполнением МР-исследования для выявления возможных признаков роста аденомы.

В период менопаузы гиперпролактинемия может проявляться различными метаболическими нарушениями, в том числе со стороны костной ткани. У женщин с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза была продемонстрирована более высокая распространенность переломов позвонков. Помимо влияния гиперпролактинемии на гонадотропную функцию, имеются доказательства прямого воздействия ПРЛ на ремоделирование кости. Исследования клеточных линий остеобластов, подвергшихся воздействию ПРЛ, выявили увеличение экспрессии рецепторного активатора лиганда kappaB ядерного фактора (RANKL) и уменьшения остеопротегерина (OPG), что указывает на индукцию остеокластической резорбции кости. Интересно, что в постменопаузе частота переломов позвонков выше в случае пролактином по сравнению с женщинами с нормальным уровнем ПРЛ. Это подтверждает тот факт, что эффекты гиперпролактинемии на костную ткань могут быть независимыми от функции половых желез. Риски низкотравматичных переломов позвонков у пациентов с пролактин-секретирующими опухолями ассоциированы с показателями МПК. Хотя при других типах вторичного остеопороза, распространенность переломов выше ожидаемой, если исходить из значений Т-показателя. Терапия гиперпролактинемии может привести к улучшению минеральная плотность кости (МПК) как у женщин, так и у мужчин. В исследовании 32 пациентов мужского пола с диагнозом пролактиномы была обнаружена более высокая частота переломов позвонков по сравнению со здоровым контролем, при этом достоверных корреляций с уровнем тестостерона получено не было. С другой стороны, переломы позвонков реже регистрировались у пациентов, получавших лечением каберголином. Таким об-

разом, лечение гиперпролактинемии может быть рассмотрено у женщин в постменопаузе при наличии переломов позвонков и/или низкой МПК по результатам рентгенденситометрии.

Гиперпролактинемия может сопровождаться увеличением веса, ожирением (прежде всего по абдоминальному типу), отклонениями в показателях липидного спектра. Увеличение веса при гиперпролактинемии, вероятно, связано с ингибированием липолиза и снижением дофаминергического тонуса. Гиперсекреция ПРЛ также может быть ассоциирована с инсулинорезистентностью, даже у женщин без избыточной массы тела или ожирения. 6-месячное лечение агонистами дофамина у женщин с гиперпролактинемией приводило не только к потере веса, но и повышению чувствительности к инсулину. Эти исследования не включали женщин постменопаузального возраста, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

МЕНОПАУЗА И НАДПОЧЕЧНИКИ

Кортикотропинрилизинг-гормоном (КРГ), вырабатываемый гипоталамусом, поступает по системе кровеносных сосудов в переднюю долю гипофиза и стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). Последний выделяется в кровь, достигает коры надпочечников и стимулирует образование в ее клетках глюкокортикоидов. У человека наиболее важным глюкокортикоидом является кортизол (гидрокортизон), который отвечает за адаптацию организма к стрессовым факторам внешней среды (от инфекционных и травмирующих агентов до эмоциональных стрессов). Кроме того, он подавляет секреторную активность гипофиза и действуя по принципу отрицательной обратной связи и замыкая, таким образом, цепь регуляции, относящуюся к секреции АКТГ. Циркадный ритм секреции АКТГ и кортизола подразумевает ее подъем между 01:00-04:00 часами, достигая пика рано утром с дальнейшим постепенным снижением интенсивности в течение дня и достижением минимума к полуночи.

Старение ассоциируется с увеличением концентрации кортизола вечером, более низкими циркадными амплитудами секреции кортизола и нарушениями их ритмичности. Увеличение в среднем на 20-50% содержания свободного кортизола в крови с возрастом влечет за собой:

- Нарушения сна и когнитивных функций;
- Снижение памяти;
- Снижение МПК и повышение риска переломов;
- Увеличение количества и перераспределение жира в организме, снижение мышечной массы.

Имеются данные, что высокий уровень кортизола в слюне ночью у женщин ассоциирован с повышением общей смертности на 6-7,5 лет. С возрастом также усиливается активность 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы, что способствует переходу активного кортизола в неактивный кортизон.

Дегидроэпиандростерон (ДГАЭ) - многофункциональный стероидный гормон с андрогенной активностью, обладающий кардиопротективными, противодиабетическими, а также иммуномодулирующими свойствами, препятствует избыточному набору массы тела. С возрастом наблюдается снижение биосинтеза ДГАЭ в коре надпочечников. Так, пик концентрации гормона фиксируется в возрасте около 20 лет с постепенным его снижением после 25 и к 80 годам концентрация ДГАЭ составляет всего 10-20% от максимального уровня в молодости. В некоторых исследованиях выявлена связь между снижением уровня ДГАЭ и развитием таких заболеваний как: сердечно-сосудистые, рак молочной железы, снижение МПК; депрессивные состояния; СД 2 типа, болезнь Альцгеймера. Таким образом, ДГАЭ часто называют «гормоном молодости».

В рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование вошли 280 человек (140 женщин, 140 мужчин) в возрасте от 60-79 лет (Etienne-Emile Baulieu et al 2000). На фоне терапии прастероном (ДГАЭ) в дозе 50 мг перорально в течение 1 года наблюдался прирост МПК в шейке бедра у женщин старше 70 лет. Также у женщин отмечалось улучшение состояния кожи и повышение либидо. Неблагоприятных эффектов от применения препарата в течение 1 года зарегистрировано не было. В другое рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование (Ada Igwebuike et al 2007) вошли 31 человек (средний возраст 64,6 ± 1,0): 1 группа (n=17) получала ДГАЭ 50 мг/сут. в комбинации с регулярными физическими нагрузками, 2 группа (n=14) получала плацебо в сочетании с регулярными физическими нагрузками. В результате исследования отмечалось улучшение работоспособности и снижение инсулинорезистентности у женщин в менопаузе, однако преимуществ комбинации физических упражнений с приемом ДГАЭ отмечено не было.

МЕНОПАУЗА И КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН

Особенности метаболизма кальция в период менопаузы

Кальций - один из важнейших микроэлементов в организме человека. Приблизительно 99% всех запасов кальция содержится в скелете, и лишь 1% распределяется между клетками мягких тканей, кровотоком и внеклеточной жид-

костью. В плазме кальций присутствует в ионизированной форме (около 50%), в связанном с белками состоянии (45%, в основном с альбуминами) и с комплексирующими анионами (фосфатом, цитратом — около 5%). Метаболически активной считается свободная (ионизированная) форма кальция, которая реализует все свои эффекты.

Потребность в кальции для поддержания нормальных процессов костного ремоделирования меняется на протяжении всей жизни женщины (таб.1). В подростковом возрасте она высока в связи с быстро растущим скелетом. Важно помнить о том, что у девочек минеральная плотность костной ткани, накопленная в возрасте от 11 до 13 лет, приблизительно равна количеству кости, потерянной в течение 30 лет после менопаузы. В возрасте 20-30 лет потребность в кальции несколько снижается, поскольку ремоделирование кости стабилизируется (баланс между костеобразованием и костной резорбцией) и достигается пиковая костная масса, и далее она остается примерно на одном уровне до наступления менопаузы (за исключением периодов беременности и лактации). В пери- и постменопаузальном периодах потребность в кальции снова возрастает, что с одной стороны ассоциировано с повышением костной резорбции, а с другой – уменьшением биодоступности микроэлемента из кишечника вследствие дефицита эстрогенов. Эффективность абсорбции кальция среди женщин старше 50-55 лет обычно на 50% ниже, чем у подростков и составляет всего 25-35% от всего количества микроэлемента, поступающего с пищей.

Кальций, поступающий в организм естественным путем, усваивается лучше по сравнению с пищевыми добавками. Но в связи с несбалансированным рационом питания, ухудшением качества продуктов, различными социальными и экономическими особенностями, большинство людей не получает и половины суточной нормы. В ряде стран Европы и США проводится обогащение кальцием наиболее часто используемых продуктов – таких как хлеб, соки, различные крупы и др. Недостаточность кальция может усугубляться у лиц с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта, прежде всего синдромом мальабсорбции, что довольно часто встречается в пожилом возрасте. Результаты крупных эпидемиологических исследований подтверждают, что ежедневное поступление кальция с пищей среди лиц старшей возрастной группы редко превышает 500 мг, что диктует необходимость назначения лекарственных препаратов кальция, и особенно женщинам с постменопаузальным остеопорозом. Адекватное поступление солей кальция в организм (около 1000 мг в сутки) способствует замедлению костных потерь среди женщин постменопаузального периода (Табл. 1). Результаты метаанализа 17 исследований с включением более чем 50000 человек показали, что изолированный прием кальция снижает риск переломов различ-

ных локализаций на 12%, включая область лучевой и бедренной костей, позвоночник.

Одним из ведущих факторов, снижающим биодоступность кальция из кишечника, является недостаточность/дефицит витамина D. Эндогенный синтез витамина D происходит под действием ультрафиолета (волны спектра В длиной 290–315 нм). Однако в силу ряда причин указанный источник витамина D имеет крайне ограниченное значение. Большинство городов России расположены в северной широте выше 35 параллели, при котором из-за острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере с ноября по конец марта в коже витамин D практически не синтезируется. Недостаточная инсоляция по причине небольшого количества солнечных дней и средняя годовая температура, низкое содержание витамина D в продуктах питания, избыточный вес и ожирение, темный цвет кожи являются дополнительными факторами риска дефицита 25(OH)D, в том числе у женщин в период менопаузы. Пожилой возраст – независимый фактор риска дефицита витамина D, при котором способность к выработке витамина D в коже снижается по меньшей мере в 3 раза. Возможность получения витамина D с пищей также крайне ограничены, Дополнительного обогащения продуктов витамином D (за исключением детского питания) на территории РФ не проводится.

Согласно действующим клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, рекомендуемая суточная норма потребления для витамина D составляет не менее 600–800 МЕ для взрослых в возрасте 18–50 лет, не менее 800–1000 МЕ для лиц старше 50 лет, не менее 800–1200 МЕ для беременных и женщин в период лактации (В1). Для поддержания оптимальных уровней витамина D крови более 30 нг/мл (75 нмоль/л) может потребоваться прием более 1500–2000 МЕ в сутки (А1), а при ожирении и нарушениях метаболизма витамина D около 6000 МЕ в сутки (В1).

Диагностика дефицита витамина D в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями, основана на определении уровня 25(OH)D сыворотки крови, и адекватным принято считать уровень 25(OH)D≥30 нг/мл; диапазон 20–29 нг/мл трактуется как недостаточность, а показатель <20 нг/мл - как дефицит витамина D. По результатам международных исследований, посвященных изучению распространенности дефицита 25(OH)D среди женщин в менопаузе, было показано, что частота выявления нецелевых показателей в этой группе может варьировать от 50 до 100%. Исследования в Российской популяции лимитированы относительно небольшими выборками, однако по данным скрининга в Архангельске, республике Башкортостан и Иркутском регионе количество лиц с выявленными недостаточностью/дефицитом витамина D составило 74%; 84%;

82% у женщин моложе 70 лет и 100% у женщин старше 70 лет соответственно.

К рекомендуемым препаратам для коррекции дефицита витамина D относятся колекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). В РФ зарегистрированы лекарственные препараты витамина D3 в виде водных и масляных растворов. Схемы насыщения в зависимости от исходного уровня витамина D подробно изложены в клинических рекомендациях.

Длительный некомпенсированный дефицит витамина D и недостаточное потребление кальция с продуктами питания ассоциирован с развитием вторичного гиперпаратиреоза и в долгосрочном периоде с заболеваниями костной и соединительной тканей. Дефицит витамина D повышает риск падений, которые в свою очередь увеличивают вероятность переломов. Каждый третий человек старше 65 лет падает хотя бы 1 раз в год, и 95% переломов бедра случаются именно в результате падений. До 10% падений у пожилых становятся причиной преждевременной смерти.

Остеопороз - это заболевание, характеризующееся снижением костной массы и, как следствие, повышенным риском низкотравматичных переломов (позвонков, бедренной, лучевой, плечевой, тазовых костей и др.). Низкотравматичные переломы возникают при падении с высоты собственного роста или при незначительной физической нагрузке. До возникновения первого перелома, как правило, пациенты не предъявляют каких-либо специфических жалоб, в этом и заключается коварность заболевания. Потеря костной массы является естественной частью старения, однако не у всех эти потери приводят к развитию остеопороза. С возрастом риски возникновения заболевания значимо увеличиваются. Остеопороз может встречаться как у мужчин, так и у женщин, тем не менее у женщин он развивается в 4 раза чаще.

Основная причина постменопаузального остеопороза (ПО) – возрастной дефицит эстрогенов. За первые 15 лет менопаузы потери костной ткани могут составлять до 75% и более. И в первую очередь на снижение уровня эстрогенов реагирует метаболически активная трабекулярная костная ткань (особенно в телах позвонков), масса которой начинает снижаться еще в перименопаузе. Женщины с низкой минеральной плотности кости (МПК) в пременопаузе и ускоренной ее потерей в менопаузе имеют самый высокий риск переломов (Рис.1). К другим факторам риска по развитию ПО относятся: наличие предшествующих низкотравматичных переломов, возраст старше 65 лет, женский пол, семейный анамнез остеопороза и переломов шейки бедра, позднее менархе (старше 16 лет), преждевременная (36-39 лет) или ранняя (40-44 года) менопауза, низкая масса тела, периоды аменореи и/или опсоменореи, бесплодие (ановуляция), системный прием глюкокортикоидов (более 3-х месяцев).

В рамках поиска механизма развития постменопаузального остеопороза широко распространена гипотеза об уменьшении абсорбции Ca2+ в кишечнике в результате последовательности событий, вызванных снижением уровня эстрогенов, что стимулирует активную резорбцию кости для поддержания нормокальциемии. Высвобождаемый из костей кальций увеличивает свою концентрацию в крови и подавляет секрецию ПТГ, в свою очередь вызывая снижение синтеза 1,25(OH)2D, и, наконец, приводя к снижению абсорбции Ca2+ в кишечнике. Эстрогеновые рецепторы (ER), а также протеины, связанные с ними и ER-D5, были обнаружены в слизистой оболочке пищеварительного тракта, что указывает на физиологическую роль эстрогена в кишечнике. Исследования продемонстрировали, что с возрастом в слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) уменьшается количество VDR. Y. Liel и соавт. (1999) продемонстрировали, что эстроген увеличивает количество VDR как в клеточной линии остеобластов, так и в слизистой ЖКТ у крыс. Эстрогенопосредованное увеличение экспрессии VDR также показано в других тканях, таких как матка, печень и клетках рака молочной железы человека.

«Золотым» стандартом среди инструментальных методов диагностики ПО является двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DEXA). DEXA позволяет оценить МПК поясничного отдела позвоночника, бедренной кости и лучевой кости (при необходимости); спрогнозировать/рассчитать риск переломов в зависимости от степени снижения МПК; определить динамику состояния костной ткани на фоне терапии или без лечения. В соответствии с критериями ВОЗ, диагностика остеопороза для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет проводится на основании снижения МПК по значению Т-критерия: +2 до -1 – норма; -1 до -2,5 – остеопения, > -2,5 - остеопороз (тяжелый остеопороз - <2,5 +патологический перелом) (B2).

Несмотря на высокую специфичность метода, он обладает недостаточной чувствительностью. Поэтому дополнительно проводится оценка абсолютных факторов риска возникновения основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра с помощью калькулятора FRAX. Согласно действующим клиническим рекомендациям следует устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение пациентам с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов независимо от показателя рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (B2). FRAX оценивает такие факторы риска, как возраст, рост, вес, пол, наличие предшествующего перелома, перелом бедра у родителей, факт курения, злоупотребление алкоголем, длительный прием глюкокортикоидов и другие причины вторичного ОП. Для повышения прогнозирования риска пере-

лома в модель FRAX вводится значение МПК шейки бедренной кости. Повысить чувствительность DEXA можно с помощью определения трабекулярного костного индекса (TBS) - неинвазивного метода оценки микроархитектоники кости, получаемого в ходе стандартной рентгенденситометрии поясничного отдела. В настоящее время данный метод используется для оценки риска переломов в дополнение к шкале в FRAX, тем не менее изучается возможность его применения для изучения эффективности проводимой антиостеопоротической терапии.

Рентгенография костей скелета выявляет поздние осложнения, когда потери костной массы достигают 30% и более, но остается незаменимой для диагностики переломов. Плотность костной ткани также может определяться методами количественной КТ, МР-визуализации и микрокомпьютерной томографии, но они не доступны для широкой клинической практики. Лабораторная диагностика включает в себя показатели кальций-фосфорного обмена (определение альбумин-скорректированного и/или ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ, витамина D); биохимические маркеры костного метаболизма - маркеры костеобразования (костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, N-концевой проколлаген 1 типа) и костной резорбции (пиридинолин и дезоксипиридинолин, С- и N-концевые телопептиды коллагена 1 типа). Определение маркеров костного ремоделирования проводится исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Достаточным считается оценивать один маркер, но в одной лаборатории (А1).

К основным целям терапии ОП относятся стабилизация процессов костного ремоделирования в виде подавления костной резорбции и стимуляции костеобразования, снижение частоты и риска переломов костей, замедление или прекращение потери костной массы, ее прирост, уменьшение болевого синдрома, повышение двигательной активности и качества жизни пациента. Для лечения ПО применяются антирезорбтивные препараты (основной механизм подавление активности костной резорбции) – бисфосфонаты, деносумаб; анаболические препараты (основной механизм стимуляция костеобразования) – терипаратид. Препарат с комбинированным эффектом стронция ранелат в настоящее время не используется ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбоэмболии. Клиническая эффективность медикаментозной терапии ПО оценивается как по снижению количества переломов, так и по суррогатным критериям - изменению МПК или маркеров костного ремоделирования. Подробно о каждом классе препаратов, их преимуществах и недостатках изложено в клинических рекомендациях по остеопорозу. Для достижения терапевтического эффекта все препараты для лечения остеопороза рекомендуется назначать в

сочетании с препаратами кальция и витамина D (A1).

Всем пациентам с низкотравматическим переломом бедра требуется хирургическое лечение у травматолога-ортопеда в течение 48 часов с последующей активизацией пациента (B1).

Образ жизни играет ключевую роль в профилактике остеопороза. Специальные физические упражнения, диета, обогащенная кальцием и витамином D, отказ от курения могут сохранить кости прочными и здоровыми в течение жизни. МГТ обеспечивает эффективную профилактику переломов, связанных с остеопорозом у женщин с повышенным риском до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы. Согласно последним рекомендациям International Menopause Society (IMS), при своевременном начале МГТ длительность ее приема не ограничена, но необходимо следовать принципу, по мере увеличения возраста требуется постепенное снижение дозы препарата. Рекомендуется ежегодная оценка соотношения польза/риск в каждом конкретном случае (B1). В крупном рандомизированном исследовании WHI (The Woman's Health Initiative) было показано, что назначение МГТ в течение 5 лет снижает риск переломов тел позвонков и переломов бедра на 34%, а внепозвоночной локализации – на 23%. С другой стороны, первоначальный анализ полученных результатов продемонстрировал повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровоснабжения, тромбоэмболии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также инвазивного РМЖ в течение 5 лет лечения стандартными дозами КЭЭ и МПА. Повторный анализ этих данных не подтвердил увеличение риска ИБС у женщин в возрасте до 60 лет, начавших лечение в первые 10 лет после менопаузы, при этом повышенные риски РМЖ, инсульта и тромбоэмболии сохранялись, но были невысокими. Мета-анализ и данные наблюдательных исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбоэмболии и ишемического инсульта при использовании трансдермальной МГТ.

Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне Ca2+ крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). Заболевание проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в патологический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. ПГПТ обусловлен формированием очага автономной гиперпродукции

ПТГ (в 85% случаев — вследствие аденомы одной ОЩЖ, в 15% случаев — аденомы/гиперплазии нескольких ОЩЖ, менее 1% случаев — карциномы или атипической аденомы ОЩЖ). В 90–95% случаев ПГПТ является спорадическим и реже наследственным (в виде изолированной эндокринопатии или в сочетании с другими клиническими симптомами).

Наиболее часто заболевание развивается в старшем возрасте, когда заболеваемость может повышаться до 2% и более. Средний возраст на момент установления диагноза в ходе различных исследований составляет 54–59 лет. Среди молодых мужчин и женщин распространенность незначительно отличается, а женщины старшего возраста после наступления менопаузы страдают ПГПТ в 2–3 раза чаще, чем мужчины. По результатам исследования, проведенного в Швеции, примерно у 3% женщин в постменопаузе имеется ПГПТ, а в Германии заболевание выявляется у 2% населения старше 55 лет.

По результатам анализа Всероссийского регистра ПГПТ средний возраст всех пациентов с ПГПТ на момент установки диагноза по России составил 55,6 ± 10 лет, а наибольшее количество случаев отмечено в возрасте 50–59 лет (31,89%) и в 60–69 лет (27,85%) — рис.2. Мужчины составили всего 9,3% (178/1914) от всех пациентов с ПГПТ в регистре, что существенно меньше, чем по данным литературы. Полученные результаты не столько соответствуют более низкой заболеваемости ПГПТ среди мужчин, сколько низкой обращаемостью за амбулаторной помощью среди мужчин в России. У женщин в 79% случаев (1373/1736) ПГПТ выявляется после наступления менопаузы (средний возраст 59 ± 8,2 года). Таким образом, основную часть всех пациентов с ПГПТ в России составляют женщины в менопаузе (71,7%; 1373/1914).

Поскольку ПГПТ наиболее часто встречается у женщин в постменопаузе, следует учитывать возможную связь развития заболевания со снижением уровня женских половых гормонов или чувствительностью рецепторов к ним. Эстрогены действуют путем связывания с рецепторами - ERα, кодируемого ESR1, или ERβ1, кодируемого ESR2. ERα и ERβ1 действуют как ДНК-связывающие транскрипционные факторы при активации лигандом. Экспрессия ER связана с онкогенезом различных тканей (предстательной железы, яичников, эндометрия, толстой кишки, легких) и прежде всего молочной железы, где потеря ERβ1 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Ранее предполагалось, что связывание эстрогена с рецепторами влияет на развитие опухоли ОЩЖ, но первоначальные результаты демонстрировали отсутствие в железах экспрессии ERα (как нормальных, так и аденомах). В последующих работах было подтверждено наличие двух изоформ ERβ (ERβ1 и ERβ2) в аденомах и прилегающей нормальной ткани ОЩЖ; в ряде случаев экспрессия ERβ1 в ядрах опухолевых клеток

была менее выражена, чем в неизмененных паратиреоцитах. In vitro селективная активация агонистом ERβ1 функционально изменяет транскрипцию онкогена в аденоме ОЩЖ по пути онкосупрессии. F. Haglund и соавт. (2015) изучили экспрессию рецепторов к эстрогену в 172 опухолях ОЩЖ (161 аденома, 5 атипичных аденом и 6 карцином) и в 10 нормальных железах. Все неизмененные железы экспрессировали ERβ1 и ERβ2, а большинство опухолей ОЩЖ экспрессировали ERβ1 (70,6%) с различной интенсивностью и практически все (96,5%) в большом количестве экспрессировали ERβ2. Интенсивность окрашивания ERβ1 при иммуногистохимическом исследовании в ядрах опухолей отрицательно коррелировала с массой образования (p = 0,011), а у пациентов, чьи опухоли ОЩЖ были классифицированы как ERβ1-негативные, помимо значимо большей массы опухоли, зафиксированы более высокие уровни Ca2+ и ПТГ в сыворотке крови (p = 0,002 и p = 0,003 соответственно). По результатам предыдущей работы (2012 г.) этими же исследователями показано, что терапия селективными агонистами ERβ1 приводит к изменению транскрипции различных генов, участвующих в онкогенезе новообразований ОЩЖ, а также CASR, VDR, CALR и ORAI2.

Не исключено, что в условиях снижения протективной роли эстрогенов у женщины в менопаузе включаются различные патогенетические механизмы, например, повышается чувствительность к дефициту или нарушению метаболизма витамина D, что создает предпосылки к более частому развитию у женщин ПГПТ, причем именно мягкой его формы.

Развитие клинической картины ПГПТ обусловлено, прежде всего, патологическим действием повышенного уровня ПТГ и кальция крови. В большинстве случаев симптомный ПГПТ сопровождается «классическими» проявлениями, к которым относят нарушения опорно-двигательного аппарата (остеопороз, фиброзно-кистозный остеит, деформации костей, переломы, нарушения походки), патологию почек (нефролитиаз/нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек), реже ЖКТ (рецидивирующие дефекты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы - панкреокалькулез). Помимо этого, выявляются изменения состояния сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), находящиеся в прямой зависимости от уровня ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек, а также нейрокогнитивные расстройства. Тем не менее, пока нет убедительных данных считать нейрокогнитивные и сердечно-сосудистые нарушения характерными клиническими проявлениями ПГПТ несмотря на то, что в ряде исследований было показано улучшение этих

симптомов после паратиреоидэктомии.

По данным литературы ПГПТ может являться дополнительным фактором риска развития ожирения, приводить к повышению риска развития инсулинорезистенстности и сахарного диабета 2 типа, проатерогенным нарушениям липидного спектра крови, к вторичной гиперурикемии.

Развитие костных нарушений при ПГПТ, являясь результатом прямого действия высокого уровня ПТГ, обусловлено ускорением костного ремоделирования с преобладанием резорбции над формированием новой костной ткани. Избыток ПТГ с течением времени приводит к уменьшению МПК путем регуляции активности остеокластов. При этом увеличивается экспрессия RANK на поверхности остеобластов, взаимодействие которого с RANKL, в свою очередь, стимулирует остеокластогенез. ПТГ также оказывает ингибирующее действие на экспрессию гена остеопротегерина (OPG), блокирующего RANKL, дополнительно влияя на образование и дифференцировку остеокластов. Изменения костной ткани закономерно приводят к патологическим переломам, что наряду со специфическим поражением суставов способствует развитию деформаций скелета различной степени тяжести, нарушению походки. Костная ткань с трабекулярным строением, преимущественно располагающаяся в костях позвоночника, при ПГПТ характеризуется различной степенью снижения МПК от незначительной остеопении до выраженного остеопороза с формированием так называемых «рыбьих позвонков» (признак компрессионного перелома). В этих случаях больные отмечают уменьшение роста за время заболевания, наличие болевого синдрома в области позвоночника, усиливающегося после физической нагрузки или при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Ранее считали, что наиболее частым поражением костной системы при гиперпаратиреозе является генерализованный фиброзно-кистозный остеит — крайне тяжелое проявление ПГПТ, которое выявлялось у половины больных. В последние годы в связи с ранней диагностикой ПГПТ эту патологию выявляют реже, а основным проявлением становится диффузное снижение МПК скелета (остеопения, остеопороз).

По нашим данным, низкотравматичные переломы наблюдались в анамнезе у 36% пациентов (130/365), из них в 63% случаев отмечены множественные переломы (82/130). Наибольший риск развития переломов на фоне ПГПТ определен для отделов с преимущественно кортикальным строением кости.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота всех переломов в популяции значимо увеличивается с возрастом. В России их ежегодная частота среди лиц старше 50 лет составляет в среднем 105,9 на 100 000 населения того же возраста. В старшей возрастной группе, по нашим данным, риск развития малотравматичных переломов на фоне ПГПТ возрастает

в 1,5 раза в сравнении с популяционными данными (18 vs. 13% среди мужчин и 41 vs. 24% среди женщин) и сохраняется почти двукратное превышение частоты низкотравматичных переломов среди женщин относительно мужчин (Табл. 2). Это обусловлено наличием дополнительных факторов риска у женщин в менопаузе.

Частота развития перелома шейки бедра на фоне ПГПТ составляет, по полученным нами данным, около 6% (21/365), что в 10–15 раз выше, чем в популяции у лиц старшего возраста (0,4%). При этом у молодых лиц с ПГПТ частота возникновения перелома проксимального отдела бедренной кости составляет 8% (6/75) с равным риском у мужчин и женщин, а в старшей возрастной группе — около 5% (15/290) и определяется только случаями среди женщин, тогда как у мужчин старше 50 лет с ПГПТ в исследуемой группе не зафиксировано переломов шейки бедра.

Удаление патологически измененной/ых ОЩЖ является единственным радикальным методом лечения ПГПТ. Динамическое наблюдение и медикаментозная терапия менее экономически выгодны даже в случае бессимптомного ПГПТ. Хирургическое лечение показано всем пациентам с классическими проявлениями заболевания. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов с бессимптомным ПГПТ после хирургического лечения.

Хирургическое лечение ПГПТ рекомендуется:

- Всем пациентам с симптомным (манифестным) ПГПТ (A1);
- Всем пациентам с симптомным (манифестным) ПГПТ (A1);
- Пациентам моложе 50 лет (A2);
- Пациентам при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории, независимо от наличия/отсутствия клинической симптоматики (B2);
- Пациентам при наличии остеопороза: низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков; при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника менее -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеновской денситометрии (A2);
- Пациентам при наличии функциональной и/или структурной патологии почек: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м2; суточная экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки; нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы).

Паратиреоидэктомия способствует приросту МПК, снижению пористости трабекулярной кости и увеличению толщины кортикального слоя как в случае симптомного (манифестного), так и бессимптомного ПГПТ. Средний прирост МПК в проксимальном отделе бедра в течение 10 лет может составить +14%. Для сравнения при 15-летнем сроке наблюдения снижение МПК в бедренной кости и дистальном отделе предплечья у пациентов без лечения составляет 10% и 35% соответственно. В ретроспективном когортном исследовании риск перелома после хирургического лечения значимо снижался как среди пациентов с верифицированным остеопорозом, так и среди лиц с нормальными показателями МПК или остеопенией.

Гипопаратиреоз

В настоящее время нет исследований, посвященных анализу особенностям течения гипопаратиреоза у женщин в менопаузе. Стоит придерживаться общим принципам ведения пациенток в менопаузу.

МЕНОПАУЗА И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – самое частое эндокринное заболевание у женщин, частота которого в молодом возрасте превышает 10%. Это заболевание характеризуется олиго- или ановуляцией, гиперандрогенией, гиперинсулинемией, дислипидемией и развитием метаболического синдрома. В зависимости от преобладания того или иного клинического проявления СПЯ выделяют клинические фенотипы синдрома. В настоящее время предложены различные диагностические критерии постановки диагноза:

- Критерии Национального института здоровья США (NIH, 1990): клинические и/или биохимические проявления гиперандрогении, олигоовуляция при исключении других заболеваний, таких как синдром Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников, гиперпролактинемия и андроген-секретирующие опухоли;
- Роттердамские критерии (2003): любые два из следующих признаков: проявления гиперандрогении, поликистозные яичники по данным УЗИ, исключение других сходных по клиническим проявлениям заболеваний;
- Критерии общества гиперандрогении и СПЯ (2009): клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, признаки овариальной дис-

функции (поликистозная морфология по данным УЗИ или олигоовуляция) при условии исключения сходных заболеваний.

С возрастом различия между фенотипами СПЯ стираются, постановка диагноза после наступления менопаузы вызывает большие трудности. В исследованиях, посвященной данной проблематике, применяются следующие критерии: нерегулярность менструального цикла в анамнезе, наличие поликистозных яичников и гиперандрогения/гирсутизм на момент наблюдения больной. В некоторых исследованиях к этим критериям добавляют увеличение окружности талии и инсулинорезистентность. В норме в женском организме образование андрогенов с возрастом снижается. Такое снижение у больных СПЯ в позднем возрасте может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако в исследовании типа «случай-контроль», в котором сравнили уровень андрогенов в постменопаузе у 20 больных СПЯ и у 20 сопоставимых по возрасту и ИМТ женщин из группы контроля, показано, что концентрация андрогенов надпочечникового и яичникового происхождений выше у больных СПЯ, то есть гиперандрогения при СПЯ персистирует и в постменопаузе. Показано также персистирование после менопаузы таких характерных для СПЯ изменений, как нарушенная толерантность к углеводам, повышенная продукция андрогенов яичников и состояния хронического воспаления. Таким образом, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СПЯ повышен по сравнению с женщинами без СПЯ даже в постменопаузе.

Сохраняется после менопаузы и свойственная для СПЯ инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, что делает этих больных более предрасположенными к развитию сахарного диабета 2. Это предположение подтверждается результатами исследования, в котором провели сравнение 104 больных в постменопаузе с клиническими проявлениями СПЯ и 286 женщин в менопаузе без СПЯ. Частота инсулинорезистентности и сахарного диабета в группе СПЯ оказалась выше.

Неудивительно, что перечисленные выше изменения оказывают существенное влияние на липидный обмен и сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска. При СПЯ в постменопаузе чаще встречается дислипидемия и артериальная гипертензия. Тем не менее, как в отношении данных о влиянии менопаузы на другие эндокринные заболевания, также и в случае с СПЯ, результаты различных исследований не всегда совпадают. Так, в одном из исследований не было показано увеличения уровня липидов или уровня глюкозы натощак при СПЯ у женщин в постменопаузе, однако при выраженных клинических проявлениях заболевания оказалось повышенной частота развития СД 2 и ишемической болезни сердца. В другом исследовании было показано, что нерегулярность менструального цикла в анамнезе сама по себе повышает риск

развития сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование Women's Ischemia Evaluation Study (WISE) было проведено с целью оценки риска сердечно-сосудистых событий у больных с клиническими проявлениями СПЯ в постменопаузе. У больных с нерегулярным менструальным циклом в пременопаузе в сочетании с гиперандрогенией (СПЯ-подобные проявления) был повышен риск сердечно-сосудистых осложнений. Увеличивалась частота таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и ангиографически подтвержденная ишемическая болезнь сердца. У больных с СПЯ 5-летняя выживаемость без развития сердечно-сосудистых осложнений составила 78,9%, в группе контроля – 88,7%.

В поперечном исследовании, включившем 713 женщин в постменопаузе (средний возраст 73,8 лет), наличие отдельных клинических проявлений СПЯ после стратификации по наличию сахарного диабета отмечалась связь между количеством признаков СПЯ при интактных яичниках и сердечно-сосудистой заболеваемостью.

В то же время в длительных проспективных исследованиях оценивался риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин репродуктивного возраста с СПЯ. В одном из таких исследований, с участием 786 пациенток, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была одинаковой в группе СПЯ и в группе сравнения. В другом аналогичном исследовании сравнивали исходы у 35 больных с СПЯ и 120 сопоставимых по возрасту женщин без СПЯ. У больных с СПЯ чаще встречалась артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия, однако частота инфарктов миокарда, инсультов, сахарного диабета смертность были одинаковыми в обеих группах при стандартизации по ИМТ.

В недавно опубликованном мета-анализе проведена оценка распространенности маркеров сердечно-сосудистого риска среди больных СПЯ. Отмечено, что СПЯ ассоциирован с повышением уровней С-реактивного белка, гомоцистеина, ингибитора активатора плазиминогена первого типа, сосудистого эндотелиального фактора роста, асимметричного диметиларгинина и липопротеинов по сравнению с контролем. Сделан вывод о том, что больные СПЯ имеют повышенный уровень сывороточных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Также повышается концентрация маркеров оксидативного стресса. Артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия с повышением уровня ЛПНП, ИР, СД 2 типа и ожирение (особенно абдоминальное) у женщин с СПЯ, встречаются чаще. Раньше других факторов риска развиваются абдоминальное ожирение и снижение уровня ЛПВП, поэтому соответствующее обследование в рамках скрининга необходимо выполнять в первую очередь.

Независимо от ИМТ, у больных СПЯ в 5 раз чаще встречается синдром об-

структивного апноэ/гипопноэ сна. По данным мета-анализа 2018 года синдром апноэ ассоциирован с ожирением и ухудшением метаболического профиля у женщин с СПЯ.

Часть из указанных выше факторов риска входят в структуру МС. В то же время наличие любого из указанных состояний само по себе повышает сердечно-сосудистые риски.

Данных об ассоциации рака молочной железы и СПЯ немного. В мета-анализе Chittenden и соавт., основанном на трех исследованиях по СПЯ, показано отсутствие зависимости между СПЯ и риском развития рака молочной железы. Поэтому обследование и наблюдение больных СПЯ для диагностики или предотвращения данного состояния не регламентированы в современных рекомендациях.

На сегодняшний момент выполнены единичные исследования, направленные на оценку взаимосвязи между СПЯ и раком яичников. Хотя считается, что меньшая частота овуляций снижает вероятность развития рака яичников, на небольшой выборке продемонстрировано 2,5-кратное повышение риска развития рака яичников у больных СПЯ по сравнению с женщинами контрольной группы. Противоположные данные получены в исследовании Pierpoint и соавт.: у больных СПЯ отмечалось снижение смертности от рака яичников по сравнению с группой женщин, не страдающих СПЯ.

Принимая во внимание указанные противоречия в данных относительно сердечно-сосудистого риска у больных с СПЯ в менопаузе, риски МГТ у таких больных не определены. Известно, что ожирение увеличивает частоту и тяжесть приливов, которые являются основным показанием к проведению МГТ. Однако исследований, которые были бы спланированы для оценки эффективности и безопасности МГТ у таких пациенток, найти не удалось. Как уже указывалось, для больных с ожирением МГТ снижает выраженность инсулинорезистентности и способствует благоприятному перераспределению абдоминальной жировой ткани, однако повышение риска рака молочных желез и венозной тромбоэмболии перевешивает позитивные метаболические сдвиги. Поэтому ожирение, частый симптом СПЯ, само по себе не является показанием для проведения МГТ. В то же время, принципы назначения МГТ в менопаузе (показания, противопоказания) при СПЯ не отличаются от общепринятых. Наличие таких факторов сердечно-сосудистого риска как ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия при СПЯ, заставляют подходить к выбору препаратов для проведения МГТ особенно тщательно.

МЕНОПАУЗА И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение и возраст наступления менопаузы

В связи с тем, что возраст наступления ПМ представляет клинический интерес (позволяет планировать беременность) и является общим маркером старения и здоровья, влияние различных факторов на наступление ПМ является объектом пристального внимания. В период менопаузального перехода часто отмечается прибавка в весе, однако причинно-следственные связи неоднозначны. Это связано с тем, что в разных исследованиях, посвященных этому вопросу, использовались разный дизайн, методы анализа, контроль вмешивающихся факторов. В некоторых исследованиях было показано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ), а также центральное распределение жира (увеличение отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ): ОТ/ОБ) ассоциировалось с более поздним наступлением ПМ. В то же время, в других исследованиях такой закономерности не обнаруживалось. В исследовании Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) зависимости между наличием ожирения и возрастом наступления естественной менопаузы выявлено не было.

Ожирение и метаболический синдром

Вазомоторные симптомы климакса – приливы жара к лицу и груди с распространением на все тело, которые сопровождаются повышенной потливостью и длятся 1-5 минут. У некоторых женщин эти симптомы сопровождаются хронической инсомнией. Многие годы считалось, что ожирение является протективным фактором в отношении развития вазомоторных симптомов, так как андрогены ароматизируются в эстрогены в жировой ткани. Однако в крупных наблюдательных исследованиях было показано, что ожирение – один из главных факторов, предрасполагающих к появлению приливов в перименопаузе, хотя в постменопаузе это влияние нивелируется. Женщины с избыточным отложением абдоминального жира, в том числе подкожно-жировой клетчатки, чаще жалуются на появление приливов в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе. Такая связь вазомоторных симптомов и ИМТ сохраняется после учета дополнительных факторов, которые могут способствовать развитию приливов. Механизм этой зависимости между количеством жира и частотой развития климактерических симптомов не ясен. Предполагается, что жировая ткань функционирует как теплоизолятор, препятствуя рассеиванию тепла. Кроме того, жировая ткань обладает эндокринной функцией, продукция и модифи-

кация гормонов может влиять на появление вазомоторных симптомов.

К другим распространенным проявлениям климактерического периода относят атрофию вульвы и влагалища с сопутствующими этому процессу симптомами: сухость во влагалище, зуд, диспареуния и раздражение во влагалище – все симптомы, которые четко коррелируют с дефицитом эстрогенов. Данные, полученные в наблюдательном исследовании Women's Health Initiative (WHI), свидетельствуют о том, что ожирение – важный фактор, способствующий появлению разнообразных генитоуринарных расстройств. Женщины, страдающие ожирением, вдвое чаще жалуются на интенсивные выделения из влагалища и в четыре раза чаще на зуд/раздражение во влагалище по сравнению с женщинами, имеющими низкую или нормальную массу тела.

Ожирение и половые гормоны в период менопаузального перехода

В исследованиях SWAN и Penn Ovarian Aging Study (POAS) у женщин с ожирением в период менопаузального перехода отмечались более низкие концентрации эстрадиола и ФСГ, а в исследовании POAS – также более низкие значения лютеинизирующего гормона и ингибина В. Более внимательный анализ гормональных изменений в перименопаузальном периоде показали, что тренд изменения концентраций эстрадиола и ФСГ не зависит от наличия ожирения, но при ожирении существенно меняются средние концентрации этих гормонов. В исследовании SWAN уровень эстрадиола у больных ожирением женщин при сравнении с женщинами без ожирения оказался ниже в пременопаузе, но выше в постменопаузе. По данным УЗИ количество антральных фолликулов в яичниках в позднем репродуктивном периоде (39-42 года) не зависело от наличия ожирения. Таким образом, более низкий уровень эстрадиола в пременопаузе при ожирении нельзя объяснить сниженным овариальным резервом по сравнению с пациентками без ожирения. В исследовании POAS у женщин в позднем репродуктивном возрасте уровень АМГ оказался ниже у больных ожирением. Предполагается, что причиной изменений гормонального профиля у больных ожирением в перименопаузе является дисфункция фолликулов и нарушение деятельности отделов центральной нервной системы, обеспечивающей обратную связь в регуляции уровня половых гормонов. Меньшая амплитуда колебаний уровня половых гормонов в период менопаузального перехода у больных ожирением отчасти может быть связана с тем, что со временем меняется основной источник циркулирующего эстрадиола: в пременопаузе эстрадиол продуцируют по большей части яичники, в постменопаузе эстрадиол образуется в первую

очередь за счет ароматизации андрогенов в жировой ткани. Таким образом, при ожирении формируется «жировой резерв» эстрогенов, чего не наблюдается у здоровых женщин. Сглаженные вследствие этого колебания уровня половых гормонов отчасти могут оказывать протективное действие в отношении некоторых свойственных для менопаузы изменений.

Влияние менопаузы на ожирение

Прибавка веса в период менопаузального перехода свойственна как здоровым женщинам, так и страдающим ожирением. Эти изменения, по одним данным, зависят от возраста наступления ПМ, по другим – не зависят. Характерно, что для мужчин того же возраста тоже характерна прибавка в весе, что говорит о том, что этот процесс является естественным следствием старения у представителей обоих полов, а не отражает свойственные менопаузе изменения. В проспективном исследовании с наблюдением за пациентками в течение 4 лет было показано, что в постменопаузе значимо снижается расход энергии по сравнению с пременопаузальным периодом. Это связывают с уменьшением физической активности, снижением тощаковой массы тела, а также с исчезновением лютеиновой фазы цикла, во время которой в пременопаузальные годы расход энергии увеличивается. Именно сидячий образ жизни, а не менопауза сама по себе приводила к повышению веса вплоть до ожирения в переходном периоде по данным исследования, проведенного в Бразилии с участием 292 женщин. В проспективных наблюдательных исследованиях, таких как SWAN, была показана четкая связь хронологического старения с прибавкой в весе и увеличением окружности талии на пятом и шестом десятках жизни, в то время как статус наступления/ненаступления менопаузы не влиял на эти изменения в течение 3-летнего периода наблюдения. По данным того же исследования, жировая масса тела значительно нарастает в пременопаузе, затем скорость прироста существенно уменьшается.

Визуализация с помощью компьютерной томографии также подтверждает увеличение содержания висцеральной абдоминальной и подкожной жировой ткани с возрастом, причем накопление подкожно-жировой клетчатки зависит только от возраста, в то время как накопление висцерального жира происходило только у женщин, у которых в течение 4-летнего периода наблюдения наступала менопауза. Эти изменения сопровождались снижением циркулирующего эстрадиола и повышением содержания ФСГ, что, по мнению авторов исследования, связано с влиянием эстрогенов на активность липопротеинлипазы и процессы липолиза. В другом исследовании также было показано увеличение окружности талии и отношения ОТ/ОБ в связи с наступлением менопаузы даже после

учета таких показателей, как ИМТ и других влияющих на ОТ факторов. При оценке жировой ткани с помощью МРТ в менопаузе отмечалось накопление как подкожного, так и висцерального жира, что, однако, не сказывалось напрямую на ИМТ и ОТ. Такое перераспределение жира с гиноидного на андроидный тип является одним из ключевых факторов, обусловливающих повышение риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета в постменопаузе. Как правило, указанные изменения сопровождаются атерогенными изменениями липидограммы в виде увеличения концентрации общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Менопаузальная гормональная терапия при ожирении

Менопаузальная гормональная терапия уменьшает выраженность центрального ожирения и повышает чувствительность тканей к инсулину, что подтверждается данными большинства контролируемых рандомизированных клинических исследований. Тем не менее, само по себе ожирение не может рассматриваться в качестве единственного показания к проведению МГТ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С). Подходы к лечению ожирения во время менопаузы принципиально не отличаются от общепринятых: ограничение калорийности рациона, увеличение длительности и интенсивности физических нагрузок, фармакотерапия (в том числе назначение метформина с целью снижения выраженности инсулинорезистентности) или бариатрическая хирургия. Наиболее эффективным и безопасным вмешательством является модификация образа жизни в период менопаузального перехода. Задача врача - активно пропагандировать здоровый образ жизни, объясняя больным особенности возрастной перестройки организма, которая требует изменения привычного подхода к диете и физической активности.

МЕНОПАУЗА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет 2 типа (СД 2), как и многие другие расстройства обмена веществ, обычно развивается во второй половине жизни, поэтому не удивительно, что его манифестация у женщин часто совпадает с периодом менопаузального перехода. Этот период в жизни женщины характеризуется быстрыми изменениями физиологических процессов, что проявляется в снижении продукции половых гормонов, структурной перестройке организма, в частности, в перераспре-

делении жировой ткани, в изменении метаболического профиля. В связи с этим высказана гипотеза, механистически объясняющая связь между манифестацией диабета и менопаузой. Далее мы рассмотрим связь между менопаузальным переходом и риском развития СД с обсуждением возможностей лекарственной профилактики заболевания у женщин в менопаузе.

Эндокринная физиология менопаузального перехода

Менопауза клинически определяется как отсутствие менструаций в течение, как минимум, 12 месяцев, однако период менопаузального перехода на самом деле начинается за 5-6 лет до менопаузы и характеризуется определенными изменениями менструального цикла и колебаниями уровней половых гормонов. Длительное время мониторируя содержание половых гормонов в комбинации с изучением постепенных изменений менструального цикла, можно объективно разделить менопаузу на стадии. Однако в реальной клинической практике нет ни такой возможности, ни, что главное, такой необходимости. Упрощенная современная схема стадирования репродуктивной способности женщины в течение жизни (International Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW+10), 2011 год) выглядит следующим образом: репродуктивный возраст разделен на ранний период, период пика и поздний репродуктивный период, за которым следует ранняя пременопауза, сменяемая поздней пременопаузой, которая заканчивается последней менструацией; спустя год, то есть только постфактум, можно констатировать наступление менопаузы, которая является началом постменопаузы, в свою очередь, также разделяемой на раннюю и позднюю фазы.

Пременопауза – предшествующий перименопаузе период с регулярным менструальным циклом. Установление менопаузы затруднено у женщин, принимающих препараты половых гормонов, а также после гистерэктомии и/или двухсторонней овариэктомии – в последних двух случаях говорят о хирургической менопаузе. Вариабельность продукции половых гормонов тесно связана с уменьшением количества фолликулов в яичниках, а также уменьшением обратной связи регуляции гормональной деятельности вследствие возрастных изменений гипоталамо-гипофизарной оси. На рисунке 1 представлены колебания ФСГ и эстрадиола в перименопаузе. Данные получены в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях.

Как следует из рисунка, уровень эстрадиола (Е2) - гормона, с которым традиционно связывают половые различия в риске развития многих заболеваний, стабилен вплоть до 2 лет, предшествующих последней менструации (ПМ). В этот период его уровень резко снижается и продолжает быстро падать еще 2 года по-

сле ПМ. Тенденция к повышению ФСГ отмечается уже в течение 10 лет до ПМ, скорость прироста увеличивается за два года до последней менструации и продолжает расти еще в течение двух лет с последующей стабилизацией. В связи с тем, что повышение уровня ФСГ предшествует изменениям эстрадиола, ФСГ нашел более широкое применение в качестве биомаркера эндокринных изменений в менопаузальном переходе.

Антимюллеров гормон (АМГ) – гликопротеин, продуцируемый преантральными и функциональными фолликулами. Уровень АМГ снижается с возрастом и представляется наиболее аккуратным маркером овариального резерва, особенно в позднем репродуктивном периоде до нарушения регулярности менструального цикла. Поначалу определение уровня АМГ использовали для стратификации риска при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Однако в последние годы этот маркер активно используется для диагностики контроля за лечением эндокринопатий, таких как синдром поликистозных яичников (СПЯ) и для прогнозирования возраста наступления последней менструации.

Менопауза и риск развития сахарного диабета

Является ли менопаузальный переход независимым фактором риска развития сахарного диабета, или повышение частоты этого заболевания в среднем возрасте является естественным проявлением чисто возрастных независимых от пола изменений – вопрос дискутабельный. В поперечных эпидемиологических исследованиях, посвященных изучению соотношения «менопауза – распространенность СД», получены противоречивые данные. В проведенном в Японии исследовании с участием более 10000 женщин, было показано, что наступление естественной менопаузы сопровождается повышением риска развития сахарного диабета на 40%, а хирургической – на 59% по сравнению с женщинами в пременопаузе. Аналогичные результаты получены в исследовании Di Donato et al.: риск сахарного диабета в менопаузе повышался на 38%, причем различия охранялись после стандартизации больных по возрасту. В других одномоментных эпидемиологических исследованиях не выявлено наличие зависимости между наступлением менопаузы и такими показателями, как уровень глюкозы и инсулина натощак, скорость секреции инсулина, а также риском развития сахарного диабета. В нескольких крупных наблюдательных проспективных исследованиях продолжительностью от 3 до 8 лет также не было выявлено связи между наступлением менопаузы и риском сахарного диабета.

Зависимость между возрастом наступления менопаузы и риском развития

сахарного диабета также явилась предметом изучения в нескольких исследованиях, и снова результаты оказались противоречивы. Как в поперечных, так и в проспективных наблюдательных исследованиях, было показано, что более молодой возраст наступления менопаузы ассоциирован с повышенным риском развития СД 2. В исследовании Study of Women's Health Across the Nation СД встречался чаще среди женщин с преждевременной менопаузой («выключение» яичников и прекращение менструаций до 40 лет), однако такая зависимость исчезла после анализа связи с учетом дополнительных влияющих на риск развития СД факторов. В то же время, в исследовании InterACT (исследование на подгруппе больных, включенных в крупное исследование EPIC), преждевременное наступление менопаузы приводило к увеличению риска развития СД на 32% по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступала в 50-54 года. При анализе всей популяции участниц, вошедших в исследование EPIC, крупнейшее наблюдательное исследование, посвященное оценке риска развития сахарного диабета в зависимости от возраста (более 8000 женщин из Франции, Италии, Испании, Великобритании, Нидерландов, Греции, Германии, Швеции, Дании и Норвегии), не было выявлено связи между возрастом наступления естественной менопаузы и риском развития СД. Аналогичные результаты получены в когортных исследованиях, проведенных в Латинской Америке, Италии, Китае, Мексике и Японии. Таким образом, по всей видимости, сильной зависимости между возрастом наступления менопаузы и риском развития СД нет, повышение риска как минимум отчасти связано с влиянием других факторов. В таблице 1 приведены потенциальные прямые эффекты изменений при менопаузе, а также влияние дополнительных факторов на риск развития сахарного диабета.

При естественном наступлении менопаузы уровень эстрадиола снижается постепенно. В отличие от этого, после двухсторонней овариэктомии (хирургическая менопауза) происходит резкое снижение уровня эстрадиола. С учетом этих различий нецелесообразно объединять данные, полученные от женщин с хирургической менопаузой и с естественной менопаузой при оценке риска развития СД. В связи с этим проведено несколько проспективных эпидемиологических исследований, посвященных изучению риска развития СД у женщин с хирургической менопаузой. В исследовании NHANES I гистерэктомия и двусторонняя овариэктомия приводили к повышению риска развития СД на 57% по сравнению с женщинами после наступления естественной менопаузы. Эти результаты объясняются экспериментальными данными, полученными в опытах на животных: у мышей эстрогены оказывают протективный эффект в отношении развития абдоминального ожирения и инсулинорезистентности. Интересны данные о том, что раннее наступление менархе (в возрасте до 13 или до 12

лет по критериям в разных исследованиях) также связано с повышением риска развития инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к углеводам. Раннее менархе и преждевременная менопауза оказывают противоположное влияние на общую продолжительность репродуктивного периода женщины, но при этом в обоих случаях отмечается повышение риска нарушений углеводного обмена. Следовательно, риск развития сахарного диабета не связан с общей продолжительностью репродуктивного периода.

Патогенетические механизмы, связывающие менопаузу с риском развития сахарного диабета

По всей видимости, повышение риска развития сахарного диабета с наступлением менопаузы связано с изменением состава тела (количественного соотношения различных тканей) и нарушением продукции половых стероидов. Увеличение веса с возрастом связано в первую очередь с процессом старения как таковым и в меньшей степени зависит от продолжительности репродуктивного периода, в то же время как состав тела и распределение жировой ткани связано с обоими параметрами. Как показано в исследовании Study of Women's Health Across the Nation, уровень ФСГ прямо коррелирует с изменением жировой массы и окружности талии в период менопаузального перехода. У женщин с ожирением уровень эстрадиола в пременопаузе ниже, а в постменопаузе выше, чем у женщин без ожирения, что может быть связано с подавлением продукции эстрадиола в яичниках под действием факторов, продуцируемых жировой тканью в пременопаузе, а в постменопаузе основным источником эстрогенов становится сама жировая ткань. Изменение в характере распределения жировой ткани и повышение продукции провоспалительных цитокинов во время менопаузального перехода приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину. В то же время, протективный эффект более медленного снижения уровня эстрадиола во время пременопаузы при ожирении может уравновешивать негативные последствия ожирения для углеводного обмена.

Характерной чертой менопаузального перехода является «андрогенизация» гормонального профиля: в постменопаузе снижается продукция эстрогенов яичниками, повышается уровень тестостерона, снижается концентрация глобулина, связывающего половые гормоны. Комбинация двух последних событий сопровождается повышением концентрации свободного циркулирующего тестостерона, что предрасполагает к андрогенизации. Уровень тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ассоциирован с инсулинорезистентностью и СД. Уровень свободного тестостерона прямо коррелиру-

ет с уровнем глюкозы натощак, концентрацией инсулина, а также с развитием инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе, а уровень ГСПГ обратно связан с нарушением толерантности к глюкозе и частотой развития СД. Подтверждение этим данным получены в многочисленных исследованиях (Rancho Bernardo Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, The Women's Health Study, Study of Women's Health Across the Nation).

Известно, что эстрогены действуют как сенситизаторы инсулина и оказывают протективный эффект на бета-клетки поджелудочной железы. Несмотря на это, данные о связи между уровнем эстрогенов и риском развития СД неоднозначны. У женщин в постменопаузе в исследованиях The Women's Health Study и Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis высокий уровень эстрогенов был связан с повышением риска развития СД, в то время как в исследованиях Rancho Bernardo Study и Diabetes Prevention Program такой ассоциации выявлено не было.

СД 1 типа (СД 1) – заболевание аутоиммунной природы, которому могут сопутствовать другие эндокринные аутоиммунные нарушения, наиболее часто – аутоиммунный тиреоидит. Преждевременная недостаточность яичников также может быть связана с аутоиммунными процессами, в связи с этим была проверена гипотеза, согласно которой СД 1 является фактором риска наступления ранней менопаузы. В нескольких исследованиях действительно было показано, что у больных СД 1 женщин менопауза наступает раньше, чем у женщин без диабета: средний возраст наступления менопаузы у больных СД 1 в исследовании Familial Autoimmune and Diabetes Study составил 41,6 лет, в то время как у их здоровых сестер – 49,9 лет и у здоровых женщин группы контроля – 48 лет; таким образом в среднем репродуктивный период - у больных СД 1 женщин сокращается на 6 лет. В то же время, необходимо учитывать, что естественной менопаузы за время наблюдения в данном исследовании достигли лишь 10% включенных в исследование, в связи с этим обобщаемость полученных результатов сомнительна. В исследовании EPIC было показано, что манифестация диабета до 20 лет ассоциирована с более ранним наступлением менопаузы. Хотя в этом исследовании не проводилось разграничение на СД 1 или СД 2, с учетом манифестации заболевания в столь молодом возрасте следует думать о преобладании больных СД 1. Противоположные данные получены в нескольких исследованиях по оценке возраста наступления менопаузы у больных СД 1. В исследование Ovarian Ageing in Type 1 Diabetes Mellitus (OVADIA) Study вошли 5000 женщин, возраст наступления менопаузы не отличался среди больных СД 1 и женщин без нарушений углеводного обмена (49,8 лет).

Менопаузальная гормональная терапия и риск развития сахарного диабета

Назначение МГТ женщинам после наступления менопаузы оправдано тем, что падение уровня половых гормонов повышает риск развития сахарного диабета, а эстрогены оказывают протективный эффект. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) и Women's Health Initiative (WHI) Hormone Trial) показано снижение риска развития СД 2 у женщин, получавших МГТ. В исследовании HERS пациенткам назначали 0,0625 мг эстрогенного компонента и 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата в сутки, такое лечение на протяжении 3 лет приводило к снижению риска развития СД 2 на 35%. В исследовании WHI при той же схеме терапии частота развития СД 2 через 5,6 лет снижалась на 21%. В мета-анализе, включившем результаты 18 рандомизированных контролируемых исследований и исследований с перекрестным дизайном, было показано, что МГТ в постменопаузе снижает риск развития сахарного диабета на 30%, а также способствует снижению уровня глюкозы натощак и уровня инсулина у женщин, независимо от наличия у них СД. Эти данные подтвердились в недавно проведенном мета-анализе результатов исследований, опубликованных с 1997 по 2011 гг.: использование комбинированной МГТ снижает риск развития СД примерно на 40%, а также способствует уменьшению уровня глюкозы натощак и концентрации гликированного гемоглобина. В то же время, необходимо помнить, что, несмотря на снижение уровня глюкозы натощак, прием эстрогенов приводит к повышению постпрандиальной глюкозы. В исследовании Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Study у женщин, рандомизированных на получение эстрогенов, снижался уровень глюкозы и инсулина натощак, однако концентрация глюкозы и инсулина после нагрузки глюкозой была выше, чем в группе контроля. Эти данные свидетельствуют о том, что эстрогены оказывают разное влияние на чувствительность к инсулину печени и периферических тканей, клиническая значимость таких отклонений после углеводной нагрузки остаются под вопросом. Несмотря на такие разнонаправленные изменения углеводного обмена натощак и после приема пищи, у большинства вошедших в исследование женщин снижение риска развития сахарного диабета констатировалось только на основании снижения уровня глюкозы натощак. Таким образом, оценка углеводного обмена только по уровню «тощаковой» глюкозы может приводить к недооценке влияния тех или иных факторов на риск развития сахарного диабета, особенно у женщин старшей возрастной группы, для которых характерно именно постпрандиальное повышение гликемии. Учитывая тот факт, что МГТ с примене-

нием эстрогенов приводит к повышению риска развития рака молочной железы (РМЖ) и тромбоэмболических осложнений, а также неоднозначность влияния менопаузального перехода на углеводный обмен, в настоящее время проведение МГТ исключительно с целью профилактики СД в постменопаузе не рекомендуется (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С). Сахарный диабет сам по себе – заболевание гетерогенное, для части больных характерно повышение уровня гликемии натощак, для другой части – постпрандиальное повышение. Необходимо установить, одинаково ли влияние эстрогенов на эти подтипы заболевания. Кроме того, под вопросом остается наиболее эффективная и безопасная доза эстрогена, оптимальный путь введения, влияние на исходы у больных с коморбидной патологией (сахарный диабет в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными опухолями, когнитивными нарушениями и т.д.). Ответы на эти вопросы предстоит найти в проводимых в настоящее время и в будущих клинических исследованиях. В настоящее время популярная теория оптимального временного окна: показано, например, что назначение МГТ только в определенный период менопаузального перехода положительно влияет, например, на сердечно-сосудистые конечные точки. Недавно опубликованы результаты исследования, в котором проводилась кратковременная МГТ эстрадиолом через трансдермальную систему и было показано что инсулин-опосредованный обмен глюкозы улучшался только у женщин в ранней постменопаузе (до 6 лет). Среди женщин в поздней постменопаузе (более 10 лет) скорость утилизации глюкозы под действием эстрадиола уменьшалась. Эти данные лишний раз заставляют задуматься о соотношении возможных пользы и вреда от назначения МГТ у женщин в менопаузе.

Менопаузальная гормональная терапия у больных с сахарным диабетом

Несмотря на то, что влияние на углеводный обмен в перименопаузе неоднозначно, и такое лечение не показано для профилактики развития СД, не подвергается сомнению возможность назначения МГТ (разумеется, с учетом других показаний и противопоказаний) женщинам, страдающим СД, с целью купирования симптомов климактерического синдрома (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Сам факт наличия у пациентки СД 2 не является противопоказанием к назначению и использованию МГТ, а современные методы лечения СД позволяют максимально отдалить сроки появления и прогрессирования осложнений диабета, тем самым делая использование половых гормонов у женщин старшей возрастной группы еще более перспективным. Однако реаль-

но препараты данной группы назначаются женщинам с диабетом необоснованно мало. Такое осторожное отношение к назначению МГТ пациенткам с диабетом связано с тем, что особое место среди осложнений постменопаузы и СД, как двух коморбидных состояний, занимают сердечно-сосудистые заболевания (СЗЗ). Это связано с тем, что на фоне хронической декомпенсации углеводного обмена и дефицита эстрогенов в постменопаузе имеет место тенденция к повышению артериального давления (АД), нарастает атерогенность сыворотки крови, активизируются факторы свертывающей системы крови, снижается физическая активность, имеет место тенденция к прибавке веса. Все эти факторы увеличивают риск развития тяжелых осложнений, таких как мозговой инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбозы.

В исследовании Т. Ю. Беркетовой и соавторов было показано, что применение низкодозированной МГТ в течение 6 месяцев не только улучшает общее самочувствие, настроение и такие показатели сексуальной функции больных СД 2 женщин, как возбудимость, способность к достижению оргазма и уровень любрикации, но также положительно влияет на либидо, уровень значимости и удовлетворенности качеством сексуальной жизни.

При выборе препаратов для МГТ у женщин с СД и интактной маткой в качестве гестагенового компонента предпочтительно использовать микронизированный прогестерон, ретропрогестерон – дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон – гестаген четвертого поколения. При назначении МГТ необходимо учитывать следующее:

- Наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой гестагена;
- Выбранная доза эстрогена должна учитывать все факторы, необходимые для сохранения здоровья женщины;
- Для женщин с ожирением и/или нарушениями углеводного обмена предпочтение отдается нейтральным гестагенам;
- Для женщин с АГ необходимо рассматривать возможность назначения препарата, содержащего гестаген, обладающего антиминералкортикоидной активностью (дроспиренон);
- Назначение парентерального режима МГТ с целью снижения риска возникновения венозных тромбозов. Длительность лечения и дозы эстрогенового и прогестагенового компонентов должны подбираться индивидуально. Пациенткам с ИМТ более 40 кг/м2 МГТ не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной. Больным СД с сочетанной гинекологической патологией (миома матки, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) МГТ назначают с учетом тех же

рекомендаций, что и здоровым женщинам того же возраста. МГТ не является профилактикой и лечением СД!

Список используемой литературы

1. Беркетова Т. Ю., Романцова Т. И., Погорелова А. С. и соавт. Влияние препарата «Анжелик» на качество сексуальной жизни женщин с СД 2 типа в постменопаузе. Ожирение и метаболизм. 2008. № 3. С. 31-36.
2. Григорян О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2013. № 3 (60). С 103-108.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Еремкина А.К., Егшатян Л.В., Мамедова Е.О., Крупинова Ю.А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016. № 6 (62). С 40-77.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. Москва-Тверь, Триада, 2004, 304 с.
5. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 19-26.
6. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Маганева И.С., Мирная С.С., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А., Тевосян Л.Х., Крюкова И.В., Лукьянов С.В., Маркина Н.В., Бондарь И.А., Подпругина Н.Г., Шабельникова О.Ю., Игнатьева И.А., Древаль А.В., Анциферов М.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. Проблемы эндокринологии. 2019. № 5 (65). С 300-310.
7. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатии 2018. № 3 (21). С 15-20.
8. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 4. С. 60-84.
9. Ada Igwebuike, a Brian A. Irving,a Maureen L. Bigelow, Kevin R. Short, Joseph P. McConnell, and K. Sreekumaran Nair Lack of Dehydroepiandrosterone Effect on a Combined Endurance and Resistance Exercise Program in Postmenopausal Women J Clin Endocrinol Metab. 2008 Feb; 93(2): 534–538.
10. Bilezikian, J.P., et al., Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop, in J Clin Endocrinol Metab. 2014:3561-9.

11. Bilezikian, J.P., et al., Primary Hyperparathyroidism. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16033
12. Brand J. S., Onland-Moret N. C., Eijkemans M. J. et al. Diabetes and Onset of Natural Menopause: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Hum Reprod. 2015;30(6): 1491– 8.
13. Brand J. S., van der Schouw Y. T., Onland-Moret N. C. et al. Age at Menopause, Reproductive Life Span, and Type 2 Diabetes Risk: Results from the EPIC-InterAct study. Diabetes Care. 2013;36(4):1012–9.
14. Bruea T., Delemerb B. The Members of the French Society of Endocrinology (SFE) Work Group on the Consensus on Hyperprolactinemia. Diagnosis and Management of Hyperprolactinemia: Expert Consensus – French Society of Endocrinology. Ann d'Endocrinologie 2007; 68: 58-64.
15. Buschur E, Sarma AV, Pietropaolo M, Dunn RL, Braffett BH, Cleary PA, Cowie C, Larkin ME, Wessells H, Nathan DM, Kim C; DCCT/EDIC Research Group. Self-Reported Autoimmune Disease by Sex in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. Diabetes Care. 2014 Feb;37(2):e28-9. doi: 10.2337/dc13-1890.
16. Cignarella A., Kratz M., Bolego C., Emerging Role of Estrogen in Control of Cardiometabolic Disease. Trends Pharmacol Sci. 2010;31(4):183–9.
17. D. Seriwatanachai, K. Thongchote, N. Charoenphandhu et al., Prolactin Directly Enhances Bone Turnover by Raising Osteoblastexpressed Receptor Activator of Nuclear Factor KappaB Ligand/Osteoprotegerin Ratio. Bone 42(3), 535–546 (2008)
18. D. Seriwatanachai, N. Krishnamra, J.P. van Leeuwen, Evidence for Direct Effects of Prolactin on Human Osteoblasts: Inhibition of Cell Growth and Mineralization. J. Cell. Biochem. 107(4), 677–685 (2009)
19. Davis S. R., Castelo-Branco C., Chedraui P. et al. Understanding Weight Gain at Menopause. Climacteric. 2012;15(5):419–29.
20. Day F. R., Elks C. E., Murray A. et al. Puberty Timing Associated with Diabetes, Cardiovascular Disease and also Diverse Health Outcomes in Men and Women: the UK Biobank Study. Sci Rep. 2015;18(5):11208.
21. de Vet A., Laven J. S., de Jong F. H. et al. Antimüllerian Hormone Serum Levels: a Putative Marker for Ovarian Aging. Fertil Steril. 2002;77(2):357– 62.
22. De Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. J. Climacteric. 2016; 19(4): 313–315
23. del Ghianda S., Tonacchera M., Vitti P. Thyroid and Menopause. Climacteric. 2014;Jun;17(3):225-34.
24. Di Donato P., Giulini N. A., Bacchi Modena A. et al. Risk Factors for Type 2 Diabetes in Women Attending Menopause Clinics in Italy: a

CrossSectional Study. Climacteric. 2005;8(3):287–93.
25. Disease by Sex in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes Care. 2014;37(2):E28–29.
26. Doroszewska K., Milewicz T., Mrozińska S. Blood Pressure in Postmenopausal Women with a History of Polycystic Ovary Syndrome. Prz Menopauzalny. 2019;18(2):94-98.
27. E. Delgrange, G. Raverot, M. Bex et al., Giant Prolactinomas in Women. Eur. J. Endocrinol. 170(1), 31–38 (2014)
28. Etienne-Emile Baulieu et all. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA Sulfate, and Aging: Contribution of the DHEAge Study to a Sociobiomedical Issue. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Apr 11; 97(8): 4279–4284;
29. França A.P., Marucci M.F.N., Silva M.L., Roediger M.A. Factors Associated with General Obesity and the Percentage of Body Fat of Women during the Menopause in the City of São Paulo, Brazil. Cien Saude Colet. 2018;23(11):3577-3586.
30. G. Mazziotti, T. Mancini, M. Mormando et al., High Prevalence of Radiological Vertebral Fractures in Women with Prolactinsecreting Pituitary Adenomas. Pituitary 14(4), 299–306 (2011)
31. G. Mazziotti, T. Porcelli, M. Mormando et al., Vertebral Fractures in Males with Prolactinoma. Endocrine. 39(3), 288–293 (2011)
32. Gambacciani M., Rosano G., Cappagli B. et al. Clinical and Metabolic Effects of Drospirenone – Estradiol in Menopausal Women: a Prospective Study. Climacteric. 2011 Feb;14(1):18-24. doi: 10.3109/13697137.2010.520099.
33. Genazzani A. R., Schmelter T., Schaefers M. et al. One-Year Randomized Study of the Endometrial Safety and Bleeding Pattern of 0.25 mg Drospirenone/0.5 mg 17β-Estradiol in Postmenopausal Women. Climacteric. 2013 Aug;16(4):490-8.
34. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1159– 68.
35. He L., Tang X., Li N. et al. Menopause with Cardiovascular Disease and its Risk Factors among Rural Chinese Women in Beijing: a PopulationBased Study. Maturitas. 2012;72(2):132–8.
36. Heianza Y., Arase Y., Kodama S. et al. Effect of Postmenopausal Status and Age at Menopause on Type 2 Diabetes and Prediabetes in Japanese Individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17). Diabetes Care. 2013;36(12):4007–14.
37. Helvaci N., Yildiz B.O. Cardiovascular Health and Menopause in Aging Women with Polycystic Ovary Syndrome. Expert Rev Endocrinol Metab. 2020;15(1):29-39.
38. Hodis H. N., Mack W. J. Hormone Replacement Therapy and the Association with Coronary Heart Disease and Overall Mortality: Clinical Application of the

Timing Hypothesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:68–75.
39. Holick MF, Binkley NC, Bischoff -Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96(7):1911–1930.
40. I.Shimon, M.D. Bronstein, J. Shapiro, G. Tsvetov, C. Benbassat, A. Barkan, Women with Prolactinomas Presented at the Postmenopausal Period. Endocrine. (2014). doi:10.1007/s12020-014- 0259-1
41. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010. www.iom.edu/vitamin.
42. Jayanthi R., Srinivasan A.R., Niranjan G. Thyroid Status in Premenopausal and Postmenopausal Women - a Biochemical Study on Insulin Resistance in Non Obese, Overweight and Obese Type 2 Diabetics. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(6):859-862.
43. Karvonen-Gutierrez C. A., Park S. K., Kim C. Diabetes and Menopause. Curr Diab Rep. 2016;16(4):20.
44. Khan, A., et al., Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in a Double-Dlind Randomized, Placebo-Controlled Study in Patients with Primary Hyperparathyroidism with Contraindications to Surgery. Eur J Endocrinol, 2015. 172(5):527-35
45. Kim C. Does Menopause Increase Diabetes Risk? Strategies for Diabetes Prevention in Midlife Women. Womens Health. 2012;8(2): 155–67.
46. Kim C., Edelstein S. L., Crandall J. P. et al. Menopause and Risk of Diabetes in the Diabetes Prevention Program. Menopause. 2011;18(8):857–68.
47. Kim C., Halter J. B. Endogenous Sex Hormones, Metabolic Syndrome, and Diabetes in Men and Women. Curr Cardiol Rep. 2014;16(4): 467.
48. Klibanski, S.L. Greenspan, Increase in Bone Mass after Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. N. Engl. J. Med. 315(9), 542–546 (1986)
49. Ko S.H., Kim H.S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. Nutrients. 2020;12(1):202.
50. Kudesia R., Neal-Perry G. S. Menopausal Implications of Polycystic Ovarian Syndrome. Semin Reprod Med. 2014 May;32(3):222-9.
51. L. Vroonen, M.L. Jaffrain-Rea, P. Petrossians et al., Prolactinomas Resistant to Standard Doses of Cabergoline: a Multicenter Study of 92 Patients. Eur. J. Endocrinol. 167(5), 651–662 (2012)
52. Lauritsen M., Bentzen J., Pinborg A. et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in a Normal Population According to the Rotterdam Criteria Versus Revised Criteria Iincluding Anti-Mullerian Hormone. Hum Reprod. 2014;29(4):791–801.
53. Ledger W. L. Clinical Utility of Measurement of Anti-Mullerian Hormone in Reproductive Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5144– 54.

54. Lee J. S., Hayashi K., Mishra G. et al. Independent Association Between Age at Natural Menopause and Hypercholesterolemia, Hypertension, and Diabetes Mellitus: Japan Nurses' Health Study. J Atheroscler Thromb. 2013;20(2):161–9.
55. Lejskova M., Pit'ha J., Adamkova S. et al. Bilateral Oophorectomy may have an Unfavorable Effect on Glucose Metabolism Compared with Natural Menopause. Physiol Res. 2014;63 Suppl 3:S395–402
56. Lin F., Pan Y., Zhang Y., Zhou Q. The Effect of Metformin on Vertebral Marrow Fat in Postmenopausal Women with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Menopause. 2020;27(3):326-332.
57. Lin S. Q., Sun L. Z., Lin J. F. et al. Estradiol 1 mg and Drospirenone 2 mg as Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Chinese Women. Climacteric. 2011 Aug;14(4):472-81.
58. Lobo R. A., Davis S. R., De Villiers T. J. et al. Prevention of Diseases after Menopause. Climacteric. 2014;17(5):540-56.
59. Lopez-Lopez R., Huerta R., Malacara J. M. Age at Menopause in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. Menopause. 1999;6(2): 174–8.
60. Luborsky J. L., Meyer P., Sowers M. F. et al. Prematuremenopause in a Multi-Ethnic Population Study of the Menopause Transition. Hum Reprod. 2003;18(1):199–206.
61. M. Doknic, S. Pekic, M. Zarkovic et al., Dopaminergic Tone and Obesity: an Insight from Prolactinomas Treated with Bromocriptine. Eur. J. Endocrinol. 147(1), 77–84 (2002)
62. M. Kars, P.C. Souverein, R.M. Herings et al., Estimated Age- and Sex-Specific Incidence and Prevalence of Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 94(8), 2729–2734 (2009)
63. Malacara J. M., Huerta R., Rivera B. et al. Menopause in Normal Anduncomplicated NIDDM Women: Physical and Emotional Symptoms and Hormone Profile. Maturitas. 1997;28(1):35–45.
64. Markopoulos M. C., Rizos D., Valsamakis G. et al. Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovary Syndrome Persists after Menopause . J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : 623 – 31
65. Mather K. M., Kim C., Christophi C. A. et al. Steroid Sex Hormones, Sex Hormone Binding Blobulin and Diabetes Incidence in the Diabetes Prevention Program. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(10):3778–86.
66. Mellitus and Menopause: a Multinational Study. Climacteric. 2013;16:663–72.
67. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman et al., Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96(2), 273–288 (2011)
68. Mendoza-Zubieta, V., et al., High Prevalence of Metabolic Syndrome in a Mestizo Group of Adult Patients with

Primary Hyperparathyroidism (PHPT). BMC Endocrine Disorders. 2015. 15(1): p. 16

69. Monterrosa-Castro A., Blumel J. E., Portela-Buelvas K. et al. Type II Diabetes Mellitus and Menopause: a Multinational study. Climacteric. 2013 Dec;16(6):663-72. doi: 10.3109/13697137.2013.798272.
70. Moyer V. A., U.S. Preventative Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: U.S. Preventative Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2013;158(1):47–54.
71. Mumusoglu S., Yildiz B.O. Metabolic Syndrome during Menopause. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(6):595-603.
72. Muscelli E., Kozakova M., Flyvbjerg A. et al. The Effect of Menopause on Carotid Artery Remodeling, Insulin Sensitivity, and Plasma Adiponectin in Healthy Women. Am J Hypertens. 2009;4:364–70.
73. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States. JAMA. 2003;290(14):1884–90.
74. Noroozzadeh M., Behboudi-Gandevani S., Mosaffa N. et al. High Prevalence of Benign Mammary Tumors in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome during Postmenopausal Period. Gynecol Endocrinol. 2019;35(8):679-684. Gynecol Endocrinol. 2019;35(8):679-684.
75. Ortega-Olvera C., Ulloa-Aguirre A., Ángeles-Llerenas A. et al. Thyroid Hormones and Breast Cancer Association according to Menopausal Status and Body Mass Index. Breast Cancer Res. 2018;20(1):94.
76. Paschou S.A., Papanas N. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy: An Update. Diabetes Ther. 2019;10(6):2313-2320.
77. Pereira R. I., Casey B. A., Swibas T. A. et al. Timing of Estradiol Treatment after Menopause may Determine Benefit or Harm to Insulin Action. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec;100(12):4456-62. doi: 10.1210/jc.2015-3084.
78. Preston R. A., White W. B., Pitt B. et al. Effects of Drospirenone/17-β Estradiol on Blood Pressure and Potassium Balance in Hypertensive Postmenopausal Women. Am J Hypertens. 2005 Jun;18(6):797-804.
79. Procopio, M., et al., Cardiovascular Risk and Metabolic Syndrome in Primary Hyperparathyroidism and their Correlation to Different Clinical Forms. Endocrine. 2014. 47(2): 581-9.
80. Puurunen J., Piltonen T., Morin-Papunen L. et al . Unfavorable Hormonal, Metabolic, and Infl Ammatory Alterations Persist After Menopause in Women with PCOS . J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : 1827 – 34.
81. Qiu C., Chen H., Wen J. et al. Associations between Age at Menarche and Menopause with Cardiovascular Disease, Diabetes, and Osteoporosis in Chinese Women. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4): 1612–21.
82. Randolph Jr J. F., Zheng H., Sowers M. R. et al. Change in Folliclestimulating Hormone and Estradiol across the Menopausal Transition: Effect of Age

at the Final Menstrual Period. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):746– 54.
83. Riant E., Waget A., Cogo H. et al. Estrogens Protect Against HighFat Diet-Induced Insulin Resistance and Glucose Intolerance in Mice. Endocrinology. 2009;150(5):2109–17.
84. Roberts H., Hickey M. Managing the Menopause: An Update. Maturitas. 2016 Apr;86:53-8.
85. Rosen M. P., Johnstone E., McCulloch C. E. et al. A Characterization of the Relationship of Ovarian Reserve Markers with Age. Fertil Steril. 2012;97(1):238–43.
86. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principle Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA. 2002;288(3): 321–333.
87. S. Karunakaran, R.C. Page, J.A. Wass, The Effect of the Menopause on Prolactin Levels in Patients with Hyperprolactinaemia. Clin. Endocrinol. 54(3), 295–300 (2001)
88. Salpeter S. R., Walsh J. M., Ormiston T. M. et al. Meta-Analysis: Effect of Hormone-Replacement Therapy on Components of the Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. Diabetes Obes Metab. 2006;8(5):538–54.
89. Shah D., Bansal S. Polycystic Ovaries - Beyond Menopause. Climacteric. 2014 Apr;17(2):109-15.
90. Society of Obstetricians and Gynaecologist Canada. Managing Menopause. J Obstet Gynaecol Can 2014;36 (9 e Suppl A):S1–S80.
91. Soriguer F., Morcillo S., Hernando V. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Other Cardiovascular Risk Factors are No More Common during Menopause: Longitudinal Study. Menopause. 2009;16(4):817–21.
92. Sowers M. R., Eyvazzadeh A. D., McConnell D. et al. Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3478– 83.
93. Sowers M. R., Zheng H., McConnell D. et al. Estradiol Rates of Change in Relation to the Final Menstrual Period in a Population-Based Cohort of Women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3847–52.
94. Sowers M. R., Zheng H., McConnell D. et al. Follicle Stimulating Hormone and its Rate of Change in Defining Menopause Transition Stages. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3958–64.
95. T. Mancini, F.F. Casanueva, A. Giustina, Hyperprolactinemia and Prolactinomas. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 37(1), 67–99 (2008)
96. Tang B.M., Eslick C.D., Nowson C. et al. Use of Calcium or Calcium in Combination with Vitamin D Supplementation to Prevent Fractures and Bone Loss in People aged 50 years and Older; a Meta-Analysis. Lancet. 2007; 370: 657–666.
97. Tang Y., Xia H., Kang L. et al. Effects of Intermittent Parathyroid

Hormone 1-34 Administration on Circulating Mesenchymal Stem Cells in Postmenopausal Osteoporotic Women. Med Sci Monit. 2019; 25:259-268.

98. Thomas, A. and A. Kautzky-Willer, Diabetes in Hyperparathyroidism, in Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders. Karger Publishers. 2014;92-100
99. Toulis K. A., Goulis D. G., Mintziori G. et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Disease Risk Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome . Hum Reprod Update 2011; 17: 741–60
100. Tuzcu A, M. Bahceci, M. Dursun, C. Turgut, S. Bahceci, Insulin Sensitivity and Hyperprolactinemia. J. Endocrinol. Invest. 26(4), 341–346 (2003)
101. V. Dos Santos Nunes, R. El Dib, C.L. Boguszewski, C.R. Nogueira, Cabergoline versus Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemia: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analysis. Pituitary 14(3), 259–265 (2011)
102. Vryonidou A., Paschou S. A., Muscogiuri G. et al. Mechanisms in Endocrinology: Metabolic Syndrome Through the Female Life Cycle. Eur J Endocrinol. 2015;173(5):R153–163.
103. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. Dermatoendocrinol. 2014;5(1):51-108.
104. Warming L., Ravn P., Nielsen T. et al. Safety and Efficacy of Drospirenone used in a Continuous Combination with 17β-Estradiol for Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. Climacteric. 2004 Mar;7(1):103-11.
105. 1White W. B., Pitt B., Preston R. A. et al. Antihypertensive Effects of Drospirenone with 17β-Estradiol, a Novel Hormone Treatment in Postmenopausal Women with Stage 1 Hypertension. Circulation. 2005 Sep 27;112(13):1979-84.
106. Xu Y., Lin J., Wang S. et al. Combined Estrogen Replacement Therapy on Metabolic Control in Postmenopausal Women with Diabetes Mellitus. Kaohsiung J Med Soc. 2014;30(7):350–61.
107. Y. Greenman, K. Tordjman, N. Stern, Increased Body Weight Associated with Prolactin Secreting Pituitary Adenomas: Weight Loss with Normalization of Prolactin Levels. Clin. Endocrinol. 48(5), 547–553 (1998)
108. Yarde F., van der Schouw Y. T., de Valk H. W. et al. Age at Menopause in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: the OVADIA Study. Hum Reprod. 2015;30(2):441–6.
109. Zhang X., Tu W., Manson J.E. et al. Racial/Ethnic Differences in 25-Hydroxy Vitamin D and Parathyroid Hormone Levels and Cardiovascular Disease Risk Among Postmenopausal Women. J Am Heart Assoc. 2019;8(4): e011021.
110. Zhu L., Martinez M. N., Emfinger C. H. et al. Estrogen Signaling Prevents Diet-Induced Hepatic Insulin Resistance in Male Mice with Obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014;306(10):E1188–97.

Таблица 1. Потребность в кальции на протяжении жизни женщины.

Возрастная группа	Норма (мг/сут)
Дети до 3 лет	700
Дети от 4 до 10 лет	1000
Дети от 10 до 13 лет	1300
Подростки от 13 до16 лет	1300
Лица старше 16 лет и до 50	1000
Женщины в менопаузе или старше 50 лет	1000-1500
Беременные и кормящие грудью женщины	1500-2000

Рисунок 1. Проявления ПО в зависимости от возраста.



Рисунок 2. Распределение пациентов с ПГПТ по полу и возрастным группам по данным регистра.



Таблитца 2. Сопоставление частот патологических переломов наиболее распространенных локализаций в зависимости от возраста и пола пациентов с ПГПТ.

	Мужчины		Женщины		Всего	
Отдел	< 50 лет	> 50 лет	N м/ц	м/п	М	Ж
n (%)	3 (20%)	4 (18%)	13 (22%)	110 (41%)	37	328
Позвонков	0% (0/3)	25% (1/4)	29% (4/13)	35%(39/110)	14%	33%
Коллиса	33% (1/3)	0% (0/4)	57% (7/13)	55%(61/110)	14%	55%
Шейка бедренной кости	33% (1/3)	0% (0/4)	38% (5/13)	14%(15/110)	14%	16%
Другое	33% (1/3)	75%(3/4)	57% (7/13)	41%(45/110)	26%	24%

$p < 0,05$ при $\chi^2 = 3,84$; $p < 0,01$ при $\chi^2 = 6,63$.

Для заметок

Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян

Менопауза и эндокринопатии

**(под редакцией президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,
академика РАН, д.м.н., профессора - Дедова И.И.,
директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,
член корр. РАН, д.м.н., профессора - Мокрышевой Н.Г.)**

**Научно-практическое руководство
(Издание второе, дополненное)**

**Отпечатано в издательстве ООО АМП Групп
г. Москва, Кулаков пер., 6, стр. 2
т. (495) 795 23 70
по заказу ООО МААГЭ
Формат обрезной 149х210, бумага офсетная, печать ч/б
Тираж: экз.**

ISBN 978-5-9907975-9-8.