Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
Минздрава Российской Федерации

Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян

МЕНОПАУЗА ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ
(доказательная база)

Научно-практическое руководство
(под редакцией академика РАН Мельниченко Г.А.,
академика РАН Дедова И.И.)

Москва
2017

УДК 618.173-06:616.43
ББК 57.125.9
А65

Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян

ISBN 978-5-9907975-2-9

Авторы:

Андреева Елена Николаевна* – д.м.н., профессор,
директор Института репродуктивной медицины,
зав. отделением эндокринной гинекологии
ФГБУ Эндокринологического научного центра МЗ РФ.

Григорян Ольга Рафаэльевна** – д.м.н.,
главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии
ФГБУ Эндокринологического научного центра МЗ РФ.

Брошюра предназначена для специалистов акушеров-гинекологов, эндокринологов и врачей общей практики. Краткий обзор проявлений менопаузы и принципов лечения. Примеры лечебных манипуляций у женщин в переходном возрасте.

Научно-практическое руководство выполнено в рамках государственного задания «Сигнальные молекулы адипоцитов: геномные и постгеномные механизмы реализации физиологической и патологической функции жировой ткани при эндокринопатиях».

* Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН Адамян Л.В.)

** ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); кафедра эндокринологии и диабетологии, педиатрический факультет (зав. кафедрой - академик РАН - Шестакова М.В)

Методические рекомендации опубликованы при поддержке Международной Ассоциации акушеров-гинекологов и эндокринологов

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.

В основу научно-практического руководства положены принципы доказательной медицины, каждой рекомендации присвоен определенный класс и уровень доказательности по общепринятым шкалам. 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.

Издательство: ООО «АМП Групп»
129626, г. Москва, Кулаков пер., д. 9А, стр. 3
Телефон: (495) 795 23 70
E-mail: eliseev@amp-g.ru
Формат издания: 148x210 мм, 40 полос
Бумага мелованная, печать офсетная
Тираж: 1000 экз.
По заказу: по заказу МААГЭ (Международной Ассоциации акушеров-гинекологов и эндокринологов)

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 4
МЕНОПАУЗА И ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 6
МЕНОПАУЗА И ОЖИРЕНИЕ 8
Ожирение и возраст наступления менопаузы....8
Ожирение и метаболический синдром 9
Ожирение и половые гормоны
в период менопаузального перехода 10
Влияние менопаузы на ожирение 11
МГТ при ожирении 12
МЕНОПАУЗА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 12
Эндокринная физиология менопаузального перехода 13
Менопауза и риск развития сахарного диабета 14
Патогенетические механизмы, связывающие менопаузу
с риском развития сахарного диабета 17
Менопаузальная гормональной терапия и риск развития сахарного
диабета 19
Менопаузальная гормональная терапия у больных
с сахарным диабетом 20
МЕНОПАУЗА И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ 24
ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ЭСТРАДИОЛА
С ДРОСПИРЕНОНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ
РАССТРОЙСТВ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ 26
АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ 30
Шкалы по определению классов рекомендаций
и уровней доказательности 32
Список литературы 33

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АМГ – антимюллеров гормон
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
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
ОБ – объем бедер
ОТ – объем талии
ПМ – последняя менструация
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
FDA – Food and Drug Administration (управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов)

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. Указанные изменения характерны как для мужчин, так и для женщин. 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 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, ощуще-

ние 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 распространенность 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 переменопаузальном 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. Основа лечения гипотиреоза – за-

местительная 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. Изофлавониды 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 IIa, уровень доказательности C).

МЕНОПАУЗА И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение и возраст наступления менопаузы

В связи с тем, что возраст наступления ПМ представляет клинический интерес (позволяет планировать беременность) и является об-

щим 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 исследования 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 не было, однако ожирение являлось фактором риска наступления хирургической менопаузы.

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 модификация 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 исследова-

нии 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 страдающих ожирением женщин 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, не страдающими ожирением, оказался ниже в пременопаузе, но выше в постменопаузе. По данным УЗИ количество антральных фолликулов в яичниках в позднем репродуктивном периоде (40-52 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).

МГТ 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 типа), 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 перераспределении 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 после 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.

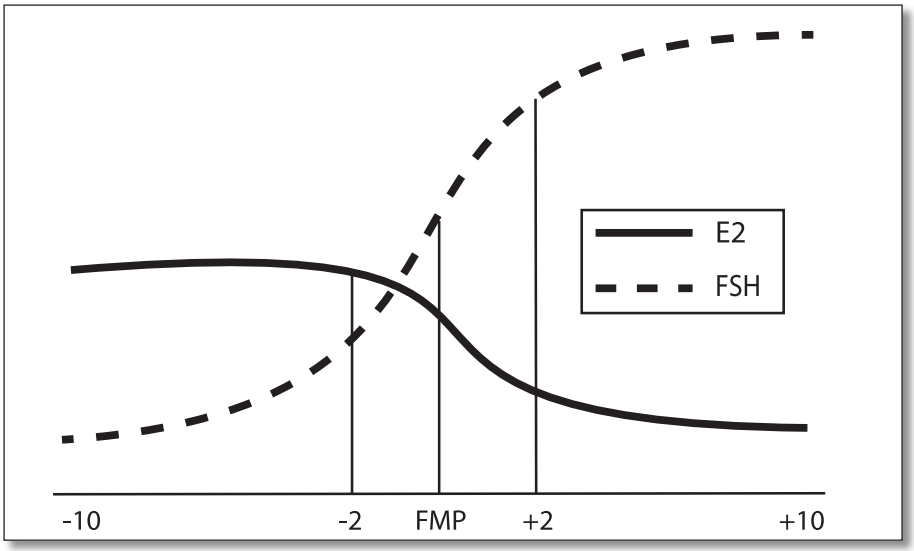


Рисунок 1. Динамика уровней эстрадиола (E2) и ФСГ (FSH) в перименопаузе. FMP – последняя менструация; -10 и -2 – за 10 и за два года до ПМ соответственно; +2 и +10 – через 2 и через 10 лет после последней менструации.

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 уча-

стием более 10000 женщин, было показано, что наступление естественной менопаузы сопровождается повышением риска развития сахарного диабета на 40%, а хирургическая – 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 типа. 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 женщинам, 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.

Таблица 1. Прямое влияние менопаузы и влияние дополнительных факторов на риск развития СД

Свойственные для менопаузы изменения	Повышение уровня тестостерона
	Снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны
	Снижение концентрации эстрадиола
	Повышение массы жировой ткани
	Центральное распределение жировой ткани
	Снижение мышечной массы (саркопения)
	Воспалительные изменения
	Гормональная терапия
Дополнительные (вмешивающиеся) факторы	Возраст
	Курение
	Употребление алкоголя
	Физическая активность
	Уровень образования
	Количество родов в анамнезе

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 отно-

шении 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 страдающих ожирением женщин 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 последствия 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 коррелирует 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 – 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 типа является фактором риска наступления ранней менопаузы. В нескольких исследования действительно было показано, что у больных СД 1 типа женщин менопауза наступает раньше, чем у женщин без диабета: средний возраст наступления менопаузы у больных СД 1 типа 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 типа 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 типа или СД 2 типа, с учетом манифестации заболевания в столь молодом возрасте следует думать о преобладании больных СД 1 типа. Противоположные данные получены в нескольких исследованиях по оценке возраста наступления менопаузы у больных СД 1 типа. В исследование Ovarian Ageing in Type 1 Diabetes Mellitus (OVADIA) Study вошли 5000 женщин, возраст наступления менопаузы не отличался среди больных СД 1 типа и здоровых женщин (49,8 лет).

Менопаузальная гормональной терапия и риск развития сахарного диабета

Назначение менопаузальной гормональной терапии (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 типа 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 типа на 35%. В исследовании WHI при той же схеме терапии частота развития СД 2 типа 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 применением 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 инсулинопосредованный 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 типа 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 реально препараты данной группы назначаются женщинам с диабетом необоснованно мало. Такое осторожное отноше-

ние 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 (ССЗ). 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. Препараты комбинированной эстроген-гестагенной МГТ, назначаемые для купирования климактерических проявлений, могут дестабилизировать АД, и тем самым ухудшить прогноз в этой возрастной группе женщин с СД 2 типа. Вышеуказанные причины объясняют, почему для пациенток с диабетом такое большое значение имеет именно выбор препарата. В связи с этим большой интерес представляет низкодозированный препарат для терапии климактерических расстройств в период постменопаузы Анжелик® (Байер Фарма АГ, Германия). Препарат содержит 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона. Показано, что такая низкая доза эстрадиола в постменопаузе вполне достаточна и обеспечивает все необходимые эффекты: купирует вазомоторные симптомы, благоприятно виляет на липидный профиль, препятствует потере костной массы и при этом хорошо переносится, в отличие от высокодозированных препаратов. По данным клинических исследований, важнейшим преимуществом препарата Анжелик® является хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов, что связано не только с низкой дозой эстрогена, но также и с уникальными свойствами прогестагенного компонента – дроспиренона. Этот препарат метаболически нейтрален, не влияет на толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, не противодействует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови. Дроспиренон препятствует задержке натрия и воды, вызываемой эстрогеном, уменьшает частоту мастодинии, отеков и увеличения массы тела. Благодаря наличию антиандрогенного и антиальдостеронового эффекта, дроспиренон также оказывает протективное действие на сердечно-сосудистую систему.
В нескольких исследованиях было показано, что Анжелик® не только эффективен для купирования основных симптомов климактерического синдрома, но также хорошо переносится больными СД 2 типа, благоприятно влияет на углеводный обмен.

В исследовании Т. Ю. Беркетовой и соавторов было показано, что применение Анжелик® в течение 6 месяцев не только улучшает общее самочувствие, настроение и такие показатели сексуальной функции больных СД 2 типа женщин, как возбудимость, способность к достижению оргазма и уровень лубрикации, но также положительно влияет на

либидо, уровень значимости и удовлетворенности качеством сексуальной жизни. Высокая распространенность жалоб на снижение либидо у больных СД 2 типа женщин в период постменопаузы, зарегистрированная в этом исследовании, а также доказанная эффективность и хорошая переносимость препарата Анжелик®, делают его препаратом выбора для купирования сексуальных расстройств у этой категории больных.

В исследовании А. А. Репиной и соавторов оценивалось состояния углеводного обмена и состояния гемостаза на фоне приема препарата Анжелик® в сравнении с приемом КЭЭ (0,625 мг) или КЭЭ + МПА (соответственно 0,625 мг и 10 мг). Группы пациенток, вошедших в исследование, не имели значимых различий по возрасту и сопутствующим заболеваниям. Несмотря на нормальное содержание глюкозы крови (как исходное, так и в процессе МГТ), у части пациенток наблюдалось состояние инсулинорезистентности, о чем свидетельствовало повышенное содержание инсулина и особенно С-пептида. В процессе лечения препаратом Анжелик® отмечено более чем двукратное снижение концентрации инсулина и С-пептида в сыворотке крови. МГТ препаратами конъюгированных эквинных эстрогенов и конъюгированных эквинных эстрогенов в сочетании с циклическим добавлением медроксипрогестерона ацетата способствовала обратному эффекту, то есть двукратному повышению концентрации инсулина и С-пептида. Влияния разных программ менопаузальной гормональной терапии на внутрисосудистую активацию тромбоцитов и концентрацию Д-димера не отмечено.

Аналогичные данные, полученные в исследовании Л. В. Аккер и соавторов, целью которого явилось определить влияние дроспиренона, входящего в состав низкодозированного препарата Анжелик®, на метаболизм углеводов и состояние гемостаза у пациенток с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе. В исследовании приняли участие 50 пациенток с климактерическим синдромом, находящихся в естественной менопаузе длительностью более 2-х лет, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Женщинам, не имеющим противопоказаний (n = 30), назначался низкодозированый препарат Анжелик®. Оценивались показатели углеводного обмена по уровню глюкозы натощак, С-пептида, инсулина; инсулинорезистентность рассчитывалась по индексу Homo, показатели гемостаза по уровню тромбоцитов, коагулограммы, Д-димеру исходно, через 3 и 6 месяцев лечения. В процессе лечения препаратом Анжелик® было отмечено достоверное снижение уровня глюкозы и инсулинорезистентности к 6 месяцу приема, отсутствие влияния на состояние системы гемостаза. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Анжелик® для менопаузальной гормональной терапии у пациенток в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом 2 типа, как эффективный, безопасный и обладающий рядом дополнительных положительных свойств.

Если женщина не принимает эстрогенов или переходит на

Анжелик® с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® с комбинированного препарата для циклического МГТ режима, должны начинать прием после окончания кровотечения отмены. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием. Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку Анжелик® (непрерывная МГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 ч, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

При выборе препаратов для МГТ у женщин с СД 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);
- для контроля приемлемости и вариабельности абсорбции, связывания половых стероидов необходимо регулярно оценивать уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Приведенные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с ожирением и/или с гипертриглицеридемией. 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.

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 дисфункции (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 СПКЯ 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 андрогения 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 типа. 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 типа 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 сердечено-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 ги-

пертензия 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.

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 инсулинорезистентноти и способствует благоприятному перераспределению абдоминальной жировой ткани, однако повышение риска рака молочных желез и венозного тромбоэмболизма 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.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ЭСТРАДИОЛА С ДРОСПИРЕНОНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

Важно отметить, что влияние МГТ на углеводный и липидный обмен зависит не только от дозы и химической формулы эстрогена, а также от способа его введения, но и от наличия или отсутствия в режиме МГТ прогестагенового компонента. В настоящее время женщинам с интактной маткой для МГТ в пери- и постменопаузе является обязательным назначение гестагена в течение 10–14 дней с целью предотвращения развития гиперпластического процесса эндометрия. Оптимальный режим МГТ для женщин в постменопаузе – непрерывное назначение геста-

генов, что приводит к атрофии эндометрия и к отсутствию нежелательных кровотечений отмены. При этом, для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема гестагенов, чем их суточная доза. Низкие дозы и циклический прием гестагенов позволяют уменьшить их негативное влияние на показатели липидного спектра крови. Новое, 4-е поколение гестагенов, представлено дроспиреноном – особым гестагеном, обладающим прогестероновым, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом, положительно влияющим на липидный спектр крови, снижающим артериальное давление и не влияющим на углеводный обмен.

В клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность комбинации эстрадиола с дроспиреноном для купирования симптомов климактерического синдрома. Кроме того, доказана эффективность указанной комбинации в отношении профилактики развития менопаузального остеопороза у больных с высоким риском переломов. В исследовании Warming et al. была проведена оценка эффективности комбинации эстрадиола 1 мг с дроспиреноном в дозе 1, 2 или 3 мг в сравнении с плацебо качестве средства для профилактики менопаузального остеопороза. Проанализированы результаты наблюдения за 180 здоровыми женщинами в возрасте от 45 до 60 лет, которые завершили 2-летний период исследования. Минеральная плотность поясничных позвонков, бедренной кости и костей тела возросла на 7, 4 и 3% соответственно во всех группах, получавших МГТ по сравнению с плацебо ($p<0,001$). В группах активной терапии отмечалось снижение уровня маркеров резорбции кости (сывороточного остеокальцина на 52%, щелочной фосфатазы на 36%, С-концевых телопептидов коллагена I типа (CrossLaps) на 67% и в моче – на 75% по сравнению с исходным уровнем). Помимо этого, отмечалось снижение уровня общего холестерина и ЛПНП на 8% и 13% соответственно, в то время как уровни липопротеидов высокой плотности и триглицеридов не изменялись. Существенных различий в эффективности в зависимости от дозы дроспиренона не отмечалось. Утолщение эндометрия на 1,2 мм отмечалось только в группе лечения дроспиреноном в дозе 1 мг ($p<0,01$ по сравнению с плацебо). Таким образом, комбинация эстрадиола с дроспиреноном оказывает положительный эффект на минеральную плотность кости и на липидный профиль в постменопаузе. Хотя отмечалось небольшое утолщение эндометрия, ни в одном случае не зарегистрировано развитие гиперплазии или рака эндометрия, что свидетельствует о безопасности проводимого лечения. Эстрогены независимо от добавления прогестагенного компонента, оказывает прямое воздействие на остеоциты, остеокласты и остеобласты, приводя к подавлению резорбции костей и стимуляции формирования кости. В исследовании Women's Health Initiative терапия эстрогенами значительно уменьшала частоту новых переломов позвонков, бедра и пере-

ломов другой локализации. Риск развития серьезных побочных эффектов (рак молочной железы, коронарные и цереброваскулярные события, тромбозы) не позволяет рассматривать МГТ в качестве терапии первой линии для профилактики и лечения менопаузального остеопороза. В то же время, при назначении МГТ, следует учитывать, что и низкие дозы и эстрогенов и ультранизкие дозы эстрадиола, которые обычно применяются для лечения климактерического синдрома, оказывают положительное воздействие и на минеральную плотность кости. Кроме того, показано, что комбинация эстрадиола с дроспиреноном способствует уменьшению артериального давления у женщин в постменопаузе, страдающих артериальной гипертензией и улучшает качество жизни.

В соответствии с последними рекомендациями по лечению климактерических расстройств, больным в менопаузе, которым показано применение МГТ, следует назначать наименьшие эффективные дозы. Научные данные свидетельствуют о том, что такие дозы не обеспечивают достаточный клинический эффект в отношении купирования субъективно тяжело переносимых симптомов, но также способствует повышению минеральной плотности кости и не повышают сердечно-сосудистого риска (правда последнее утверждение касается только здоровых женщин в менопаузе).

В настоящее время в мире доступна комбинация эстрадиола и дроспиреноном (Анжелик®, Байер Фарма АГ, Германия) в следующих дозировках (эстрадиол, мг/дроспиренон, мг): 1/0,5; 1/1 , 1/2 и последняя зарегистрированная к настоящему времени форма 0,5/0,25 (Анжелик® Микро, препарат зарегистрирован в РФ в январе 2015 года). Наименьшая эффективная доза компонентов в указанной комбинации была установлена в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 735 пациенток в возрасте старше 40 лет, у которых отмечалось 7-8 эпизодов умеренной тяжести/тяжелых эпизодов прилива жара в день или 50-60 таких эпизодов в неделю. Больных разделили на 4 группы: прием эстрадиола/дроспиренона в дозе 0,5/0,25 мг, 0,5/0,5 мг в сутки либо эстрадиола 0,3 мг либо плацебо. На фоне лечения оценивали динамику частоты и тяжести приливов к 4 и 12 неделям. Эффективность всех вариантов активного лечения превосходила плацебо в отношении первичной конечной точки ($p<0,0001$ для комбинированных препаратов и $p<0,01$ для монотерапии эстрадиолом) и к 4 и к 12 неделям, при этом комбинированные препараты в обоих вариантах дозирования превосходили по эффективности монотерапию эстрадиолом при хорошей переносимости лечения.

С целью оценки эффективности и переносимости низкодозированного комбинированного препарата для МГТ в менопаузе эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг было проведено длительное (продолжительностью 1 год) сравнительное исследование. В этом исследовании приня-

ли участие 662 пациентки в постменопаузе в возрасте от 40 до 65 лет, которым было показано назначение МГТ. В качестве препарата сравнения использовалась комбинация эстрадиол 1 мг/норэтистерона ацетат 0,5 мг. После 13 циклов такой терапии ни у одной пациентки в группе низкодозированной комбинации эстрадиол/дроспиренон не было зафиксировано развития гиперплазии эндометрия или ухудшения гистологической картины эндометрия, аналогично не было таких изменений и у пациенток группы сравнения. Аменорея чаще достигалась в основной группе в течение первых трех месяцев лечения (69% в группе эстрадиол/дроспиреон против 56% в группе эстрадиол/норэтистерон), в дальнейшем это различие нивелировалось (по 80% к месяцам 10-12). Эффективность в отношении купирования основных менопаузальных симптомов была сопоставимой в обеих группах, хотя частота связанных с лечением нежелательных явлений и нежелательных явлений, которые явились причиной отмены лечения оказалась ниже в группе эстрадиол/дроспиренон (18,4% против 25,6% и 8,4% против 15,1% соответственно). За время лечения не было связанных с лечением тромбоэмболических событий или сердечно-сосудистых осложнений в группе эстрадиол/дроспиренон, в то время как в группе эстрадиол/норэтистерон такие осложнения отмечались у двух пациенток. В целом, связанные с лечением нежелательные явления, зарегистрированы у 18,4% больных в группе эстрадиол/дроспиренон и у 26% больных в группе сравнения, причем в первой группе преобладали такие побочные эффекты, как головная боль (6,5%), боли в молочных железах и гриппоподобные симптомы (по 4,5%), а в группе сравнения боли в молочных железах (5,8%), постменопаузальные кровотечения (5,2%), дисплазия слизистой шейки матки и головная боль (по 4,1%). Авторы исследования пришли к заключению, что низкодозированная комбинация эстрадиола 0,5 мг и дроспиренона 0,25 мг обеспечивает обладает благоприятным профилем безопасности при хорошей переносимости и достаточной эффективности лечения менопаузальных расстройство в течение года.

Таким образом, препарат Анжелик® Микро наряду с препаратом Анжелик®, учитывая ультранизкую дозу эстрогенного и гестагенного компонентов и доказанный благоприятный профиль воздействия на метаболические параметры (липидный профиль, инсулинорезистентность) и артериальное давление, может быть рекомендован в качестве средства выбора для проведения менопаузальной гормональной терапии у больных сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников.

Препарат Анжелик® Микро назначается внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком с небольшим количеством жидкости. Если женщина не принимает эстрогены или переходит на Анжелик® Микро с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то

она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® Микро с комбинированного препарата для циклического режима МГТ, должны начинать прием после окончания текущего цикла терапии. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием. Ежедневно следует принимать по 1 таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают прием таблеток из новой упаковки препарата Анжелик® Микро (непрерывная МГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие кровотечения из влагалища. Противопоказания к применению препарата существенно не отличаются от противопоказаний для применения других препаратов для проведения МГТ.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Современная стратегия ведения женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе предусматривает эффективную коррекцию ранних климактерических расстройств. Оптимальным методом терапии, оказывающей воздействие на симптомы и заболевания, ассоциированные с дефицитом эстрогенов, признана МГТ. Однако существует ряд противопоказаний и ограничений в отношении ее назначения и продолжительности применения. Кроме того, многие женщины отказываются от приема препаратов менопаузальной гормональной терапии и ищут альтернативные способы облегчения приливов жара, что определяет необходимость оценки негормональных средств купирования менопаузальных симптомов.

Так, в качестве альтернативных методов лечения, используются некоторые растительные препараты, например, соевые изофлавоны, препараты цимицифуги (black cohosh), красного клевера. Действующие вещества растительных препаратов, применяемых в климактерическом периоде, фитоэстрогены, по структуре близки к эндогенным эстрогенам. За последние два десятка лет было проведено множество клинических исследований по оценке эффективности изофлавонсодержащих продуктов в облегчении симптомов менопаузы, опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, но результаты их неоднозначны и противоречивы. Большинство авторов сообщают об облегчении приливов жара при использовании продуктов, содержащих фитоэстрогены,

но статистическая разница по сравнению с плацебо достигается редко. Другие данные свидетельствуют о способности фитоэстрогенов снижать выраженность и количество проявлений климактерического синдрома, в том числе приливы жара, нарушения сна, головные боли, ночную потливость. Однако мета-анализ исследований эффективности изофлавонов красного клевера не выявил достоверного снижения частоты приливов жара на фоне лечения. Аналогичный анализ эффективности изофлавонов сои дал противоречивые результаты.

В заключении кохрейновского систематического обзора 16 исследований, включавших более 2000 женщин в пери- и постменопаузе, посвященного клинической эффективности и безопасности цимицифуги (Cimicifuga racemosa или Actaea racemosa) для лечения менопаузальных симптомов также говорится, что на данный момент недостаточно доказательств эффективности препаратов цимицифуги для лечения менопаузальных симптомов.

Эффективность в отношении вазомоторных симптомов в краткосрочных исследованиях показали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин. Данные препараты снижают вазомоторные симптомы и являются альтернативой МГТ, однако их безопасность при долгосрочном применении требует дальнейшего изучения. Существуют данные наблюдательных исследований о лечении вазомоторных симптомов следующими средствами: препараты β—аланина 400 мг/сутки, анксиолитика тофизопама – 50 мг 3 раза /сутки, витамина Е – 300-500 мг/сутки, магния + витамина В6.

Шкалы по определению классов рекомендаций и уровней доказательности

Таблица 2. Классы рекомендаций

Классы	**Определение**
класс I	По данным клинических исследований и/или по общему мнению, данный метод лечения или вмешательства полезны и эффективны
класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности предполагаемого метода лечения или вмешательства
класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства
класс IIb	Польза/эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно
класс III	По данным клинических исследований или по общему мнению, метод лечения или вмешательство бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредны

Таблица 3. Уровни (степени) доказательности

Уровень A	Доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах
Уровень B	Доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных нерандомизированных исследованиях
Уровень C	В основе рекомендаций лежит общее мнение (соглашение) экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Список литературы

1. Аккер Л. В., Стефановская О. В., Леонова Н. В. и соавт. Сахарный диабет и климакс: современные возможности заместительной гормональной терапии. Медицинский вестник Башкортостана. 2008. Т. 3. № 5. С. 21-24.
2. 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.
3. Григорян О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2013. № 3 (60). С 103-108.
4. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Особенности заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме у женщин с сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2012. № 46. С. 36-41.
5. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. № 2.С. 82-87.
6. Репина М. А., Зинина Т. А., Кузьмина-Крутецкая С. Р. Заместительная гормональная терапия препаратом «Анжелик»: состояние углеводного обмена и гемостаз. Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. LV. № 1. С. 70-75.
7. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и соавт. Клинические рекомендации. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. 2014. С 46-47.
8. Abdulnour J., Doucet E., Brochu M. et al. The Effect of the Menopausal Transition on Body Composition and Cardiometabolic Risk Factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team Group Study. Menopause. 2012 Jul;19(7):760-7.
9. Al-Safi Z. A., Polotsky A. J. Obesity and Menopause. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 May;29(4):548-53.
10. Appiah D., Winters S. J., Hornung C. A. Bilateral Oophorectomy and the Risk of Incident Diabetes in Postmenopausal Women. Diabetes Care. 2014;37(3):725–33.
11. Archer D. F., Schmelter T., Schaefers M. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Lowest Effective Dose of Drospirenone with 17β-Estradiol for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women. Menopause. 2014 Mar;21(3):227-35.
12. Baek T. H., Lim N. K., Kim M. J. et al. Age at Menarche and its Association with Dysglycemia in Korean Middle-Aged Women. Menopause. 2015;22(5):542–8.
13. Black D. M., Rosen C. J.Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Jan 21;374(3):254-62.

14. 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.
15. 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.
16. Buschur E., Sarma A., Pietropaolo M. et al. 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;37(2):E28–29.
17. Cignarella A., Kratz M., Bolego C., Emerging Role of Estrogen in Control of Cardiometabolic Disease. Trends Pharmacol Sci. 2010;31(4):183–9.
18. Davis S. R., Castelo-Branco C., Chedraui P. et al. Understanding Weight Gain at Menopause. Climacteric. 2012;15(5):419–29.
19. 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.
20. 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.
21. del Ghianda S., Tonacchera M., Vitti P. Thyroid and Menopause. Climacteric. 2014 Jun;17(3):225-34.
22. 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 Cross-Sectional Study. Climacteric. 2005;8(3):287–93.
23. Gambacciani M., Rosano G., Cappagli B. et al. Clinical and Metabolic Effects of Drospirenone – Estradiol in Menopausal Women: a Prospective Study .
24. 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.
25. 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.
26. He L., Tang X., Li N. et al. Menopause with Cardiovascular Disease and its Risk Factors Among Rural Chinese Women in Beijing: a Population-Based Study. Maturitas. 2012;72(2):132–8.
27. 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.
28. 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.
29. Karvonen-Gutierrez C. A., Park S. K., Kim C. Diabetes and Menopause. Curr Diab Rep. 2016;16(4):20.
30. Kim C. Does Menopause Increase Diabetes Risk? Strategies for Diabetes Prevention in Midlife Women. Womens Health. 2012;8(2): 155–67.
31. 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.
32. Kim C., Halter J. B. Endogenous Sex Hormones,Metabolic Syndrome, and Diabetes in Men and Women. Curr Cardiol Rep. 2014;16(4): 467.
33. Kudesia R., Neal-Perry G. S. Menopausal Implications of Polycystic Ovarian Syndrome. Semin Reprod Med. 2014 May;32(3):222-9.
34. 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.
35. Ledger W. L. Clinical Utility of Measurement of Anti-Mullerian Hormone in Reproductive Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5144–54.
36. 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.
37. 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
38. 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.
39. Lobo R. A., Davis S. R., De Villiers T. J. et al. Prevention of Diseases After Menopause. Climacteric. 2014;17(5):540-56.
40. Lopez-Lopez R., Huerta R., Malacara J. M. Age at Menopause in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. Menopause. 1999;6(2): 174–8.
41. 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.
42. 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.
43. 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
44. 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.
45. Mishra G. D., Carrigan G., Brown W. J. et al. Short-Term Weight Change and the Incidence of Diabetes in Midlife: Results From the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Diabetes Care. 2007;30(6):1418–

24.
46. Monterrosa-Castro A., Blumel J. E., Portela-Buelvas K. et al. Type II Diabetes Mellitus and Menopause: a Multinational Study. Climacteric. 2013;16:663–72.
47. 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.
48. 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.
49. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States. JAMA. 2003;290(14):1884–90.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Riant E., Waget A., Cogo H. et al. Estrogens Protect Against High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Glucose Intolerance in Mice. Endocrinology. 2009;150(5):2109–17.
56. Roberts H., Hickey M. Managing the Menopause: An Update. Maturitas. 2016 Apr;86:53-8.
57. 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.
58. 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.
59. Shah D., Bansal S. Polycystic Ovaries - Beyond Menopause. Climacteric. 2014 Apr;17(2):109-15.
60. Society of Obstetricians and Gynaecologist Canada. Managing Menopause. J Obstet Gynaecol Can 2014;36 (9 e Suppl A):S1–S80.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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
66. 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.
67. 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.
68. White 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

Для заметок

Для заметок

Для заметок