

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ АНДИЖАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-технического
Совета Министерства
Здравоохранения РУз**

_____ Ш.К. Атаджанов

« ____ » _____ 2025 г.

**КАЮМОВА ДИЛРАБО ТАЛМАСОВНА,
НАБИЕВА ДИЕРА ЮЛДОШ КИЗИ**

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ И РАННЯЯ МЕНОПАУЗА. КЛИНИКО-
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ**

(Монография)

Ташкент 2025

УДК: 618.11-008.64-036-07-08

«Преждевременная и ранняя менопауза. Клинико-патогенетические аспекты и пути коррекции»: Монография / Каюмова Д.Т., Набиева Д.Ю. Редакционно-издательский отдел ТМА - Ташкент: 2025 г. - 130 с.

Авторы:

Каюмова Доктор медицинских наук, доцент кафедры
Дилрабо акушерства и гинекологии в семейной медицине
Талмасовна Ташкентской медицинской академии

Набиева Диёра Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
Юлдаш кизи акушерства и гинекологии Андижанского
Государственного медицинского института

Рецензенты:

Каримов доктор медицинских наук, профессор кафедры
Ахмаджон Акушерства и гинекологии в семейной медицине
Хошимович Ташкентской медицинской академии

Каттаходжаева доктор медицинских наук, профессор, кафедры
Махмуда акушерства и гинекологии Ташкентского
Хамдамовна Государственного стоматологического института

Проблема здоровья женщин с преждевременной и ранней менопаузой является актуальной в мире ввиду увеличения частоты данного состояния, сопровождающегося снижением качества их жизни, а также увеличения числа соматических заболеваний на фоне нарастающего эстрогендефицита.

В отечественной и зарубежной литературе в последние годы широко изучается патогенетическая роль эстрогендефицита в развитии неинфекционных болезней «цивилизации» у женщин с преждевременной и ранней менопаузой, что нередко способствует развитию осложненного течения климактерия. Авторами представлены результаты обзора литературы по данному вопросу за последние десятилетия, а также результаты собственных исследований по индивидуализированной программе ведения женщин с преждевременной и ранней менопаузой.

Монография предназначена для повышения уровня знаний и квалификации магистров, клинических ординаторов, научных сотрудников, акушеров-гинекологов, врачей узких специальностей, а также врачей семейной медицины.

ISSBN

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ИХ ОБОЗНАЧЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ. ДЕФИНИЦИИ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ.	
§1.1. Этиопатогенез преждевременной и ранней менопаузы	8
§1.2. Клинические проявления преждевременной и ранней менопаузы	15
§1.3. Биоимпедансный анализ преждевременной и ранней менопаузы	22
§1.4. Современные аспекты профилактики и лечения преждевременной и ранней менопаузы	29
ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
§2.1. Клиническая характеристика исследуемых женщин	36
§2.2. Методы исследования	42
§2.3. Методы дифференцированного лечения	47
ГЛАВА III. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ	
§3.1. Сравнительная оценка состояния здоровья женщин с преждевременной, ранней и своевременной менопаузой	49
§3.2. Сравнительная характеристика течения преждевременной, ранней и своевременной менопаузы	56
§3.3. Оценка качества жизни женщин. Влияние климактерического синдрома на качество жизни женщин с преждевременной и ранней менопаузой.	65
§3.4. Компоненты метаболического синдрома у женщин с преждевременной и ранней менопаузой	72
§3.5. Показатели биоимпедансного исследования и анализ полученных результатов у женщин с преждевременной и ранней менопаузой	76

ГЛАВА IV. КОМПЛЕКСНАЯ ПРОГРАММА ОЗДОРОВЛЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ	
§4.1. Результаты индивидуализированного подхода к ведению женщин с преждевременной и ранней менопаузой	84
Динамика показателей климактерического синдрома	
§4.2. Влияние лечебных мероприятий на качество жизни женщин с преждевременной и ранней менопаузой	86
§4.3. Динамика результатов биоимпедансного исследования и метаболического профиля в ходе терапии	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
ПРИЛОЖЕНИЕ	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ИХ ОБОЗНАЧЕНИЕ

АМГ	антимюллеров гормон
БИА	биоимпедансный анализ
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИМТ	индекс массы тела
КЖ	качество жизни
КС	климактерический синдром
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛД	личная деятельность
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
МГТ	менопаузальная гормональная терапия
ММИК (М)МС	модифицированный менопаузальный индекс Куппермана (менопаузальный) метаболический синдром
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОД	общественная деятельность
ОТ	окружность талии
Охс	общий холестерин
ПМ	преждевременная менопауза
ПНЯ	преждевременная недостаточность яичников
ПЯН	первичная яичниковая недостаточность
ПС	психическое состояние
РМ	ранняя менопауза
СД	сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
СФ	сексуальная функция/сексуальное функционирование
ФА	физиологическая активность
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
IMS	International Menopause Society
NAMS	North American menopause society

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире наблюдается рост частоты преждевременной недостаточности яичников, сопровождающейся потерей менструальной и репродуктивной функций. Глобальная распространенность первичной недостаточности яичников составляет - 3,5%, ранней менопаузы - 12,2%. Преждевременная (до 40 лет) и ранняя (до 45 лет) менопауза характеризуются ускоренной потерей фолликулов в фертильном периоде, а возникающие гормональные, метаболические и психологические нарушения в совокупности значительно снижают качество жизни (КЖ) женщин.

Всемирная организация здравоохранения определила «здоровое старение» как приоритетное направление медицинской помощи и развивает концепцию, что для полноценной жизни необходимы хорошее самочувствие и программы здоровья, направленные на улучшение КЖ. Нарастающий эстрогендефицит при преждевременной и ранней менопаузе приводит к развитию климактерического синдрома, формированию серьезных метаболических нарушений, приводя к инвалидности и преждевременной смертности женщин. В связи с этим вопросы сохранения и поддержания здоровья и КЖ женщин с преждевременной и ранней менопаузой являются актуальными и имеют важное социально-экономическое значение.

Во мире все большее количество научных исследований посвящается охране здоровья женщин, разработке и выбору инновационных лечебно-профилактических мероприятий, основанных на принципе индивидуального подхода. Изучение клинико-патогенетических механизмов развития преждевременной и ранней менопаузы, ее особенностям клинического течения, а также своевременной диагностике развития сопряженной коморбидности, позволит определить тактику ведения, повысить эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, а также предупредить развитие сердечно-сосудистых заболеваний в последующем, приводящим к инвалидизации и преждевременной смертности женщин¹.

В республике проводится широкомасштабная работа, направленная на совершенствование системы здравоохранения,

¹ Старение и здоровье. Выпуск новостей // ВОЗ 01.01.2022.

особое внимание уделяется улучшению качества и увеличению продолжительности жизни женщин как репродуктивного, так и пострепродуктивного возраста, повышению эффективности профилактики неинфекционных заболеваний, а также политика, направленная на «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»².

В мире на сегодняшний день проводятся научные исследования, посвященные выявлению патогенеза ПМ/РМ, которые проявляются широким спектром клинических проявлений. Так, определены некоторые предрасполагающие факторы развития ПМ и РМ: генетическая предрасположенность, курение, раннее менархе, социальные (Reed S.D. et al., 2014), соматические, а также наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Выявлена корреляционная зависимость между вазомоторными симптомами с композиционным составом тела и уровнем маркеров воспаления, а также с риском развития в последующем с сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений (ESHRE, 2016, Webber L, et al., 2016, Ford E.A. et al., 2020). Доказано формирование «порочных кругов» составляющих метаболического и климактерического синдромов (Mishra G.D., 2024, Lambrinoudaki I. et al., 2021).

В странах СНГ большое внимание уделяется этиологии, патогенетических механизмов развития ПМ и РМ, возникновению клиники климактерических расстройств; внедрению комплексного подхода к диагностике, обеспечивающих в последующем индивидуальный подход выбору лечения психоэмоциональных, нейро-вегетативных, метаболических расстройств, раннему назначению anti-age-терапии ввиду высокой коморбидности женщин с ПМ/РМ, причем не только менопаузальной гормональной терапии (МГТ), включающей различные комбинации видов и доз гормонов, а также комплексный подход, направленный на предупреждение и коррекцию эстрогендефицитных, а также каскада метаболических расстройств, что оказывает влияние не только на продолжительность жизни, но и на ее качество (Адамян Л.В, 2021, Балан В.Е. 2023, Блинов Д.В., 2020).

В нашей стране проведены работы по изучению клинико-патогенетических аспектов, принципов коррекции климактерических

² Указ Президента Республики Узбекистан от 11 сентября 2023 года № УП-158 О стратегии развития «Узбекистан-2030».

расстройств (Асранкулова Д.Б., 2014, Гафурова Ф.А., 2021) нарушения метаболического профиля при климактерическом синдроме (Мирзахмедова Н.А., 2019), особенности синдрома преждевременной яичниковой недостаточности (Агабабян Л.Р. с соавт., Тангирова Ю.А., 2020). Как основополагающий стандарт лечения предложена МГТ, особенно при развитии клиники климактерического синдрома, предложены альтернативные схемы лечения при различных вариантах его течения, особенно при противопоказаниях к МГТ (Агабабян Л.Р. с соавт., 2017).

Таким образом, на сегодняшний день существуют общепринятые рекомендации по выявлению и терапии ПМ/РМ, выявлены предикторы, а своевременная диагностика и назначение менопаузальной гормональной терапии является основным принципом повышения продолжительности и КЖ. Однако результаты прямых сравнений с различной гормональной терапией или между негормональными средствами ограничены. Отсутствие четкого взгляда на ведение женщин с позиций рассмотрения комплекса проблем ПМ и РМ обуславливает необходимость проведения сравнительного изучения схем терапии с применением препаратов с различным механизмом действия и направленности, а также сопоставления динамики клинических, метаболических и психоэмоциональных изменений. Отсутствие алгоритмов диагностики, ведения женщин с ПМ и РМ, адаптированными к местным условиям, и их систематизации способствовало проведению данного исследования и написанию данной монографии.

В монографии представлены результаты личного опыта по разработке комплексных патогенетически обоснованных методов диагностики, профилактики и алгоритма индивидуализированного ведения женщин с преждевременной и ранней менопаузой.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ. ДЕФИНИЦИИ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ.

§1.1. Этиопатогенез преждевременной и ранней менопаузы

Одной из актуальных проблем в современной гинекологии является проблема преждевременной или ранней менопаузы. Преждевременная менопауза (ПМ) относится к менопаузе, которая наступает в возрасте до 40 лет, а ранняя менопауза (РМ) - в 40-45 лет, при этом, как известно, средний возраст естественной менопаузы составляет 50 ± 2 года (46-54 года) [9, 58, 59]. В литературе, частота ПМ очень расходится, и варьирует от 0,3 до 10% [76].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала глобальную стратегию и план действий по улучшению качества и продолжительности жизни и здоровья стареющего населения планеты и женщин в том числе [28, 92]. За последние полвека средняя продолжительность жизни женщин увеличилась почти на 10 лет и в настоящее время составляет примерно 78-86 лет в большинстве европейских стран [108]. Это ведет к тому, что почти половину их жизни им приходится жить в период постменопаузы с постоянным риском развития ряда симптомов и заболеваний дефицита эстрогена. Независимо от причины, женщины, которые испытывают эстрогендефицит в возрасте задолго до среднего возраста естественной менопаузы, в настоящее время признаны подверженными повышенному риску преждевременной заболеваемости и смертности [115]. Гормональный фон у женщин со спонтанной преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) связан с долгосрочными рисками для здоровья.

Угасание функций органов и систем в перименопаузе происходит из-за снижения интенсивности синтеза и секреции половых стероидов, для которых «мишенями» являются все органы и системы женского организма. Подобный физиологический гипоэстрогенизм объясняется, во-первых, истощением запасов фолликулярного аппарата яичников, а во-вторых, апоптозом половых клеток со спонтанными генетическими поломками, накопленными за годы жизни, то есть менопаузальный период

является нормальным физиологическим процессом [7, 19, 21, 60, 129].

Менопауза — это момент, когда у женщины не наступает ежемесячный менструальный цикл в течение 1 года. ПМ или РМ могут быть спонтанными или индуцированными. В первом случае они возникают естественным образом, а во втором — это может быть связано с медицинскими вмешательствами, такими как химиотерапия, или хирургическими вмешательствами, такими как двусторонняя овариэктомия [19, 25].

Кроме этих двух терминов, связанных с менопаузой на сегодняшний день, выделяется понятие ПНЯ, также называемая первичной недостаточностью яичников или первичной дисфункцией яичников, которое представляет собой синдром аменореи, сопровождающийся низким уровнем половых стероидов и повышенным уровнем гонадотропинов у женщин моложе 40 лет. ПНЯ чаще всего бывает идиопатической, но также может быть вызвана аутоиммунными заболеваниями, генетическими причинами, инфекциями или воспалительными состояниями, недостаточностью ферментов или метаболическими синдромами. Несмотря на то, что ПНЯ посвящено большое количество исследований, на сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о её заболеваемости. Исследования все чаще предоставляют информацию о патогенезе, и разрабатываются методы лечения, для сохранения функции яичников и улучшения качества жизни женщин в последующем [3, 27, 55].

ВОЗ и North American menopause society (NAMS) сообщают, что ПНЯ поражает примерно 1% женщин в возрасте до 40 лет, а спонтанная РМ затрагивает примерно 5% женщин в возрасте от 40 до 45 лет [119, 140]. Хотя спонтанное или индуцированное восстановление функции яичников возможно, однако у большинства женщин с ПНЯ наблюдается устойчивый дефицит половых стероидов в течение более длительного периода времени по сравнению с женщинами, у которых спонтанная менопауза наступила своевременно. При данной патологии обнаруживается первичный гипогонадизм, сопровождающийся высокой концентрацией фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови. ПНЯ характеризуется потерей ооцитов, отсутствием фолликулогенеза и выработки яичниками эстрогенов, а также бесплодием. Временное или частичное восстановление

активности яичников было зарегистрировано более чем у 50% женщин с ПНЯ на основании гормональных показателей, УЗИ органов малого таза, тогда как РМ или ПМ являются необратимым процессом. Как результат первичной яичниковой недостаточности (ПЯН), у женщин наблюдается аменорея в течение 4-6 месяцев, повышение сывороточного уровня ФСГ до более чем 30 мМЕ/л и гипоестрогенизм. Кроме того, ПЯН связана с повышенным риском остеопороза, остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний в последующем. Эти симптомы сравнимы с позднереволюционными осложнениями при естественной менопаузе, однако при ПЯН они сопряжены с более ранней потерей фертильности [52, 72, 125].

Craig Z.R., et al., (2019) определили несколько известных предрасполагающих факторов ведущими к ПМ/РМ [59]. К ним относятся: хромосомные дефекты, такие как синдром Тернера и носители премутации синдрома, сопровождающегося ломкой X-хромосомы, воздействие радиации и некоторых лекарств, а также аутоиммунные заболевания. Список мутаций, которые могут вызывать недостаточность яичников, быстро увеличивается, так как открытия, сделанные в рамках проекта по изучению генома человека, и секвенирование следующего поколения расширяют наше понимание факторов, участвующих в развитии яичников. К сожалению, этиология ПМ/РМ остается неизвестной примерно в 75–90% случаев.

Gold E.V., et al., (2014) в своём исследовании изучили факторы окружающей среды, которые могут послужить причиной ПМ или РМ [70]. По их мнению, к ним относятся: несбалансированное питание в котором пациентки употребляют недостаточное количество кальция, дефицит витамина D, плохая абсорбция или малое пребывание на солнце, чрезмерное потребление белка и продуктов, содержащих много фосфатов или употребление соли больше дневной нормы, которая ведет к вымыванию кальция с мочой. Кроме того, они указывали что, к данной патологии может привести и малоподвижный образ жизни или чрезмерная физическая нагрузка, которые являются факторами, непосредственно вызывающими РМ и риск развития остеопороза, длительное фармакологическое лечение, такими препаратами как: противосудорожные, седативные средства, глюкокортикоиды или химиотерапия, прием кофеина, алкоголя или курение, слишком низкая (анорексия) или избыточная масса тела, стресс, чрезмерная

умственная нагрузка. В этом контексте снижение уровня эстрогена может быть обусловлено центральным фактором [113].

Nodis H.N., (2016) указывает на то, что истощение секреции эстрогенов, происходящее до 45 лет, особенно вредно. Гипоэстрогемия усугубляет развитие многочисленных состояний, таких как изменение композиционного состава тела, склонность к развитию сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний [84].

В исследовании Блинова Д.В. с соавт., (2020) сообщалось, что ранний возраст наступления менопаузы связан с повышенным риском смертности. Они также указывают на наследственные факторы, курение, чрезмерное употребление алкоголя, применение оральных контрацептивов, кофеина, а также депрессию, которые могут привести к РМ. Тогда как факторами риска приводящих к ПМ\РМ являются в большей степени: инфекции, нарушения обмена веществ, иммунологические нарушения и ятрогенные факторы, такие как лучевая терапия, химиотерапия и повреждение яичников. Оценка наследуемости в менопаузальном возрасте колеблется от 44 до 66% для пар мать-дочь. Согласно полногеномным ассоциативным исследованиям, возраст, в котором женщины вступают в менопаузу, тесно связан с различными генетическими локусами. Согласно исследованиям в области генетики у пациентов с ПМ\РМ полиморфизм генов, мутации одного гена и многие хромосомные аномалии из-за различных биохимических путей связаны с развитием ПМ [9, 101].

Чтобы понять истинную суть патологии важно изучить механизм развития ПМ\РМ. При нормальной менопаузе вырабатываемые в гипофизе ФСГ и лютеинизирующий гормоны (ЛГ) и влияют на синтез эстрогенов, тестостерона и прогестерона в яичниках. Из-за истощения овариального резерва уровни эстрадиола и прогестерона снижаются, в то время как уровень ФСГ и ЛГ – повышаются [142] – возникает состояние, именуемое гипергонадотропным гипогонадизмом. Хотя данное состояние в первое время нестабильно – так, при ПМ и РМ гонадотропины и половые стероиды могут быть такими же, как у женщин в постменопаузе, хотя уровень гонадотропина может также указывать на фолликулярную или овуляторную фазу менструального цикла. Женщины с ПМ\РМ могут иметь различные варианты менструальных циклов: короткие, иногда длинные или даже

обычные. Наступают ановуляторные и изредка возможны овуляторные циклы. Уровень эстрадиола может быть низким, нормальным или высоким, в то время как уровень ФСГ может периодически колебаться. Таким образом, наблюдается «непредсказуемая флюктуация» как периферических стероидов, так и гонадотропинов. После наступления менопаузы уровни ФСГ и ЛГ могут повышаться до 30 мМЕ/мл и более, что указывает на пульсирующий синтез гонадотропинов при значительно сниженных уровнях эстрадиола и эстрона в крови. За счет снижения выработки периферических стероидов в последующем уровни гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и ЛГ стойко повышаются. Снижение уровня эстрадиола во многом является пусковым моментом в начале процесса менопаузы. Хотя эстроген-чувствительные пути выходят далеко за пределы гипоталамуса, включая кору, гиппокамп и ствол мозга, при этом гипоталамус - является начальным местом нейроэндокринной активности. Кроме того, эндокринное и нейрональное старение перекрываются во времени и механически связаны сложными петлями обратной связи, где эстрадиол играет важную роль [53, 88, 116].

ПМ развивается по многим причинам, но иногда она остается неизвестной (до 50%) [2, 46, 103]. Как указывалось выше, наиболее распространенными причинами признаны генетические, аутоиммунные реакции, активизация апоптоза или токсическое повреждение. Имеются данные о фолликулярной дисфункции, при которой на УЗИ или биопсии обнаруживается нормальное количество фолликулов [56, 95].

По последним данным, генетическую этиологию могут иметь до 20-25% пациентов с ПМ\PM. Имеющиеся доказательства того, что ПМ\PM может быть как изолированной (несиндромной), так и быть частью плейотропного генетического синдрома, подчеркивает высокий уровень неоднородности этиологии ПМ\PM [66, 109].

По различным оценкам, аутоиммунные механизмы играют роль в патогенезе до 20–30% случаев ПМ\PM [97, 144]. ПМ\PM также ассоциируется с различной патологией органов эндокринной системы (поджелудочная, щитовидная железа, надпочечники, гипофиз). Также ПНЯ может сопровождать большое количество заболеваний, в патогенезе которых играет роль аутоиммунное воспаление: среди них хронический кандидоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, витилиго, алопеция, ревматоидный

артрит, болезнь Крона и др. Наиболее часто ПМ\PM наблюдается при гипотиреозе – его имеют около 10% женщин с ПМ\PM [12, 48, 117]. Однако истинная аутоиммунная реакция яичников имеет место только у 4–5 % женщин с ПМ\PM.

На сегодняшний день многие авторы склоняются к иммунологическим причинам развития ПМ/PM. Ряд аутоиммунных процессов связан с гипергонадотропной аменорей – это такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит, болезнь Крона или заболевания щитовидной железы, курение, миалгический энцефаломиелит, синдром хронической усталости, наличие ВИЧ или СПИДа, инфекции например эпидпаротит. Роль инфекций остается спорной с потенциальной связью между эпидемическим паротитом и более поздним повышенным риском ПМ\PM. Другие потенциальные инфекционные причины ПМ\PM включают туберкулез, малярию, ветряную оспу и шигеллу. Имеются скудные данные, чтобы сделать окончательное заявление об их роли. Недавно появились сообщения о связи между ВИЧ-инфекцией или противовирусной терапией и риском ПМ\PM [124; 313–7, 145; 2522–2531, 147; 214].

Аутоиммунная ПМ\PM относится к семейству синдромов полигландулярной недостаточности. Это может быть первое заболевание, которое будет диагностировано, а спустя десятилетие за ним последуют потенциально опасные для жизни состояния, такие как болезнь Аддисона (2-10%) или СД 1 типа (2,5%) [131; 407-411]. У 25% женщин с аутоиммунной ПНЯ развивается гипотиреоз, который в свою очередь влияет на менструальную функцию женщины и это может способствовать ПМ/PM.

Возможными причинами гипергонадотропной аменореи и ПМ/PM также могут являться дефициты некоторых ферментов: 17 α -гидроксилазы и галактоземия. Так как ПМ иногда может быть преходящей, вероятно, более приемлемо у более молодых пациенток, используется термин «гипергонадотропная аменорея».

Bertone-Johnson E.R., (2019) выделяют три возможные причины, которые могут привести в дальнейшем к ПМ/PM, закладывающиеся уже при рождении девочек. Этими причинами являются:

1. снижение количества половых клеток во время рождения;
2. ускорение в норме постоянных процессов атрезии фолликулов;
3. постнатальная деструкция половых клеток в яичниках [50, 149].

Но данная теория не объясняет тех случаев, при которых обнаруживается наличие множественных фолликулов, что указывает также на другие причины, возможно связанные с влиянием гонадотропина на фолликулы.

В исследовании, проведенном в Южной Зеландии, участвовали 302 женщины с ПМ\РМ, средний возраст начала заболевания составлял 33 года. У 25% женщин причина была неустановленной, у 37% были выявлены ятрогенные, у 25% - идиопатические, у 19% - аутоиммунные, у 19% - генетические. Было показано, что у 50% женщин с диагнозом ПМ\РМ в возрасте до 20 лет была генетическая причина: у 25% - была премутация FMR, 70% - имели другие аномалии X-хромосомы, а 5% - имели различные мутации [120].

Индукцированная менопауза может быть результатом двусторонней овариэктомии в пременопаузе или лечения рака, включая химиотерапию и облучение. ПМ по этим причинам со временем увеличилась из-за повышения эффективности лечения рака у детей, подростков и женщин репродуктивного возраста. Точно так же со временем расширилась практика профилактической двусторонней овариэктомии вовремя гистерэктомии. Ятрогенное поражение яичников обычно развивается у женщин, у которых определили онкологические заболевания требующие облучения [6, 74, 128, 151].

В исследовании проведенном Wang W., (2022), около 50 женщин в возрасте от 35 до 42 лет подверглись облучению яичников 500–600 Грей. Из них у 39 в течение 4–6 недель развилась постоянная вторичная гипергонадотропная аменорея. А при дозе 800 Грей недостаточность яичников была констатирована у всех исследуемых женщин. Авторы пришли к мнению что, чем моложе женщины, тем более разрушительное действие радиации на функцию яичников, однако общий риск индукции менопаузы зависит от типа и дозы химиотерапии, а также от возраста женщины. Химиотерапевтические агенты также обладают деструктивным действием, оказывающим обычно необратимое влияние на яичники. Подщелачивающие вещества, особенно циклофосфамид, ингибируют функция яичников, они приводят к апоптозу тека-гранулезных клеток. Между тем, в настоящее время многие исследователи связывают индуцированную менопаузу в результате двусторонней овариэктомии с серьезными последствиями для здоровья, включая преждевременную смерть, сердечно-сосудистые,

психоневрологические заболевания и остеопороз, в дополнение к симптомам менопаузы [155].

Наиболее распространенная интерпретация этих результатов заключается в том, что ПМ или РМ является первым этапом в цепи причинно-следственных связей, ведущих к дисфункциям и поражениям тканей или органов посредством гормональных механизмов. Однако, прежде чем обсуждать эту гипотезу более широко, мы также упомянем альтернативную гипотезу о том, что ПМ или РМ является результатом ускоренного процесса старения, определяемого генетическими или негенетическими причинами и затрагивающего все ткани и органы, включая яичники. Согласно этой гипотезе, гормональные изменения после ПМ или РМ не играют причинной роли в развитии вышеперечисленных осложнений [62].

Таким образом, ПМ/РМ является патологическим состоянием, который связан с мультифакторными причинами. Оно сопряжено с множественными последствиями, приводящими к ухудшению качества жизни женщин, в первую очередь, из-за появившегося гормонального дисбаланса образуя порочный круг не только в мочеполовой системе, но и изменения других органов и систем, связанных с ней.

§1.2. Клинические проявления ранней и преждевременной менопаузы

Современный человек большую часть своей жизни проводит на фоне естественных физиологических процессов увядания организма, и это проявляется различными симптомами, которые ухудшают качество его жизни. В 2014 году ВОЗ определила один из новых приоритетов в работе национальных систем обеспечения медицинской помощи – «здоровое старение» [10, 105]. Таким образом, вопрос здоровья женщин вообще и в периоде климактерия в частности, является актуальным и его решение - общественно значимой проблемой современной медицины.

При наступлении РМ или ПМ женщины обычно испытывают те же симптомы, которые наблюдаются при своевременном её наступлении, однако при вышеуказанных случаях они выражаются клинически ярче и острее, так как организм резко погружается в эстрогендефицит. Женщины, обычно, жалуются на приливы,

ночную потливость, бессонницу, резкие перемены настроения, депрессию, снижение трудоспособности, частые позывы к мочеиспусканию, частые инфекции мочевыводящих путей, сухость влагалища и дискомфорт во время полового контакта, снижение полового влечения, сухость кожи, глаз или сухость во рту, головные, суставные и/или мышечные боли, трудности с концентрацией внимания, забывчивость, а также прибавку или потерю веса. ПМ и РМ присущи признаки генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС): цисталгия, различные формы недержания мочи, а также рецидивирующие инфекции мочевых путей и гиперактивный мочевого пузыря (ГАМП). [24, 123].

Прилив – это кратковременный (не более 5 мин) эпизод вазодилатации области лица и шеи с обильным потоотделением. В патогенезе прилива большую роль играет изменение функционального состояния гипоталамических структур и вегетативного равновесия (центры терморегуляции, сосудодвигательный и центр продукции гонадотропин-рилизинг-гормона расположены в непосредственной близости) вследствие изменений в выработке нейротрансмиттеров, участвующих в процессе терморегуляции. У женщин с приливами повышена концентрация норадреналина и избыточное содержание серотонина в синапсах нейронов центральной нервной системы, что занижает границу терморегуляторной зоны. Дополнительный «периферический» механизм возникновения прилива состоит в дегрануляции тучных клеток соединительной ткани, расположенной вокруг сосудов [26, 41, 159].

Вихляевой Е.М. (2000) была предложена оценка степени тяжести климактерического синдрома по количеству приливов в сутки (легкая – до 10 приливов без нарушения общего состояния и трудоспособности, средняя – 10–20 приливов с ограничением трудоспособности, тяжелая – более 20 приливов с потерей трудоспособности).

В настоящее время для определения степени тяжести климактерического синдрома используется индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой – модифицированный менопаузальный индекс Куппермана (ММИК), где количество приливов является лишь одним из симптомов нейровегетативных расстройств. Общая оценка индекса Куппермана: 12–34 балла – слабая степень выраженности климактерического синдрома, 35–58 баллов –

умеренная степень, более 58 баллов – тяжелая степень. В настоящее время считается, что наступление менопаузы является прямым показанием для медикаментозной терапии с учетом возможных противопоказаний. Считается что, если пациентка из числа обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений ММИК набрала 1–7 баллов – легкая форма, 8–14 баллов – средняя форма, 15 и более баллов – тяжелая форма климактерического синдрома (КС).

Менопаузальные/климактерические симптомы следует рассматривать как важные сигналы патофизиологических изменений. Хотя дефицит андрогенов, по-видимому, тоже может способствовать этим изменениям, но большинство из них связано с дефицитом эстрогена. При этом нужно считать, что приливы — это состояние вазомоторной нестабильности, при котором на артериальный кровоток влияют скачки уровня адреналина и норадреналина. В коже происходит вазодилатация, поскольку основной кровоток сбрасывается на периферию. Сужение коронарных артерий во время приливов может произойти у >30% женщин, испытывающих давление в груди или боль во время тяжелого приступа [40, 57, 58, 118].

Сухость влагалища сигнализирует об уменьшении генитального кровотока и потере трофики клеток, что приводит к генитальной атрофии и ГУМС. Нарушение когнитивных функций, нарушение кратковременной памяти, нарушение сна и вазомоторная нестабильность отражают воздействие на нервную систему, включая снижение мозгового кровотока и дегенеративные изменения, предрасполагающие к функциональному снижению когнитивных функций и деменции.

В исследованиях Голландской ассоциации акушеров-гинекологов было изучено влияние РМ на КЖ и трудоспособность женщин, при этом их оценивали на рабочем месте. В данное исследование было привлечено около 252 000 работающих женщин с ПМ/РМ, их сравнивали с женщинами перименопаузального возраста, у которых тоже были приливы. В течение 12-месячного периода женщины с приливами в первой группе показали снижение работоспособности, так как они делали более 1,1 миллиона дополнительных визитов к врачу, во второй группе данный показатель превышал эту цифру в 1,8 млн раз. Исследователи симптомов менопаузы у голландских женщин пришли к выводу:

«Более $\frac{3}{4}$ женщин с ПМ/РМ оценивали их состояние по шкале симптомов климакса среднетяжелыми и тяжелыми» [31, 39, 75, 127].

ПМ/РМ, спонтанная или индуцированная, связаны с долгосрочными рисками для здоровья, которые могут включать преждевременную смерть, сердечно-сосудистые, неврологические заболевания, остеопороз, психо-сексуальную дисфункцию и расстройства настроения. Особенно у молодых женщин, жалующихся на ПМ, определяются проблемы в психологическом плане. Мысль о менопаузе на таком раннем сроке порождает тревогу и страх у многих пациенток, особенно если они еще не выполнили свою детородную функцию до конца.

Тяжелые вазомоторные симптомы связаны с более частыми и более тяжелыми уровнями депрессии и тревоги. Например, Curtin S.C., (2019) сообщили, что депрессивные ощущения во время приливов чаще встречались у женщин с ПМ, чем при своевременной менопаузе и что суицидальные мысли во время приливов возникали у этих женщин почти в два раза чаще (10%) [61, 130].

La Croix A.Z., (2021) при сравнительном анализе женщин, перенесших своевременную естественную менопаузу, с женщинами в возрасте 35 лет и моложе, у которых наступила ПМ сообщили об относительном риске госпитализации в связи с суицидальной попыткой женщин с ПМ/РМ [98, 138].

Фремингемское исследование было одним из первых, показавших более высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин, у которых менопауза началась своевременно по сравнению с женщинами того же возраста с начавшейся ПМ. Более высокие показатели сердечной недостаточности и высокие показатели смертности были у женщин, достигших менопаузы до 40-45 лет [54, 94]. Некоторые исследования показали повышенный риск инсульта у женщин с ПМ/РМ [158].

Женщины с преждевременной спонтанной менопаузой (включая ПНЯ) подвержены повышенному риску низкой плотности костной ткани, более раннему развитию остеопороза и переломов, нарушению функции эндотелия, более раннему развитию ишемической болезни сердца и повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. Сообщалось, что у женщин с ПМ/РМ ухудшается общее и сексуальное самочувствие и они менее удовлетворены своей сексуальной жизнью [57, 68, 121].

Кроме того, сообщалось, что у женщин с ПМ\РМ чаще отмечалось беспокойство, депрессия, соматизация, чувствительность, враждебность и психологический стресс. ПМ\РМ часто связана с иммунитетом и женщины с аутоиммунной ПНЯ подвержены повышенному риску надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза, диабета, миастении, ревматоидного артрита и системной красной волчанки [100].

Патофизиология, возникающая при симптомах менопаузы, может способствовать последующему риску развития метаболических расстройств. Исследование женского здоровья в разных странах сообщило, что приливы были связаны с более высокой частотой резистентности к инсулину и уровнями глюкозы. Совсем недавно исследователи «Исследования здоровья женщин в разных странах» сообщили, что сильные приливы были «надежно» связаны с более высокой толщиной интима-медиа, что является важным маркером субклинических сердечно-сосудистых заболеваний [43, 44].

В исследовании Women's Health Initiative (WHI) более частые и более тяжелые симптомы были связаны с повышенным риском гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Что касается сердечно-сосудистого риска, произошел сдвиг парадигмы в отношении воздействия дефицита эстрогена на молодых женщин. К симптомам менопаузы следует относиться серьезно и рассматривать их как сигнал на возможные наступления в ближайшее время ишемических атак (инсульт, инфаркт миокарда) [152].

В прошлом «симптомы» гормональной недостаточности были в центре внимания при лечении менопаузы. Оценка и лечение были сосредоточены на контроле симптомов в течение ограниченного времени с ожиданием того, что после того, как женщина пройдет менопаузальный переход, отпадет необходимость в гормональном вмешательстве [157].

В исследовании клиники Майо по преждевременному угасанию яичников и старению сообщается, что данное состояние повышает риск смертности от всех причин (28%), ишемической болезни сердца (33%), инсульта (62%), когнитивных нарушений (60%), паркинсонизма (80%), остеопороза и переломов костей (50%); отмечается сексуальная дисфункция (40–100%) и возможно, глаукома. Эти результаты подтверждают так называемую

временную гипотезу, которая применительна к сердечно-сосудистой и костной системам [18].

В исследованиях Поздняковой А.А., (2018) была обнаружена взаимосвязь скачков уровня катехоламинов, возникающих при вазомоторных симптомах, и корреляция между этими симптомами с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Модуляция высвобождения катехоламинов эстрогенами помогает предотвратить сужение коронарных артерий, в то время как отмена эстрадиола может вызвать артериальную нестабильность и спазм. Всплески уровней катехоламинов в ответ на истощение запасов эстрадиола происходят в разное время в жизни женщины, но особенно - в период менопаузы или при прекращении приема гормональной терапии. Эти всплески связаны с вазомоторной нестабильностью, коронарным спазмом, инфарктом миокарда и высоким риском смертности. Определение уровня кальция в артериальной крови, показало, что эстрадиол ингибирует отложение кальция в коронарных и каротидных сосудах, именно из-за этого у женщин с ПМ/РМ происходит отложение кальция в интима сосудов в течение 3-6 лет с момента потери функции яичников. В исследовании констатировали, что у женщин менопаузального возраста отложения кальция на стенке сосудов менее выражены (почти в 2 раза) по сравнению с женщинами с ПМ/РМ.

В исследовании NAMS был определен риск развития СД у женщин с ПМ/РМ. Диабет является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение уровня инсулина натощак, уровня глюкозы и ожирения наблюдается при менопаузе, а после развития ПНЯ отмечается повышение инсулинорезистентности. Программы профилактики диабета сообщили о более низком риске СД среди женщин менопаузального возраста по сравнению с ПМ/РМ [132].

Ряд крупных исследований показывает повышенный риск снижения когнитивных функций и деменции у женщин с ПМ/РМ по сравнению с женщинами, у которых наступила естественная своевременная менопауза. Росса W.A, et al., (2012) показали, что женщины, у которых менопауза началась раньше срока естественной менопаузы, имели повышенный риск снижения когнитивных функций и деменции по сравнению с референтной контрольной популяцией без менопаузы. Кроме того, риск снижения когнитивных функций был обратно пропорционален возрасту

пациентки, с увеличением возраста после наступления РМ, увеличивается продолжительность дефицита эстрогенов, что может служить причинным фактором [135].

Следует упомянуть еще об одном весомере, клинически и лабораторно диагностируемом состоянии, сопровождающим и/или осложняющим течение ПМ и РМ – это метаболический синдром. Исследования последних лет правомочно доказали существование менопаузального метаболического синдрома [22, 96].

Критерии метаболического синдрома неоднократно пересматривались The National Cholesterol Education Program (NCEP), 2005, Adult Treatment Panel III (АТР III), 2009; International Diabetes Federation (IDF) и Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК), 2009, на сегодняшний день определены следующие его критерии (табл.1.1). На Азиатском континенте «стартовой» точкой избыточной массы тела является ИМТ 23 кг/м², при этом, МС отмечается: при нормальном ИМТ 18,5-22,9 – в 3,1% ; при избыточном ИМТ 23-24,9 – в 16,4%; при ожирении - ИМТ более 25 – в 19,2% случаев [148]. Существует также понятие как «ожирение без ожирения», когда главный критерий метаболического синдрома более 80 см, а ИМТ – в пределах нормы. В табл. 1.1 приведены критерии метаболического синдрома на современном этапе в сравнительном аспекте.

Таблица 1.1.

Современные критерии метаболического синдрома

Пок-ли	NCEP-АТР III, АНА, (2013)	ВНОК, (2009)**
	наличие 3х из 5 признаков	Основной признак,
ОТ	>80 см (европеоиды, азиатки)	>80 см
		Дополнительные критерии:
ТГ	> 150 мг/дл или 1,7 ммоль/л*	> 150 мг/дл или 1,7 ммоль/л
ЛПВП	< 50 мг/дл или 1,3 ммоль/л*	< 46 мг/дл или 1,2 ммоль/л
ЛПНП		>115 мг/дл или 3,0 ммоль/л
Глюкоза	≥5,6 ммоль/л или НТГ/СД II типа	≥6,1 ммоль/л (110 мг/дл)/НТГ
АД	>130/85 мм рт. ст. *	≥ 130/85 мм рт. ст.*

*или нормальный уровень при соответствующей терапии

** наличие основного и любых 2х дополнительных признаков

Диагноз «метаболический синдром» в МКБ-10 отсутствует. Рубрицированы лишь эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь) — код I10 и ожирение — код E66.9. В диагнозе может быть двойная кодировка (I10 и E66.9); в зависимости от превалирования той или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса. Согласно МКБ 11 пересмотра даны синдром включен в рубрику 5A44 Синдромы инсулинорезистентности.

Вопросы диагностики достаточно ясны, как и принципы ведения таких пациентов, однако развитие данного патологического состояния, влияющего и определяющего продолжительность дальнейшей качественной жизни, сопряженной с рисками развития осложнений со стороны практически всех органов и систем (сердечно-сосудистой, эндокринной, скелетно-мышечной и др.) у женщин с ПНЯ не проводилось.

§1.3. Биоимпедансометрический анализ преждевременной и ранней менопаузы

ПНЯ является наиболее частой причиной пременопаузального дефицита гормонов яичников. Потеря выработки гормонов яичниками вызывает симптомы, к которым следует относиться серьезно. Симптомы влияют на КЖ, способность функционировать дома и на рабочем месте и связаны с развитием повышения заболеваемости и преждевременной смертностью. Своевременное определение клинических симптомов и факторов риска будет способствовать их своевременному лечению и устранению для предотвращения негативных последствий и сохранения качества жизни женщин.

На сегодняшний день появляются новые данные о важности электрических импульсов в диагностике различных болезней. Биоимпедансометрия или биоимпедансный анализ (БИА) - (от «биологический» и «импеданс» - комплексное электрическое сопротивление, таким образом, «биоимпеданс» - электрическое сопротивление биологических тканей) метод быстрой диагностики состава тела человека с помощью измерения электрического сопротивления между разными точками на коже человека. БИА – исследование, в котором анализируется количество жира и жидкости в организме, мышечной и костной массы и метаболизма. Измерение

сопротивления позволяет оценить количество воды в организме, что используется для косвенного определения содержания жировой массы. При ПМ и РМ происходят изменения в организме, которые могут отразиться на результатах БИА [29, 137]. Снижение уровня эстрогенов может привести к уменьшению мышечной массы и увеличению количества жира в организме. Следовательно, у женщин с ПМ и РМ может быть обнаружено увеличение жировой массы и снижение мышечной. Кроме того, изменения в составе тела могут быть связаны с возрастом и общим здоровьем. Например, с возрастом может происходить потеря костной массы, что может отразиться на результатах БИА. В целом, БИА может быть полезным инструментом для оценки состава тела у женщин с ПМ и РМ, но результаты необходимо интерпретировать с учетом возраста, общего здоровья и других факторов.

Определение соотношения и % жировой и мышечной массы может быть полезно для оценки риска развития заболеваний, связанных с избыточным весом или недостаточной мышечной массой, таких как СД, сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз. Однако, как и при любом методе оценки состава тела, результаты БИА не должны рассматриваться в изоляции от других факторов, таких как образ жизни, питание и наличие других заболеваний. Кроме того, БИА не является идеальным методом для оценки состава тела и может давать неточные результаты при наличии определенных условий, таких как отеки или увеличение количества жидкости в организме.

Большинство аппаратов, измеряющих биоимпедансы, выдают так называемые первичные протоколы БИА, которые содержат изображения линейных шкал с выделенной областью нормальных значений в каждой. Области нормальных значений по каждому измеренному параметру различаются для разных этнических популяций, и они много раз пересматривались с целью уточнения. Существуют методики, при помощи которых на основании данных биоимпедансометрии можно приблизительно оценить следующие показатели: - индивидуальное значение идеальной массы; количество жировой ткани (кг) и в пропорции к общей массе; количество внеклеточной жидкости (кровь, лимфа); количество внутриклеточной жидкости; количество жидкости, находящейся в организме в связанном состоянии (в отёках); количество (кг, %) активной клеточной массы (мышцы, органы, мозг и нервные

клетки); индекс массы тела (ИМТ); основной обмен веществ (ккал) — обмен веществ за 24 часа в состоянии покоя; соотношение Na^+ и K^+ в организме; отклонение измеренных величин от нормы и проследить динамику изменений [37].

Некоторые анализаторы позволяют измерять не общее количество воды в организме, а разделение её по отдельным составляющим - внеклеточная, внутриклеточная и межклеточная вода. В домашних условиях возможно определение состава тела упрощёнными биоимпедансметрами - бытовыми напольными весами с анализатором состава тела. Наиболее точны весы с 4-хсенсорной технологией, использующей для проведения измерений по всему телу стопы и ладони. Поскольку процедура анализа массы тела связана с прохождением слабого тока через тело человека, то его не рекомендуют делать лицам с кардиостимуляторами и прочими вживлёнными электронными приборами. На сегодняшний день в литературе встречаются исследования, направленные на сравнение точности прогнозирования состава тела с использованием одночастотного сегментарного анализа биоэлектрического импеданса у женщин в пременопаузе или в позднем репродуктивном периоде с проявлениями РМ. Одно из этих исследований было проведено в Японии. В общей сложности 559 японских женщин в возрасте 30-45 лет были разделены на 4 группы по опроснику: естественная менопауза, патологическая менопауза, регулярные менструации или нерегулярные менструации. В качестве эталона состава тела использовались значения измерений с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), являющегося золотым стандартом для измерения состава тела. Абсолютные значения прогностической ошибки были значительно выше в пременопаузальных группах, чем у женщин позднего репродуктивного периода. Соответствующие значения для всего тела и рук, а также процентное содержание жира в организме были выше в пременопаузальных группах, чем у женщин позднего репродуктивного периода [1, 89].

В целом состав тела женщин в пери- и в постменопаузе резко меняется. Например, общая потеря K^+ организмом (связанная с мышцами и внутренними органами) является наибольшей в первые 3 года после менопаузы. Отношение жировой ткани к весу также увеличивается у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе. Эти факторы могут ускорить

«саркопеническое ожирение», которое определяется как сочетание избыточного ожирения и низкой мышечной массы или силы. Во многих недавних исследованиях сообщалось, что менопауза и/или саркопеническое ожирение повышают риск ИБС, СД, остеопороза, изменений липидного профиля и воспалительных маркеров IL-4, 5, 6, 7. Таким образом, качественная оценка состава тела в постменопаузе женщин особенно важна [11, 16].

В отличие от БИА DEXA включает незначительное облучение и может использоваться для полевых испытаний. Поэтому все более растет интерес к использованию БИА для оценки состава тела, поскольку он безопасен, неинвазивен, удобен, прост в выполнении и недорог [17;77-79]. Периодическая оценка состава тела с помощью БИА обеспечит сохранение и/или увеличение скелетных мышц и приведет к улучшению здоровья скелета. Насколько нам известно, с годами жировая ткань преобладает над мышечной: снижение уровня эстрогенов после менопаузы вызывает увеличение как общей, так и в особенности центральной жировой массы и уменьшение не только мышечной, но и костной массы. Эти изменения в составе тела вызывают снижение уровня обычной физической активности и скорости основного обмена. В настоящее время доступные многочисленные методы анализа состава тела: антропометрия, метод четырех кожных складок, гидростатическое взвешивание, нейтронно-активационный анализ *in vivo*, антропогаммаметрия по всему телу, ядерно-магнитный резонанс - магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), DEXA и БИА. При оценке их сложности, инвазивности и стоимости, в общем – доступности - только DEXA и БИА являются предпочтительными методами оценки состава тела в клинической практике.

Несколько исследований показали, что БИА может быть полезным методом для оценки состава тела у женщин с ПМ. Например, одно исследование, проведенное в США 2018 году, показало, что БИА может быть использован не только для оценки процента жира и мышечной массы у женщин с ПМ, но и для определения риска развития метаболического синдрома [87, 146].

Другое исследование, проведенное в Канаде в 2019 году, показало, что БИА может быть использован для оценки состава тела у женщин с ПМ, которые занимаются физическими упражнениями. Исследование показало, что БИА может быть более точным методом для оценки мышечной массы, чем другие методы, включая

антропометрию. Диагностические критерии биоимпедансометрии для женщин с ПМ и РМ могут включать оценку не только процента жира, мышечной массы, общего количества воды в организме, но и метаболического возраста, который может указывать на наличие рисков факторов для развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД и других заболеваний, связанных с изменениями гормонального баланса в период менопаузы. Нормальные значения могут зависеть от возраста, роста, веса и уровня физической активности женщины. Как указывалось выше - важно также учитывать другие факторы, такие как наличие заболеваний, прием лекарств, а также общее здоровье и образ жизни [33].

Оценка общего количества воды в организме может помочь выявить нарушения водно-электролитного баланса, что также может быть связано с риском развития ряда заболеваний. Важно отметить, что оценка факторов риска с помощью метода биоимпедансометрии должна проводиться в сочетании с другими методами и учитывать индивидуальные особенности каждой женщины. Это поможет получить более точную и полную картину ее здоровья и определить наиболее эффективные стратегии профилактики и лечения. Однако, как уже упоминалось выше, результаты необходимо интерпретировать с учетом других факторов и подтверждать другими методами, если это необходимо.

БИА состава тела у женщин с ПМ/РМ может быть полезным в исследовании клинических и патофизиологических аспектов и изучении влияния других методов лечения РМ/ПМ, таких как фитоэстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭРы) и немедикаментозные методы, на состав тела пациенток.

Исследования биоимпеданса у женщин с преждевременной и ранней менопаузой показывают наличие различий в составе тела и физиологических показателях. Одно из исследований, проведенное в Японии в 2016 году, показало, что у женщин с ПМ был более высокий процент жировой ткани и меньший процент мышечной ткани, чем у женщин с РМ и у женщин без менопаузы. Также были отмечены более высокие значения ИМТ у женщин с ПМ.

По данным другого исследования, проведенного в Швейцарии, в 2018 году, выявило, что у женщин с ПМ был более низкий уровень мышечной массы и более высокий уровень жировой массы, чем у женщин с РМ и у женщин без менопаузы. Также были отмечены различия в составе тела у женщин с ПМ и РМ в других

исследованиях, включая более высокий уровень жировой массы в области бедер у женщин с ПМ и более высокий уровень жировой массы в области талии у женщин с РМ. Однако, необходимо отметить, что результаты исследований по данной теме не всегда согласованы, и дополнительные исследования необходимы для более точного определения различий в составе тела и физиологических показателях у женщин с ПМ и РМ.

Снижение уровня эстрогенов и прогестерона у женщин с РМ обычно не настолько, как у женщин с ПМ. Важно отметить, что биоимпеданс — это не единственный метод измерения состава тела, и результаты могут отличаться в зависимости от использованного метода и оборудования. Также необходимо учитывать наследственность.

Раннее выявление изменений в составе тела у женщин с ПМ/РМ может помочь в принятии решений по коррекции образа жизни, включая физическую активность и диету, что может помочь уменьшить риск развития метаболических и связанных с ним осложнений. Саркопения, являющаяся характерной для старения, может увеличивать риск развития метаболических заболеваний и повлиять как на качество, так и продолжительность жизни.

Немедикаментозная терапия изменений в составе тела у женщин в период менопаузы может включать следующие подходы:

1. Физическая активность: регулярные упражнения могут помочь сохранить мышечную и уменьшить жировую массу, улучшить общее здоровье. Рекомендуется заниматься аэробными упражнениями, такими как ходьба, бег, плавание или езда на велосипеде, в течение 30 минут в день, не менее 5 дней в неделю. Также рекомендуется занятие силовыми упражнениями, такими как подъемы гантелей, для увеличения мышечной массы.

2. Правильное питание: рекомендуется следить за потреблением белков, жиров и углеводов. Рекомендуется потреблять больше белка и меньше углеводов и жиров. Рекомендуется увеличить потребление овощей, фруктов, злаковых и белковых продуктов, а также уменьшить потребление продуктов с высоким содержанием сахара и жиров.

3. Управление стрессом: стресс может ухудшать состояние здоровья в период менопаузы. Рекомендуется заняться методами релаксации, такими как йога, медитация, дыхательные упражнения, массаж или другие методы.

4. Избегание токсических веществ: курение и употребление алкоголя могут ухудшать состояние здоровья в период менопаузы. Рекомендуется избегать курения и ограничить потребление алкоголя.

5. Общая поддержка здоровья: рекомендуется следить за сном, избегать переедания, контролировать АД и уровень холестерина, а также регулярно проходить обследования и консультации у врача [34].

Немедикаментозная терапия может быть эффективным способом улучшения состояния здоровья женщин в период менопаузы и снизить риск развития различных заболеваний, связанных с изменением состава тела. Кроме того, немедикаментозная терапия может быть безопасной альтернативой для женщин, которые не могут или не хотят принимать гормональные препараты. Важно отметить, что эти методы могут быть эффективными только при регулярном использовании и в сочетании с другими методами [14]. Некоторые исследования также показывают, что немедикаментозная терапия может помочь уменьшить симптомы, связанные с изменениями в составе тела при ПМ/РМ. Например, регулярные физические упражнения могут уменьшить частоту приливов и потливости, а здоровое питание и управление стрессом могут улучшить качество сна и психологическое благополучие. Немедикаментозная терапия также может помочь женщинам снизить риск развития различных заболеваний, связанных с изменением состава тела в ПМ/РМ. Например, физическая активность и правильное питание могут уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и СД [150].

В целом, БИА позволяет дать реальную оценку состояния женщины неинвазивным методом, который считается общедоступным и экономически эффективным по сравнению с другими методами. Имеется возможность оценить в динамике состояние пациенток с ПМ/РМ, что является немаловажным ввиду того, что, организм в данном периоде не стабилен из-за гормональных изменений и его последствий в целом.

§1.4. Современные аспекты профилактики и лечения патологического течения ранней и преждевременной менопаузы

На протяжении почти 40 лет ученые мира стараются найти адекватный подход к лечению и профилактике ПМ и РМ. Так как в период ПМ и РМ выявляется дефицит эстрогенов и многие симптомы связаны именно с ним, и ученые решили, восполнив его в организме - уменьшить проявления и осложнения данной патологии. Имеются данные, уточняющие роль эстрадиола в профилактике заболеваний. Описано несколько механизмов, с помощью которых эстрадиол может ингибировать атеросклероз и поддерживать функцию артерий. Эти механизмы включают благотворное влияние на метаболизм холестерина, прямое действие на артериальную стенку для подавления атеросклеротических изменений и контроль высвобождения катехоламинов. Достижения в молекулярной биологии позволили идентифицировать буквально тысячи клеточных действий эстрадиола. Большая часть этих данных относится к действиям, влияющим на кости, кровеносную, мочеполовую и нервную системы. Кроме того, клинические данные о том, что эстрадиол снижает риск развития рака молочной железы, можно объяснить различными молекулярными механизмами, включая индуцированный апоптозом в клетках рака молочной железы [104].

Профессиональные организации, включая Североамериканское общество менопаузы (NAMS), Британское общество менопаузы и Международное общество менопаузы (IMS), рекомендуют МГТ эстрогенами для женщин с ПМ. Имеются некоторые доказательства, что восстановление патологически низкого уровня эстрогена уменьшит дальнейшее развитие сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и, возможно, деменции. Это приводит к общей рекомендации о продолжении приема эстрогенов у женщин с ПМ или РМ, по крайней мере, до среднего возраста естественной менопаузы (примерно 51 год) [8, 33, 141].

Имеются очень противоречивые данные касающихся МГТ в лечении генитоуринарного синдрома, в то время как местное применение эстрогенов является более эффективным по сравнению с пероральным. МГТ уменьшает частоту и выраженность депрессивных расстройств, приводит к улучшению памяти и концентрации внимания, помогает восстановлению нормального

сна, энергичности, эмоциональности, повышает эластичность кожи у женщин с ПМ/РМ [38, 102]. Доказана эффективность МГТ в профилактике поражений опорно-двигательного аппарата [20].

По данным российских исследователей, в целом довольны терапией гормональными препаратами 95,1% женщин 35–50 лет [35]. МГТ назначается в следующих режимах: монотерапия эстрогенами или гестагенами, комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом или непрерывном режиме. Имеются результаты исследований, в которых вышеуказанная терапия, устраняя симптомы, уменьшает вероятность рака шейки матки в 2 раза, сокращая этим более, чем на 40% общую женскую смертность [107].

Исследование WHI и ELITE, сообщили, что МГТ нужно начинать как можно раньше с первыми появлениями симптомами ПМ. МГТ эстрогенам, которая оптимизирует сердечно-сосудистую защиту [123, 136]. Большинство исследований показывают, что наилучшие сердечнососудистые результаты были у женщин, которые применяли её в течение 10 и более лет. Преимуществом в этой терапии имеет селективный модулятор эстрогенной активности (тиболон), который обладает эстрогенным, гестагенным и слабыми андрогенным свойствами [133].

В современном обществе женщины с ПМ/РМ предпочитают растительные препараты, которые в некоторой мере могут составить альтернативу МГТ. Экстракты красного клевера и цимифуги кистевидной могут нивелировать нейровегетативные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома в ранних этапах. Кроме того, ученые все больше сталкиваются с данными касающиеся эффективности растительного пептида β -аланина – обладающего как центральным, так и периферическим (блокирующим дегрануляцию тучных клеток) действием. Описана возможность купирования начинающегося прилива сублингвальным применением 1200 мг β -аланина [15]. Но единственной группой препаратов для лечения климактерического синдрома с уровнем доказательности А (базируются на надежных и непротиворечащих научных доказательствах) является МГТ и главная ее составляющая – эстрогены, при легкой и средней тяжести климактерического синдрома возможно назначение гормоноподобных соединений, фитопрепаратов, β -аланина (уровень доказательности В базируется на недостаточно надежных или

противоречащих доказательства), растительное средство куркумин - эффективно ингибирует вызванный d-галактозой окислительный стресс, апоптоз и повреждение яичников с помощью механизма, включающего сигнальные пути Nrf2/НО-1 и PI3K/Akt. Это позволяет предположить, что куркумин является потенциальным вспомогательным защитным средством против ПНЯ [114, 155, 156].

В исследовании Адамян Л.В., (2021), Новиковой В.А. с соавт. (2018) с участием 50 женщин с ПНЯ среднего и позднего репродуктивного периода, было изучено влияние МГТ на облегчение симптомов РМ. Средний возраст женщин с ПМ\РМ составил $30,0 \pm 1,2$ лет. Для восполнения недостатка женских половых гормонов использовали эстроген содержащие препараты в форме вагинальных суппозиториев в дозе 0,5 мг ежедневно в течение 3 нед. затем пациенток переводили на поддерживающую дозу по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 2 мес. В результате у 86% пациенток определили облегчение симптомов РМ. [4, 5]

Недавние данные обширных исследований свидетельствуют о возможных дифференциальных эффектах в зависимости от типа эстрогена, пути введения или состава МГТ. Исследование WHI выявило незначительные тенденции снижения частоты ишемической болезни сердца, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний для трансдермального эстрадиола по сравнению с пероральными эстрогенами. Трансдермальная МГТ также не показывает увеличения риска венозной тромбоэмболии даже у женщин с ожирением или сопутствующей тромбофилией, вероятно, избегая эффекта первого прохождения через печень, не повышая уровни факторов свертывания крови или гепатосвязывающих глобулинов [65].

В исследовании медицинского центра Калифорнии приводятся результаты экспериментального применения стволовых клеток для восстановления функции яичников в этапе ПНЯ, не переходя на ПМ или РМ. [9, 73].

В исследованиях также изучалась роль кломифена, гонадотропинов, агонистов и антагонистов ГнРГ, глюкокортикоидов и гормональной терапии менопаузального периода. Не было продемонстрировано явного преимущества агонистов ГнРГ. Было рекомендовано использовать добавки дегидроэпиандростерона (ДГЭА) для увеличения количества ооцитов, извлеченных в циклах вспомогательного зачатия, повышения частоты наступления

беременности и снижения частоты выкидышей. Недавние исследования показали улучшение количества фолликулов и уровня гормонов в группах, получавших ДГЭА, но требуются более масштабные и долгосрочные исследования [47, 78].

При использовании МГТ у женщин с ПМ/РМ необходимо взвесить преимущества и риски для конкретных пациентов, такие как основные факторы риска сердечнососудистых заболеваний, рака молочной железы или заболеваний печени. Основываясь на многих недавних двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и повторно проанализированных данных WHI, которые не показывают побочных эффектов у женщин в возрасте 50–54 лет, NAMS рекомендует низко дозовую МГТ в течение коротких периодов времени для коррекции тяжелых симптомов менопаузы у женщин с низким риском, особенно при наличии вазомоторных симптомов. Большинство причин РМ находятся вне контроля пациентки. Единственными факторами риска, которые они сами могут предотвратить являются вредные привычки, которые играют немаловажную роль в развитии ПМ/РМ [82, 112].

В двух исследованиях оценивали влияние МГТ на толщину интима-медиа сонных артерий, которая меняется с возрастом и является установленным показателем прогрессирования атеросклероза. Первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование «Лечение эстрадиолом в ранней и поздней постменопаузе» для проверки временной гипотезы, впервые предложенной Кларксоном [42, 51, 63], согласно которой благоприятные эффекты МГТ зависят от того, когда МГТ начинается до образования бляшек, показало меньше прогрессирование по сравнению с плацебо. Другое исследование, Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), (2011) показало, что МГТ, как пероральная, так и трансдермальная в низких дозах, применяемая у женщин в ранней менопаузе, не влияла на прогрессирование бляшек. Однако из исследования KEEPS были исключены женщины с показателем кальция в коронарных артериях ≥ 50 единиц Агастона, что является маркером субклинического атеросклероза. Измерения бляшки не показали прогрессирования атеросклероза ни в одной из групп, возможно, потому что женщины наблюдались всего 4 года, что может быть слишком коротким временем для выявления прогрессирования патологии [30,80]. Хотя

данные последующего наблюдения WHI показывают, что своевременное применение МГТ у женщин в возрасте 50–59 лет снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, общая частота событий (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) слишком низка и не достигает статистической значимости [136].

Возраст наступления менопаузы следует учитывать как часть стратификации риска сердечнососудистых заболеваний. Однако использование кардиопротекции в качестве обоснования МГТ нецелесообразно. «Официальная рекомендация по МГТ для кардиопротекции», подтвердила решающую роль времени начала МГТ по отношению к наступлению менопаузы, с началом МГТ у женщин моложе 60 лет или в первые 10 лет менопаузы связаны со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний [85, 90, 143]. Тем не менее, все еще необходимы дальнейшие исследования, оценивающие использование МГТ в зависимости от формы, пути и продолжительности введения, на кардиометаболические эффекты, уменьшения симптомов и улучшения качества жизни у женщин с ПМ/РМ [91, 93].

На сегодняшний день приоритетом современной медицины является профилактическая терапия заболеваний, ввиду этого мы считаем, что, у женщин с ПМ/РМ нужно проводить первичную, вторичную профилактическую, также корригирующую терапию в зависимости от стадии/степени развития патологии. Первичная профилактика вбирает себя, в первую очередь, изменения некоторых привычек в быту, например, отказ от курения, употребления алкоголя, ограничения психической перегрузки, стресса, увеличения физической активности, сбалансированного питания, в целом следования здоровому образу жизни. При необходимости назначается корригирующая МГТ. Для вторичной профилактики данного состояния также рекомендуется занятие спортом, прием некоторых пищевых добавок, которые обладают антиоксидативным эффектом, МГТ и соблюдение здорового образа жизни.

Так как ПМ или РМ сопряжены со снижением половых гормонов а именно эстрогена, прогестерона и тестостерона, появляется потребность в замещении или поддержании уровня гормонов, особенно эстрогенов. Для этого препаратами первого ряда являются фитоэстрогены, они повышают КЖ посредством предотвращения заболеваний сердца, лечения атеросклероза. Также он уменьшает симптомы климакса, уменьшает количество приливов,

устраняет зуд и дискомфорт во влагалище. Также фитоэстрогены полезны для поддержания плотности костно-суставной системы. Растущий интерес в западных странах к использованию фитотерапии для лечения симптомов, связанных с менопаузой, побудил Испанское общество менопаузы (AEEM) обновить свое заявление о позиции, сделанное в 2009 году, о роли клопогона черного (*Cimicifuga Racemosa*) в лечении симптомов менопаузы.

Для изучения наилучших имеющихся доказательств была собрана группа экспертов как клинического, так и исследовательского профиля. Отдельные исследования были получены с помощью электронного поиска, включая поисковые системы Интернета MEDLINE-Pubmed (1997 г. – декабрь 2021 г.) и Кокрейновский регистр контролируемых исследований.

Большинство хорошо спланированных исследований, опубликованных в последние годы, были проведены с изопропанольным экстрактом клопогона черного/ *S.racemosa*. Наиболее распространенная доза составляет 40 мг/день, позволяющая добиться значительного уменьшения количества приливов (особенно у женщин с интенсивными приливами) и улучшения настроения. При использовании в рекомендуемых дозах *S.racemosa* не вызывает существенных побочных реакций. *Cimicifuga Racemosa* является эффективным и безопасным вариантом лечения для облегчения вазомоторных симптомов. Наконец, необходимы дальнейшие клинические исследования с достаточным набором пациентов и более длительным наблюдением за ними [54, 70].

Кроме фитоэстрогенов на сегодняшний день одним из широко используемых негормональных средств являются препараты индола биологически активные вещества которые входят в состав растений. Учеными было определено что, имеется взаимосвязь между потреблением овощей семейства крестоцветных опухолями органов гениталия. У данного ряда препаратов имеется свойство устранения канцерогенных метаболитов. Кроме того, он тормозит развитие вируса папилломы человека (ВПЧ) сопряженное с ним процесс малигнизации. Ещё одним свойством является антиоксидантный эффект, который можно использовать для антиэйдж терапии. Инозитол на сегодняшний день начался применяться чаще, так как он является безопасным и эффективным средством при лечении ПМ/РМ. Его основное свойство заключается в том что, он повышает чувствительность к инсулину. В результате чего, он уменьшает

гиперандрогению и улучшает функцию яичников. Также он имеет эффект снижения риска метаболических заболеваний. Он является посредником гормонов ФСГ, фракция инозитола в виде миоинозитола считается полезным в отношении ФСГ/ЛГ при ПМ/РМ и улучшает регуляцию менструального цикла [13, 64].

ПМ/РМ имеют ближайшие и отдаленные неблагоприятные последствия для физического и психического здоровья женщины. Ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение. В настоящее время имеется улучшенный доступ к новым диагностическим инструментам и более эффективным вариантам сохранения функции яичников у молодых женщин. Оптимизация лечебно-профилактических подходов подразумевает также политику пропаганды безопасности гормональной терапии, сосредоточения на эффективном управлении менеджменте женщин с ПМ/РМ для улучшения результатов в отношении их здоровья [110]. Обмен информацией между исследователями и новой международной базой данных о женщинах с ПНЯ – ПМ/РМ улучшит понимание и менеджмент этим заболеванием.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Клиническая характеристика исследуемых женщин

На I этапе исследования проведен экспресс-опрос 1525 женщин в репродуктивном, пери- и постменопаузальном возрасте с 2020-2023 годы путем одномоментного скринингового анкетирования. Из данной когорты были исследованы 93 женщины с ПМ и РМ для проведения II и III, основных, этапов обследования, за которыми в последующем было проведено проспективное наблюдение и 57 из них - лечение. Все специализированные исследования и лечебно-профилактические мероприятия проводились в городской поликлинике №3 города Андижан.

I этап экспресс-опроса 1525 женщин 30-60 лет позволил выявить путем анкетирования группы женщин с ПМ и РМ, их распространенность в узбекской популяции. Средний возраст обследованных женщин составил $48,7 \pm 0,38$ лет. Нами было выявлено, что в узбекской популяции своевременная менопауза наступала у 87,7% женщин, ПМ – у 26 (1,7%) и РМ – у 101 (6,62%) хирургическая менопауза – у 61 (4%) женщины (диаграмма 2.1).

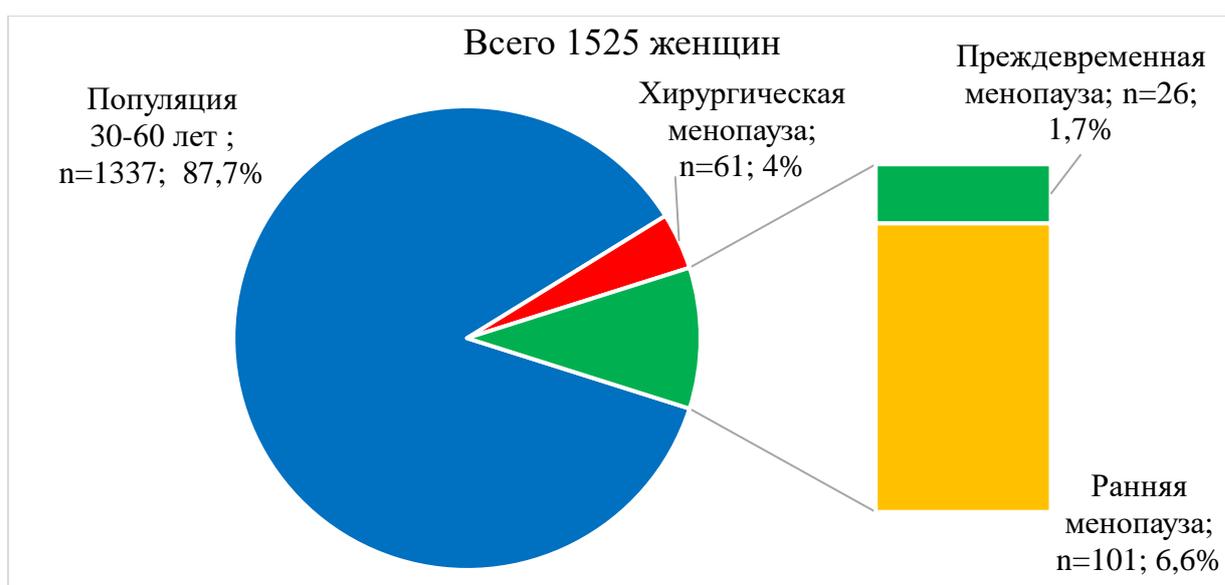


Диаграмма 2.1. Обследованные женщины на I этапе, (абс., %)

Следовательно, 12,3% женщин исследуемой популяции (каждая 8-я) имеют менопаузу раньше физиологического срока ее

наступления и у 8,3% (каждая 12-я) – при исключении хирургической менопаузы.

На II этапе изучено состояние здоровья и проведена сравнительная оценка состояния здоровья 93 женщин в возрасте от 30 до 49 лет путем анализа заполненных анкет, результатов общего клинического и специального гинекологического осмотров, с последующим анализом полученных данных в сравнении с контрольной группой женщин аналогичного возраста.

Женщины были разделены на группы: основную и контрольную. Основную группу составили 60 женщин с ПМ и РМ, которая в свою очередь была разделена на 2 группы;

1 группа, (n=26) – женщины с ПМ (средний возраст $43,4 \pm 0,59$ лет);

2 группа, (n=34) – женщины с РМ (средний возраст $46,3 \pm 0,36$ лет);

Контрольную группу, (n=33) – составили условно здоровые женщины аналогичного возраста (средний возраст $47,9 \pm 0,54$ лет), часть из находились в естественном перименопаузальном периоде, а часть (соответственно возрасту) имели своевременную спонтанную менопаузу (диаграмма 2.2).

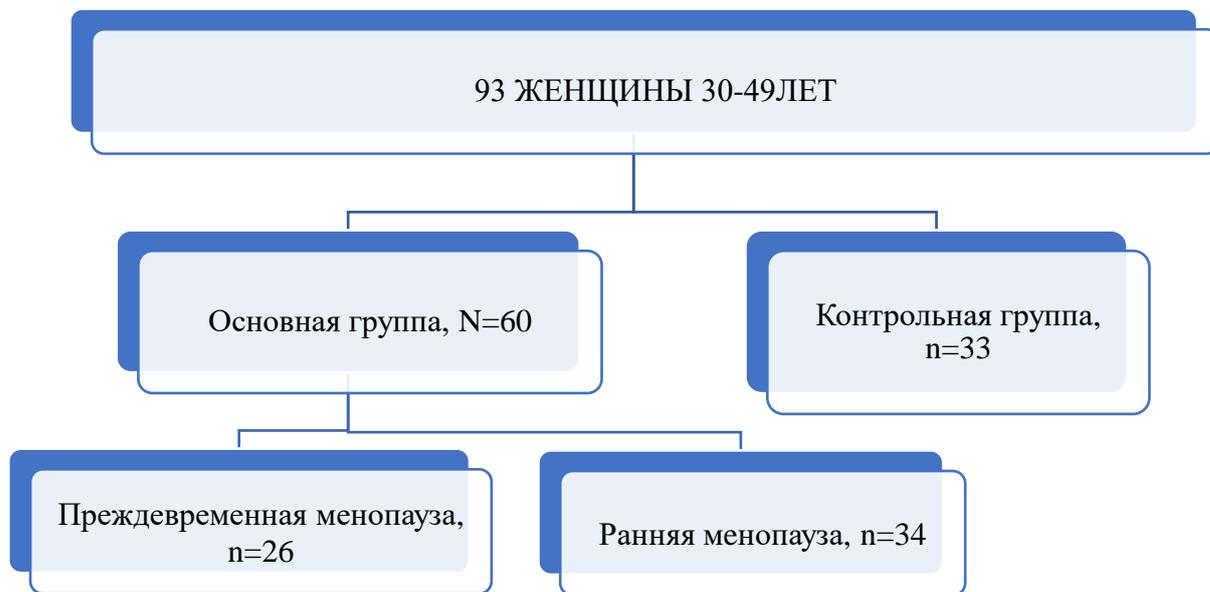


Диаграмма 2.2. Группы исследуемых женщин на II этапе

Проведение сравнительного анализа результатов исследования женщин основной и контрольной групп позволило определить предикторы развития ПМ и РМ, а также их патологического течения.

На заключительном этапе была разработана электронная программа-алгоритм по ведению женщин с ПМ и РМ путем

индивидуального подхода к оказанию лечебно-профилактической помощи.

Критерии включения женщин в основные группы исследования: возраст 30-49 лет, отсутствие менструаций как минимум от 1 года до 6 лет, длительность постменопаузы до 6 лет, отсутствие приема МГТ, гормональной контрацепции, антидепрессантов, а также препаратов для лечения в течение минимум за 6 месяцев до начала исследования, уровни ФСГ ≥ 25 МЕ/л, ЛГ ≥ 30 МЕ/л, АМГ $< 0,1$ нг/мл с двукратным определением с интервалом не менее 4-6 недель, а также верификация истощенного фолликулярного аппарата: отсутствие, единичные, либо не более 2х антральных фолликулов в каждом яичнике, их гомогенная структура в целом (отсутствие ячеистости) при нормальных размерах матки, толщина эндометрия $< 4-5$ мм; результаты маммографии – BIRADS I, II; ПАП-тест – нормальная цитограмма, LSIL (ASC-US, CIN I),

Критерии исключения: наличие злокачественных опухолей молочной железы, эстрогензависимых и других злокачественных новообразований другой локализации в настоящее время и в анамнезе; хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения, острые патологические воспалительные и невоспалительные процессы, беременность, хирургическая менопауза, аменорея, обусловленная гормональными нарушениями – гиперпролактинемией и другой декомпенсированной эндокринной патологией, результаты маммографии – BIRADS III, IV, V; результаты ПАП-теста - HSIL (CIN II-III), Cr in situ, AGC.

Из представленных данных видно, что все были женщины практически идентичного возраста с недостоверно более молодым возрастом в группе с ПМ. Средний возраст всех исследуемых женщин по группам был от $43,4 \pm 0,59$ до $47,9 \pm 0,54$ лет.

Подавляющее большинство женщин были узбечками – 77 (82,7%) - от 78,8 до 88,5% (табл. 2.2). Второй национальностью по частоте были – русские женщины – они составили в среднем 7,5%, от их отсутствия в группе с ПМ до 9% - в контрольной. Достоверных различий по частоте встречаемости других национальностей по группам не отмечалось.

Таблица 2.1

Возрастные группы исследуемых женщин, абс, % (M±m)

Возрастные группы лет	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n=34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
30-34	2	7,7±5,3	-	-	-	-
35-39	6	23,1±6,4	-	-	-	-
40-44	8	30,7±7,9	8	23,5±2,7	7	21,2±3,2
45-49	10	38,5±9,7	26	76,4±4,2**	17	51,5±3,9
50-54	-	-	-	-	9	27,3±3,5
Средний возраст	43,4±0,59		46,3±0,36		47,9±0,54	

Примечание: *-достоверно по сравнению с контрольной группы (**-P<0,01)

Таблица 2.2

Национальность исследуемых женщин, абс, % (M±m)

Национальность	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
узбечки	23	88,5±6,4	28	82,4±3,8	26	78,8±3,2
русские	-	-	2	5,9±2,4	3	9,1±2,2
татарки	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	2	6,1±1,9
казашки	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
корейки	-	-	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
другие	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	-	-

В основном все исследуемые женщины состояли в браке в настоящее время – 24 (92,3%); 94 (93,1%) в группах с ПМ и РМ и 155 (92,8%) - в контрольной группе. Остальные 23 (7,8%) женщины были

одинокими – незамужними или вдовствовали и не имели полового партнера на момент обследования. Средний возраст вступления в брак был приблизительно одинаков: $21,7 \pm 0,21$ лет: у женщин с ПМ – $22,5 \pm 1,0$; $21,9 \pm 0,35$ лет – с РМ и $21,5 \pm 0,25$ лет - в группе контроля.

Место проживания исследуемых женщин представлено в табл 2.3 и данные свидетельствуют о том, что городские жительницы преобладали над сельскими во всех исследованных группах, их отношение в группе с ПМ было практически равным, в группе с РМ - 2,5:1, в контрольной - составило приблизительно 2:1. Это свидетельствует том, что урбанизация является фактором, предрасполагающим к развитию ПМ.

Таблица 2.3.

Место проживания исследуемых женщин, абс, % (M±m)

Место жит-ва	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза. n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс	%	абс	%	абс	%
Городские	16	$61,5 \pm 9,7$	24	$70,6 \pm 4,6$	22	$66,5 \pm 3,7$
Сельские	10	$38,5 \pm 9,7$	10	$29,4 \pm 4,6$	11	$33,3 \pm 3,7$

При анализе образовательного уровня исследуемых женщин было выявлено, что самый низкий образовательный уровень наблюдался у женщин с ПМ – в данной группе каждая 4я (26,9%) имела среднее образование (табл. 2.4). Для женщин РМ и группы контроля было характерно практически одинаковое число женщин со средним специальным и высшим образованием (от 38,2 до 42,4%).

Таблица 2.4.

Степень образования исследуемых женщин, абс, %

Образование	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n=34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неполн средн	0	0	1	$2,9 \pm 1,7$	-	-
Среднее	7	$26,9 \pm 8,9$	4	$11,8 \pm 3,2$	5	$15,2 \pm 2,8$
Среднее спец.	10	$38,5 \pm 9,7$	14	$41,2 \pm 4,9$	13	$39,4 \pm 3,8$

Неполн высш.	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
Высшее	8	30,8±9,2	13	38,2±4,9	14	42,4±3,8

Вид деятельности наиболее часто был смешанным – от 65,4 до 77,8%, в то же время в группе женщин с ПМ практически каждая 4-я (23,1%) женщина отмечала физический характер труда, что, вероятно связано с низким образовательным уровнем именно в данной группе женщин (табл. 2.5).

Таблица 2.5.

Вид деятельности исследуемых женщин, абс, %

Деятельность	Физическая		Умственная		Смешанная	
	абс	%	абс	%	абс	%
Преждевременная менопауза, n=26	6	23,1±8,4	3	11,5±6,4	17	65,4±9,5
Ранняя менопауза, n=34	15	44,1±5,0	5	14,7±3,5	14	41,2±4,9
Контрольная группа, n=33	4	12,1±2,5	3	9,1±2,2	26	77,8±3,2

Значительная доля исследуемых была медработниками, что обусловлено тем, что выявление женщин с ПМ и РМ проводилось в медучреждениях (поликлиниках, стационарах), кроме того – женщины, работающие в медучреждениях - более организованы в плане проводимых диспансерных осмотров, они были чаще мотивированы на обследование и получение терапии, а также за ними было проведено динамическое лечение в ходе нашего обследования.

Давая социальный портрет исследуемым группам женщин, следует отметить, что подавляющее число - было узбечками, замужними, медработниками, средний возраст их вступления в брак составил 21-22 года, отношение городского населения к сельскому составило 2:1, вид деятельности у всех групп в основном был смешанным (физически-умственным). Практически 1/3 женщин имели законченное высшее образование, а группа с ПМ отличалась

все же низким образовательным уровнем и большей физнагрузкой в повседневной жизни.

Всем обследованным женщинам было проведено обучение по соблюдению здорового образа жизни, предложена для заполнения анкета-вопросник для определения методом активного выявления их жалоб, анамнеза, качества жизни, признаков эстрогендефицита.

§2.2 Методы исследования

Женщинам проводилось комплексное обследование, включающее в себя общеклинические и специальные методы исследования: гинекологический, психологический, клинико-лабораторные: биохимический, инструментальный (УЗИ, биоимпеданс), также проводился статистический анализ.

Всем женщинам проводились: сбор жалоб и анамнеза, общий и специальный гинекологический осмотры, клинико-лабораторные исследования, антропометрия, вычисление индекса массы тела (ИМТ), измерение АД.

Диагностику избыточной массы тела и степени ожирения проводили путем расчета индекса массы тела (ИМТ) – индексу Кетле по формуле Brey (1981): $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$

Оценку ИМТ проводили согласно критериям Международного комитета экспертов ВОЗ (1997): менее 18,5 – дефицит массы тела; 18,5-24,9 -здоровый вес; 25,0-29,9 - избыточная масса тела; 30,0-34,9 - ожирение I степени; 35,0-39,9 - (выраженное) ожирение II степени; 40 и более - (резко выраженное или морбидное) ожирение III степени.

По показателю ИМТ определяли и степень риска сердечно-сосудистых осложнений. ИМТ в пределах 26-30 свидетельствовала о малой вероятности возникновения метаболических нарушений, свыше 40 - высокой степени риска развития метаболических нарушений.

Для выявления типа ожирения сантиметровой лентой по методике Stern J.S. (1995): производили измерение окружности талии (ОТ). $ОТ > 80$ см интерпретировали как висцеральное ожирение, рассчитывая соотношение $ОТ/ОБ$, судили о висцерально-андроидном (абдоминальном) ($>0,85$) или о гиноидном ($ОТ/ОБ < 0,85$) типе распределения жира.

Социологические/специфические психометрические методы

Согласно Хельсинской декларации проведения медицинских исследований (2013), после проведения беседы проводилось анкетирование на условиях добровольного информированного согласия.

Для оценки степени тяжести КС и решения вопроса о выборе метода лечения проводилось определение модифицированного менопаузального индекса Куппермана (1959) (ММИК) в модификации Е.В. Уваровой (1982). ММИК был представлен суммой баллов, оценивающих нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные расстройства. Интенсивность симптомов выражалась от 0 до 3 баллов, которые затем суммировались. Легкой, 1 степени тяжести КС соответствовало 12-34 баллов; средней - 2 степени - 35-57 баллов, 3ей, тяжелой степени КС ≥ 58 баллов.

Для оценки КЖ за основу был взят вопросник, разработанный в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (1998) [60; с.203-216] который с учетом региональных, национальных особенностей и местных традиций был адаптированный. Вопросники заполнялись женщинами самостоятельно. Оценка КЖ включала 7 компонентов: физиологическую активность (ФА) – 6 пунктов, психическое состояние (ПС) – 9 пунктов, общественную (ОД) – 6 пунктов и личную деятельность (ЛД) – 6 пунктов, сексуальную функцию (СФ) – 6 пунктов и субъективная оценка своего здоровья – 5 пунктов. Заполнение вопросника занимало около 10 минут. Каждый пункт оценивался по 6-бальной шкале: при отсутствии признака и отрицательного ответа – 0; в случае положительного ответа: 1 – не сильное, редко; 2 – не сильное, постоянно; 3 – средней степени; 4 – выраженное, сильное; 5 – чрезмерно выраженное. Общая максимальная сумма баллов – 190. В итоге каждая пациентка оценивала свое КЖ как «хорошее», «удовлетворительное» или «плохое». Интерпретация результатов осуществлялась согласно приложенным инструкциям. На основании полученных ответов для каждого показателя КЖ вычислялись средние значения, сравниваемые по группам, с наличием признаков КС и без таковых,

а в последующем – до, в процессе (3 мес) и после (6 мес) проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Биохимические методы исследования

Исследования проводились в диагностическом центре г. Андижан в отделе гормональной и функциональной диагностики (директор Б.А. Абдунабиев, врач лаборант Н.В. Старцева) на основе двустороннего научного сотрудничества.

Оценка показателей липидного профиля проводилась в сыворотке крови на анализаторе фирмы «Hoffman-La-Roche» (Австрия) с использованием реактивов фирмы Human (Германия) и энзиматическим ферментативным методом: определялись общий холестерин (ОХс), холестерин липопротеины низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности ЛПВП), триглицериды (ТГ) Уровень ЛПНП (в ммоль/л) вычисляли по формуле W. T. Friedwald, 1972):

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХс} - \text{ЛПВП} - (\text{ТГ}/2,2)$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХс} - (\text{ЛПВП} + 0,45 \times \text{ТГ})$$

Коэффициент атерогенности (КА) высчитывался по формуле А.Н. Климова и Н.Г. Никульчевой, (1999):

$$\text{КА} = (\text{ОХс} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$$

Углеводный обмен исследовался определением натошак глюкозы (ммоль/л) в сыворотке крови (глюкозооксидазный колориметрический метод) на биохимическом полуавтоматическом анализаторе-фотометре 5010V5+ (Германия), с определением индекса TuG, вычисляемый по формуле:

$\text{TuG} = \text{триглицериды (мг/дл)} \times \text{глюкоза натошак(мг/дл)} / 2$
Повышение данного показателя выше 4,49 (пороговое значение) оценивалось как инсулинорезистентность. При необходимости проводился стандартный глюкозотолерантный тест.

Определение СРБ в сыворотке крови определяли количественным методом ИФА с помощью тест-систем ООО «Хема» (Россия), с аналитической чувствительностью 0,05 мг/л.

Гормональные методы исследования

Также для достоверной диагностики ПИ и РМ у женщин с аменореей в сыворотке крови определяли уровень ФСГ (3,2-20 mlU/ml) и антимюллерова гормона (АМГ 0,334-7,834 ng/ml). Наступление менопаузы подтверждалось повышением уровня ФСГ

выше 25 МЕ/л, и АМГ – ниже 0,1. Указанные параметры определяли исходно и через 6 месяцев лечения.

Инструментальные методы исследования **Ультразвуковое диагностическое исследование**

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось по стандартной методике на ультразвуковых аппаратах LandWind medical Model Mirror2 50V60Hz500VA с использованием конвексного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и вагинального датчика с рабочей частотой 7,5 МГц (Китай) в режиме реального времени. В протокол исследования включали длину, ширину, переднезадний размер матки, а также определялось состояние придатков матки: яичников – размер, объем, фолликулярный аппарат, труб. Для оценки эндометрия определялись: переднезадний размер М-эхо - толщина (полость расширенная, линейная); степень выраженности (равномерно, неравномерно); эхоструктура; эхогенность; контуры на границе с миометрием (четкие, нечеткие); сосудистый рисунок.

Биоимпедансное исследование

Биоимпедансное исследование проводилось на анализаторе состава тела ABC-01 производства Научно-технического центра «Медасс» (Россия, г. Москва) с программным обеспечением (рис. 2.1-2.2)..



Рис. 2.1. Биоимпедансный анализатор ABC-01 «Медасс»



Рис. 2.2. Схема расположения электродов на руках и ногах

Биоимпедансные измерения моделируются математически с использованием высокоразрешающих трёхмерных геометрических моделей тела человека. Путем биоимпедансного анализа (БИА) полученные результаты оценивают композиционный состав тела:

основной обмен (ОО), ИМТ, жировая масса тела (ЖМТ), безжировая (тощая масса тела - БМТ), активная клеточная масса (АКМ), скелетно-мышечная масса (СММ), общая вода в организме (ОВО), объём внеклеточной жидкости (ВКЖ) и % содержание жира в организме (ЖМТ). Все перечисленные параметры представляются на фоне графических шкал, составленных в зависимости от пола, возраста и длины тела исследуемого. на шкале отметка слева указывает на показатели ниже, справа – выше нормативных значений, кроме этого, справа от шкал представлены % показатели от нормы по каждому измеряемому параметру. с расчетом фазового угла биоимпеданса – параметра, отражающего состояние клеточных мембран, скорости обменных процессов, который отражает тренированность мышечной массы (высокое значение), и степень астенизации и выраженности катаболических процессов (низкое значение).

Фазовый угол импеданса измеряется на частоте 50 кГц – является арктангенсом отношения реактивного (ОО/АКМ) и активного сопротивления (ОВО/БМТ, СММ) тканей и отражается на графике с %-ным ЖМТ. Клинические нормы фазового угла для 18-55 лет:

- менее $4,4^{\circ}$ – существенно ниже нормы – высокая вероятность катаболических сдвигов;
- от $4,4$ до $5,4^{\circ}$ – ниже нормы - гиподинамия;
- от $5,4$ до $7,8^{\circ}$ – в норме;
- более $7,8^{\circ}$ – выше нормы – характерны для спортсменов.

Нормы содержания жира для женщин 18-55 лет:

- менее 20% - истощение;
- от 20-50% - пониженное содержание жира;
- от 25-30% - в норме;
- от 30-35% - повышенное содержание
- более 35% - ожирение.

Также аппаратом выдается график возрастных изменений диапазона значений фазового угла и его средние значения для здоровых. На графике красная стрелка указывает значение фазового угла исследованного индивидуума с определением процентного отклонения показателей от нормы. Три последних показателя выдаются аппаратом биоимпеданса в автоматическом режиме.

Следует отметить, что величина фазового угла высоко коррелирует с БМТ, чем выше фазовый угол – тем выше функциональные возможности организма. Ценность БИА состоит в

том, что мониторинг, например, распространенности избыточной массы тела/ожирения повышает риск развития хронических заболеваний в последующие годы жизни.

Статистический метод исследования

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel 7.1» и пакета прикладных программ «Statistika» версия 7, StatSoft Inc. (США).

В качестве статистических критериев использовались параметрические – t-критерий Стьюдента и непараметрические – знаково-ранговый T-критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни для уровня значимости $P \leq 0,05$. Данные при условии нормального распределения были представлены в виде средней арифметической (M) изучаемого показателя среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %).

Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и риска развития relative risk (RR) и их 95% доверительного интервала (95%ДИ). Значение $OR=1$ ($RR=1$) показывало отсутствие ассоциации. Значение $OR>1$ ($RR>1$) рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с признаком (фактор повышенного риска), $OR<1$ ($RR<1$) – как отрицательную ассоциацию (фактор пониженного риска).

Коэффициент корреляции Спирмена (γ) рассчитывался для исследования связи показателей, при $\gamma>0,75$ связь между показателями оценивалась как сильная, при $\gamma=0,7-0,25$ — средней силы, при $\gamma<0,25$ - слабая.

§2.3. Методы дифференцированного лечения

Согласно разработанному алгоритму ведения женщин с патологическим течением ПМ и РМ, была разработана программа терапии с индивидуальным подходом, основанная на отсутствии противопоказаний к предлагаемому методу терапии, направленная на решение потребностей/целей женщины, и лечение выявленных медицинских проблем, требующих терапевтического и профилактического воздействия. У всех женщин было получено информированное согласие.

На III этапе изучалась эффективность лечебно-профилактических мероприятий у 84 женщин в возрасте от 30 до 49 лет (средний возраст 44,2 лет), которые в зависимости от клинических проявлений патологического течения ПМ и РМ, длительности менопаузы и в связи с этим с различным терапевтическим подходом были определены на 2 группы. Контрольную группу составили 30 женщин, не получавшие лечение.

Женщины были в ранней постменопаузе продолжительностью от 1 года до 5 лет (оптимальное «окно терапевтических возможностей»). так, лечебно-профилактическим мероприятиям подверглись 24 женщин с ПМ, 33 – с РМ и 30 – женщины не получавшие лечение. В зависимости от показаний, выбора, а также отсутствия противопоказаний, пациентки получили предлагаемую программу лечения и профилактики.

57 женщинам в ПМ и РМ с КС, МС с учетом их жалоб и потребностей, предпочтений, показаний и противопоказаний назначено:

1 группе, (n=27) – циклическая МГТ (2 мг 17 β -эстрадиола + 10 мг дидрогестерона/сут);

2 группе, (n=30) занятия дозированными физическими нагрузками по 40 мин через день, фитоэстроген - *Cimitifuga Rasemosa* по 1 таб 2 раза в день или по 30 кап 2 раза и инозитол по 2000 мг ежедневно;

группу контроля, (n=27) составили женщины без терапии.

Клиническая и лабораторная эффективность проводимых мероприятий оценивались через 3-6 месяцев.

ГЛАВА III. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С РАННЕЙ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ МЕНОПАУЗОЙ

§3.1. Сравнительная оценка состояния здоровья женщин с ранней, преждевременной и своевременной менопаузой

С целью сравнительной оценки состояния здоровья в ПМ и РМ, нами был проведен опрос и осмотр женщин основных (ПМ и РМ) и контрольной групп, также изучены соматический, акушерско-гинекологический анамнезы, проведены общесоматическое, психометрическое, гинекологическое, биохимическое, гормональное и биоимпедансное исследования.

Результаты опроса и осмотра показали, что из соматической патологии во всех группах лидирующие позиции по частоте встречаемости занимали заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), щитовидной железы и заболевания мочевыделительной системы, а гипертоническая болезнь (ГБ) конкурировала с анемией (табл. 3.1). Частота заболеваний ЖКТ отмечалась с частотой от 32,3% - в группе с РМ до 48,5% - в группе контроля. Так, практически каждая четвертая женщина с ПМ (1 группа) страдала гепатохолециститом, гастритом (23,1%), Краевая патология – заболевания щитовидной железы были второй по частоте экстрагенитальной патологией и также наиболее часто (у 46,2%) были диагностированы в группе с ПМ (1 группа), тогда как в остальных группах частота выявления зоба была от 36,6% (2 группа – с РМ) до 39,4% (контрольная группа). Из указанной патологии щитовидной железы – у каждой 2ей женщины отмечался аутоимунный тиреоидит. Как выяснилось, частота еще одной краевой патологии среди женщин – анемии - была выявлена наиболее часто – у каждой пятой женщины 1й (ПМ) группы, а наиболее реже – у каждой 10й женщины (11,7%) 2й группы (РМ). Составляющие метаболического синдрома - ГБ и сахарный диабет (СД) были четко возраст-ассоциированными заболеваниями. Так, ГБ у женщин с ПМ отмечалась в 11,5%, а у женщин с РМ и контрольной – практически у каждой пятой – 20,5 и 21,2% - почти в 2 раза чаще. СД в группе с ПМ не встречался, а выявлялся в группах с РМ и контрольной (2,9 и 6,0%, соответственно).

Таблица 3.1.

Экстрагенитальные заболевания у исследованных женщин, (абс., %)

Заболевания	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс	%	абс.	%	абс	%
Анемия	5	19,2±7,9	4	11,7±3,2	5	15,1±2,7
ГБ	3	11,5±6,4	7	20,5±4,1	7	21,2±2,9
Гипотония	0	0	2	5,0±2,2 [^]	1	3,0±1,4
ИБС	1	3,8±3,8	2	5,9±2,4	1	3,0±1,4
ВСД НЦД	2	7,7±5,3	2	5,9±2,4	3	9,1±2,1
Мигрень	1	3,8±3,8	1	1,0±1,0	1	3,0±1,4
Заб дых системы	2	7,7±5,3	4	10,9±3,1	5	15,2±2,8
Гастрит	6	23,1±8,4	7	19,8±4,0	7	21,2±3,1
Гепатохолецистит	6	23,1±8,4	4	11,9±3,2	6	18,2±2,9
Колит	1	3,8±3,8*	5	13,9±3,5 [^]	5	15,2±2,8
Всего ЖКТ	10	38,5±9,7	11	32,3±4,7*	16	48,5±3,9
СД	0	0*	1	2,9±1,7 [^]	2	6,0±1,3
Неврол, депрессия	3	11,5±6,4	6	17,6±3,8	4	12,2±2,5
Заболевания щит. жел	12	46,2±6,0	12	36,6±4,8	13	39,4±3,8
Остеохондроз	1	3,8±3,8	4	10,9±3,1	2	6,1±1,8
Заболевания почек и ИМТ	5	19,2±7,9	7	20,8±4,1*	4	12,2±2,5
Боль	0	0**	9	8,9±2,8 ^{^^}	2	6,06±1,8

Примечание *- P<0,05 достоверно по сравнению с показателями группы с ПМ

[^]- P<0,05 достоверно по сравнению с показателями группы ПМ

^α- P<0,05 достоверно по сравнению с показателями группы РМ

Заболевания почек и мочевыводящих путей были ассоциированы с ПМ и РМ – они наблюдались практически в 2 раза чаще - у каждой пятой женщины (19,2 и 20,8%, достоверно чаще, P<0,05), чем у женщин в контрольной группе (12,2%). Заболевания дыхательной системы,

включая эпизоды ОРВИ, отмечались практически с одинаковой частотой у женщин основных групп – у каждой пятой (19,2 и 23,5%) и, хотя недостоверно, но чаще –15,2%, чем в группе контроля. Нередко равномерно у всех групп женщин наблюдались изменения со стороны нервно-психического статуса – женщины от 11,5 до 17,7% жаловались на депрессию либо нервно-эмоциональное возбуждение. Практически каждая 10-я женщина 2 группы (РМ) жаловалась на боль различной локализации, что могло сказываться на показателях их КЖ.

Таким образом, отмечается высокая специфичность выявляемой краевой патологии – зоб, заболевания ЖКТ во всех исследуемых группах, так и связанной с возрастом – ГБ и СД (компоненты МС) в более старших возрастных группах, тогда как для ПМ и РМ – характерны более частая (в 2 раза) заболеваемость со стороны мочевыводящей системы.

Анализ характера менструальной функции показал, что средний возраст наступления менархе был достоверно ($P < 0,05$) более ранним в группах с ПМ и РМ – и составил от 13,2 (в 1 группе) до 13,9 лет (в контрольной группе) (табл. 3.2). Раннее менархе отмечалось у каждой 10й (11,5%) женщины с ПМ, что было практически в 2 раза чаще, чем во 2 группе (5,8%) и в 4 раза - чем в контрольной (3%), что может свидетельствовать о риске в будущем у девушек с ранним менархе развития ПМ. Позднее менархе – старше 16 лет - чаще всего отмечалось в группе женщин РМ - у 5 (14,7%, $P < 0,01$), чего не отмечалось у девушек с ПМ.

Длительность менструального цикла в анамнезе у женщин всех обследуемых групп была от 21 до 35 дней (в среднем от $26,7 \pm 0,29$ до $28,0 \pm 0,46$ дней) и была достоверно более продолжительней в группе с ПМ ($P < 0,05$), тогда как длительность менструального кровотечения в среднем практически не отличалась по группам - от $4,4 \pm 0,11$ дней - в группе контроля, до $4,6 \pm 0,38$ дней - в группе с ПМ. Анализ регулярности менструального цикла указал на явный фактор риска развития ПМ у женщин с нерегулярным менструальным циклом в анамнезе – у 4 женщин из 26 (15,4%, $P < 0,05$).

Возраст наступления менопаузы был предопределен в связи с распределением на группы по данному признаку как основному. Длительность менопаузы в среднем составила в группе женщин с ПМ – $3,9 \pm 1,89$ лет, $2,2 \pm 0,57$ лет – в группе с РМ и в группе контроля – был наиболее короткий как диапазон (1-3 лет), а период постменопаузы - $2,3 \pm 0,47$ лет.

Таблица 3.2.

Данные о менструальной функции исследованных женщин, абс (%)

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n=34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менархе	13,2±0,22* (10-15)		13,7±0,15^ (10-18)		13,9±0,11 (10-18)	
До 11 лет	3	11,5±6,4	2	5,9±1,7	1	3,03±1,3
16 лет и старше	0	0***	5	14,7±3,5^ ^	4	12,1±2,5
Нерегулярный цикл	4	15,4±7,2*	1	2,9±1,7	3	1,8±1,0
Прод-ть менстр., дни	4,6±0,38 (2-7)		4,3±0,14 (2-7)		4,4±0,11 (2-7)	
Длит-ть м ц, дни	28,0±0,46 (24-30)		26,7±0,29*^ (21-30)		27,4±0,24 (21-35)	
Длит.менопаузы	3,9±1,89** (1-7)		2,2±0,57**^ (1-4)		2,3±0,47 (1-3)	
Возраст менопаузы	36,7±0,50*** (30-39)		43,1±0,18***^^ ^ (40-45)		49,1±0,29 (45-54)	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями преждевременной менопаузой (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001)

Исследование репродуктивного, акушерского анамнеза выявило, что беременности в анамнезе имели 89 (95,7%), роды - 87 (93,5%) женщин из всех 93 исследованных (табл. 3.3.), таким образом – подавляющее большинство женщин имели беременность и роды в анамнезе.

Таблица 3.3.
Анамнестические данные репродуктивной функции женщин, (абс., %)

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс	%	абс	%
Не были беременными	2	7,7±5,3	1	1,0±1,0	1	3,0±1,3
Кол-во беременевших	24	92,3±5,3	33	97,1±1,7	32	97±1,3
Число беременностей, диапазон, ср число	5,2±0,8 (0-11)		5,4±0,3 (1-12)		5,2±1,2 (1-14)	
Из них:						
Кол-во рожавших	22	84,6±7,2	33	97,1±1,7*^	32	94,6±1,8
Кол-во женщин с абортми	16	61,5±9,7	24	70,6±4,6	24	71,3±3,5
Кол-во с выкидышем/ами	4	15,4±7,2	6	17,6±3,8	6	18,2±2,9
Привычное невынашивание	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
Гестационные гипертензивные нарушения	1	3,8±3,8	2	5,8±2,4	1	3,1±1,2
Среднее число событий на 1 женщину в среднем						
Кол-во беремен-тей	5,2±0,8		5,4±0,3		5,2±0,20	
Кол-во родов	3,3±0,2*		3,3±0,1*		2,7±0,09	
К-во абортми	2,9±0,9		2,6±0,3		2,6±0,16	
К-во выкидышей	1,3±0,3		1,4±0,2		1,5±0,27	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями преждевременной менопаузой (^-P<0,05)

Внутренней является высокая частота женщин с абортми/ами в анамнезе во всех группах (от 61,5 до 71,3%), а практически каждая 6-я женщина в каждой из исследуемых групп перенесла выкидыш/ы в

анамнезе. отношение аборт к выкидышам в среднем составило 2:1. Частота внематочной беременности, привычного невынашивания и кесаревых сечений в анамнезе наблюдались с одинаково низкой частотой во всех исследуемых группах (по 1 случаю).

Гипертензивные гестационные нарушения в анамнезе также были нечастыми, однако у женщин с РМ (5,8%) они недостоверно, но практически в 2 раза наблюдались чаще по сравнению с группой женщин с ПМ (3,8%) и контрольной (3,1%). По количеству родов достоверно больше их было в группах женщин с ПМ и РМ ($P < 0,05$).

Таблица 3.4.

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВМС	10	38,5±9,7*	15	44,1±5,0*	19	57,5±3,8
ГК	5	19,2±7,9	5	14,7±3,5	4	12,0±2,5
Coitus interruptus	2	7,7±5,3	2	5,9±2,4	2	6,0±3,8
Презервативы	2	7,7±5,3	4	11,8±3,2	5	15,0±2,8
Физиологический метод	2	7,7±5,3	3	8,8±2,8	3	10,2±2,3
ДХС	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	1	1,2±0,85
Всего использовало	15	57,7±9,9	21	61,8±4,9	24	72,5±3,5
Не использовали	11	42,3±9,9	12	35,3±4,8	9	27,5±3,5

Частота использованных методов контрацепции, абс., (%)

Исследование использования методов контрацепции женщинами показало, что более половины женщин всех групп использовали какие-либо методы контрацепции (от 57,7 до 72,5%) и наиболее популярным методом – явился метод ВМС – почти половина женщин контрольной группы, что было достоверно чаще, чем в основных – женщины с РМ – у 44,1% и с ПМ – у 38,5% (табл. 3.4).

Гормональная контрацепция использовалась значительно реже – от каждой 5й (19,2%) женщины с ПМ до каждой 8й (12%) – в группе контроля, хотя достоверных отличий в частоте использования не наблюдалось. Неутешительные результаты получены в отношении большого числа женщин, не использующих контрацепцию (от 27,5 в

группе контроля до 42,3% - с ПМ), хотя факт бесплодия и невынашивания, что может служить сдерживающим фактором к их использованию не был столь высок.

Таблица 3.5.
Гинекологический анамнез исследуемых женщин, абс (%)

Заболевания /вмешательства	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Операции на половых органах	3	11,5±6,4	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
Аднексит	0	0	2	5,9±2,4	0	0,0
Кольпит	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
Эндометрит	1	3,8±3,8	2	5,9±2,4	0	0
Бесплодие	2	7,7±5,3	2	5,9±2,4	0	0
Миома	6	23,1±8,4	2	5,9±2,4	4	12,1±2,5
Мастопатия	0	0	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
АМК	0	0	0	0,0	1	3,0±1,3
Пролапс гениталий	0	0	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
Эндометриоз	0	0	1	2,9±1,7	1	3,0±1,3
Киста яичников	3	11,5±6,4	2	5,9±2,4	1	3,0±1,3
Полип ш/м	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	0	0,0

Проведенный анализ гинекологического анамнеза свидетельствует о недостоверной разнице в повышении оперативной активности на половых органах по сравнению с контролем и РМ – в практически 4 раза – у женщин с ПМ (табл.3.5).

Частота воспалительных заболеваний гениталий была чаще, хотя и недостоверно, у женщин с ПМ (7,7%) и РМ (11,7%). В группе женщин с ПМ отмечалась высокая частота миомы матки – у каждой 4й женщины, тогда как в группе контроля – только у 12,2% - в 2 раза реже, а в группе с РМ – у 5,9% - в 4 раза. Кисты яичников также чаще отмечались в группе с ПМ (у каждой 10й женщины), что было в 2 раза чаще, чем в группе с РМ и в 4 раза – чем в группе контроля.

Следовательно, как гиперпластические процессы миометрия, так и кисты яичников могут быть преспондирующими факторами развития ПМ.

§3.2. Сравнительная характеристика течения преждевременной, ранней и своевременной менопаузы

Анализ данных времени наступления, продолжительности менопаузы показал, что адекватно распределению женщин по группам – продолжительность постменопаузы в основных группах была значительно дольше (3-6 лет) ввиду раннего прекращения менструаций у 12 (46,2%) женщин группы с ПМ, 10 (9,9%) – с РМ и 14 (42,4%) – с контрольной группы. Таким образом – все женщины находились в периоде «терапевтического окна» гормональной коррекции – «золотого» стандарта лечения эстрогендефицита.

Таблица 3.6.

Данные времени наступления, среднего возраста и продолжительности постменопаузы, абс, %

Постменопауза, прод-ть	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс	%	абс	%
Постменопауза	26	100±0,0** *	34	100±0,0** *	26	78,7,±3,8
1-2	14	53,8±10	14	41,7±3,5	12	36,4±2,6
3-6	12	46,2±10	20	58,8±3,0	14	42,4±2,3

Примечание: достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (**-P<0,01; ***-P<0,001)

Анкетирование и активный распрос женщин всех групп по ММИК, свидетельствующих о патологическом течении климактерического периода показал, что подавляющее большинство женщин в целом имели жалобы нейровегетативного, обменно-эндокринного и психоэмоционального характера (табл. 3.7).

Таблица 3.7.

Частота предъявляемых жалоб по ММИК М, (%)

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нейровегетативные нарушения						
Изменение АД	22	84,6±7,2*	26	76,4±4,1	23	69,5±3,6
Головные боли	22	84,6±7,2	27	79,4±3,9	29	86,2±2,7
Вестибулопатии	16	61,5±9,7	20	58,8±4,9	21	63,5±3,7
Сердцебиение в покое	15	57,7±9,9	16	47,1±5,0	20	58,7±3,8
Неперен. ↑ темп-ры	17	65,4±9,5*	23	67,6±4,7**	30	88,6±2,5
Судороги/онемение	14	53,8±10,0	19	55,8±5,0	17	51,5±3,9
Гусиная кожа	14	53,8±10,0	16	47,1±5,0	16	47,3±3,9
Дермографизм	19	73,1±8,9	26	76,5±4,3	23	67,7±3,6
Сухость кожи	19	73,1±8,9	27	79,4±4,1	25	75,4±3,3
Потливость	14	53,8±10,0	25	73,5±4,4	23	69,5±3,6
Отечность	12	46,2±10,0	19	55,8±5,0	20	58,7±3,8
Аллерг. реакции	7	26,9±8,9	11	32,4±4,7	11	33,4±3,7
Экзофтальм, блеск гл	13	50,0±10,0	15	43,6±5,0	14	41,3±3,8
Повышенная возбудимость	13	50,0±10,0	20	58,8±4,9	19	56,3±3,8
Сонливость	19	73,1±8,9	20	58,8±4,9*	24	73,1±3,4
Нарушения сна	12	46,2±10,0	17	51,5±5,0	16	46,7±3,9
Приливы жара (в сутки)	14	53,8±10,0	17	49,5±5,0	14	42,5±3,8
Приступы удушья (в неделю)	5	19,2±7,9	7	20,6±4,1	7	21,2±3,2
Симпато-адреналовые кризы (в сутки)	6	23,1±8,4	9	26,5±4,5*	5	15,2±2,8
Эндокринно-метаболические нарушения						
Ожирение, ИМТ	13	50,0±10,0	20	60,4±4,9	18	53,3±3,9
Тиреоидная дисфункция	19	73,1±8,9**	12	36,6±4,8^^	14	41,3±3,8
Сах диабет, НТГ	0	0,0**	2	6,9±2,5^	3	8,4±2,2
Гиперпл мол желез	14	53,8±10,0***	8	24,8±4,3***^	7	22,2±1,2
Мыш-суставные боли	5	19,2±7,9***	23	68,3±4,7^^^	25	75,4±3,3
Жажда	6	23,1±8,4*	21	63,4±4,8*^^^	16	49,1±3,9
Атрофия гениталий	4	15,4±7,2	8	22,8±4,2	7	21,6±3,2
Психоэмоциональные нарушения						

Утомляемость	23	88,5±6,4	29	85,1±3,6	29	86,2±2,7
Снижение памяти	23	88,5±6,4	25	75,2±4,3	27	79,6±3,1
Слезливость, возбудимость	17	65,4±9,5	24	70,3±4,6	22	67,1±3,6
Изменение аппетита	20	76,9±8,4*	20	58,4±4,9^	19	56,9±3,8
Навязчивые идеи	12	46,2±10,0	15	43,6±5,0	15	45,5±3,9
Настроение	17	65,4±9,5	23	67,3±4,7	20	60,5±3,8
Либи́до	14	53,8±10,0	21	63,4±4,8	29	59,3±3,8

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями преждевременная менопауза (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001)

Так, наиболее часто из невровегетативных нарушений - женщины отмечали изменение АД (достоверно чаще P<0,05, с ПМ) головные боли, сухость кожи и красный дермографизм, сонливость, непереносимость высокой температуры).

Около половины – женщин отмечали судороги, онемение конечностей, гусиную кожу, потливость, повышенную возбудимость – причем во всех группах с приблизительно одинаковой частотой. типичные проявления эстрогендефицита – приливы - испытывали недостоверно чаще только 53,8% женщин с ПМ, 49,5 % - с РМ и 42,5% - женщины группы контроля. Кризовое течение имела каждая 4я женщина основных групп.

Психоэмоциональная составляющая КС имела место в виде утомляемости, снижения памяти, слезливости и возбудимости, а также изменения аппетита у подавляющего большинства респонденток, причем – последнее – достоверно чаще у женщин с ПМ и РМ (76,9 и 58,4%, P<0,05). либи́до также было нарушено у больше половины женщин всех групп (от 53,8% - с ПМ до 63,4%- с РМ).

Достоверно чаще у женщин с ПМ отмечалась тиреоидная дисфункция (73,1%), гиперплазия молочных желез (53,8%), а женщин в РМ достоверно чаще беспокоили мышечно-суставные боли (68,3%) и жажда (63,4%), (P<0,001). Обращает на себя внимание, что повышенный ИМТ имели чуть более половины женщин с РМ (60,4%) и группы контроля (53,3%), а также половина – с ПМ. СД был отмечен у 7 (6,9%) женщин с РМ и у 14 (8,4%) –

контрольной группы, что может свидетельствовать о возраст-зависимости нарушений углеводного обмена.

Последние данные натолкнули на мысль отдельного подсчета женщин с компонентами МС и их сочетания, а в частности – ГБ, которая также возрастала в 2 раза у женщин с РМ и группы контроля (у 21,8 и 27,2%) по сравнению с женщинами с ПМ (11,5%), а также сочетания ГБ+СД только в группах с РМ и контрольной – это свидетельствовало об осложненном течении КС (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Клинические варианты течения КС, абс., %

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n=34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Осложненное						
ГБ	3	11,5±6,4*	7	21,8±4,1	9	27,2±3,1
СД	0	0**	2	5,9±2,5	3	9,1±2,2
ГБ+СД	0	0	1	3,0±1,7	1	3,1±0,85
Атипичное						
Кризовое течение	6	23,1±8,4	9	26,5±4,5*	5	15,6±2,8
Приступы удушья	5	19,2±7,9	7	20,6±4,1	7	21,2±3,2
Аллергия	7	26,9±8,9	11	32,4±3,7	11	33,3±3,7

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05)

Следует отметить, что у 2х женщин группы контроля ГБ была выявлена впервые в ходе нашего обследования, а также у 1 пациентки этой же группы впервые был выявлен СД.

Атипичное течение КС, проявляющееся симпто-адреналовыми кризами, проявляющимися приступами сильной головной боли, периодическим повышением давления, чувством «сжатия головы» и «прыгания окружающего» и вагоинсулярными кризами, с характерным тревожно-фобическим компонентом с выраженным холодным потоотделением и падением АД - наблюдалось у 23,1% женщин с ПМ и у 26,5% - с РМ, что

практически в 2 раза чаще, чем в группе контроля (15,2%) (табл. 3.7). Приступы удушья наблюдались практически у каждой 5й женщины всех групп. Аллергический компонент имела практически каждая 3-4я из всех исследуемых женщин (от 26,9 до 33,4%). Достоверно чаще были только выраженные симпато-адреналовые и вагоинсулярные кризы у женщин в ПМ (у 7 из 33 – 20,6%). Разнообразная клиника КС у женщин с ПМ и РМ позволяют сделать заключение, что женщины, перенесшие менопаузу в более раннем возрасте практически сопоставимы по показателям состояния здоровья с женщинами, имеющими физиологический гормональный фон в период естественной менопаузы.

Интенсивность признаков КС по ММИК была достоверно более выраженнее у женщин с ПМ и РМ по сравнению с группой контроля по следующим нейровегетативным показателям: лабильности и изменения АД, сердцебиения в покое, судорог и неменя в конечностях, сухости, гусиной кожи, потливости, нарушения сна, приливы, а также – реже симпато-адреналовые кризы (табл. 3.9).

Таблица 3.9.

Выраженность признаков ММИК у женщин исследованных групп,
M±m

	Преждевременная менопауза, n=26	Ранняя менопауза, n= 101	Контрольная группа, n=167
Нейровегетативные нарушения			
Изменение АД	1,4±0,05**	1,6±0,06***^	1,2±0,08
Головные боли	1,2±0,04	1,3±0,05	1,3±0,06
Вестибулопатии	0,8±0,028	1,0±0,036***^^	0,8±0,031
Сердцебиение в покое	0,9±0,033***	0,8±0,029*^	0,7±0,025
Неперен. ↑ темп-ры	1,0±0,036**	1,3±0,040^^	1,2±0,038
Судороги/онемение	1,0±0,034***	1,0±0,037***	0,8±0,026
Гусиная кожа	0,6±0,021**	0,6±0,019**	0,5±0,016
Дермографизм	1,0±0,035	1,0±0,034	1,0±0,033
Сухость кожи	0,8±0,025*	1,1±0,038***^^	0,9±0,029
Потливость	1,0±0,033*	1,3±0,042***^^	1,1±0,035
Отечность	0,8±0,026***	1,0±0,032^^	1,0±0,035
Аллерг. Реакции	0,15±0,006***	0,4±0,014***^^	0,5±0,017
Экзофтальм, блеск ГЛ	0,6±0,021**	0,5±0,018^^	0,5±0,016

Повышенная возб- стность	0,9±0,031	1,0±0,032*^	0,9±0,028
Сонливость	1,2±0,040	1,0±0,036***^^	1,3±0,05
Нарушения сна	1,0±0,037***	1,0±0,035***	0,8±0,026
Приливы жара (в сутки)	0,6±0,019**	0,6±0,022**	0,5±0,017
Приступы удушья (в неделю)	0,3±0,011	0,3±0,012	0,3±0,010
Симпато- адреналовые кризы (в сутки)	0,4±0,014***	0,4±0,015***	0,2±0,007
Эндокринно-метаболические нарушения			
Ожирение, ИМТ	1,0±0,034***	0,9±0,029*^	0,8±0,025
Тиреоидная дисф- ция	0,6±0,018***	0,5±0,016^^^	0,5±0,016
Сах диабет, НТГ	0,0***	0,1±0,0034^^^	0,1±0,0035
Гиперпл мол желез	0,15±0,005***	0,3±0,009^^^	0,3±0,011
Мыш-суставные боли	1,0±0,035**	1,2±0,038^^	1,2±0,041
Жажда	0,9±0,031***	1,0±0,033	0,7±0,023
Атрофия гениталий	0,2±0,007***	0,3±0,010^^^	0,3±0,012
Психоэмоциональные нарушения			
Утомляемость	1,5±0,06	1,6±0,06*	1,4±0,05
Снижение памяти	1,4±0,05**	1,3±0,04	1,2±0,042
Слезливость, возб- стность	1,0±0,032*	1,3±0,05***^^^	1,1±0,038
Изменение аппетита	1,2±0,042***	1,0±0,033*^^	0,9±0,031
Навязчивые идеи	0,6±0,020**	0,7±0,024^^	0,7±0,022
Настроение	0,8±0,027	1,1±0,036***^^^	0,8±0,027
Либи́до	0,7±0,023***	0,9±0,0032^^^	0,9±0,031

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями преждевременной менопаузы (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^^-P<0,001)

Второй более интенсивной составляющей КС у женщин с ПМ и РМ были психоэмоциональные нарушения: снижение памяти, утомляемость, а изменение настроения – только у женщин с РМ – 1,1 балла по сравнению с ПМ и группой контроля (по 0,8 баллов).

Сравнение течения наблюдаемого нами периода женщин в момент исследования показал, что у подавляющего большинства женщин, согласно результатам анкетирования и подсчета ММИК,

имелись признаки сформированного КС – от 92,3% - у женщин с ПМ до 97,1% - у женщин с РМ и группой контроля – 93,9% - т.е. со спонтанной пре-, пери- и постменопаузой (табл. 3.10).

Таблица 3.10.

Сравнительная характеристика течения климактерия у женщин с преждевременной, ранней и спонтанной (естественной) менопаузой

Состояния, (баллы)	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст менопаузы	36,7±1,2***		43,1±1,4*^^		49,1±1,6	
Без КС	2	7,7±5,3	1	11,9±3,2	2	7,8±2,1
С КС	24	92,3±5,3	33	97,1±3,2	31	93,9±2,1
КС 1 ст	16	61,5±9,7	18	52,9±5,0	20	60,6±3,8
КС 2 ст	7	26,9±8,9	13	38,2±4,7	10	30,3±3,6
КС 3 ст	1	3,8±3,8	2	5,8±2,4	1	3,1±1,2
Гипер нар бер	1	3,8±3,8	1	2,9±1,7	1	3,1±1,2
ГБ	3	11,5±6,4*	7	21,8±4,1*	9	27,2±3,1
СД	0	0**	2	5,9±2,5^	3	9,1±2,2
ИМТ, кг/м ²	28,8±0,96		29,0±0,97		28,5±0,95	
МОДА	27		27		27	
МЕДИАНА	28,5		28		27	
НВ, средний балл	17,9±0,59*		17,8±0,57*		16,3±0,53	
ЭМ, средний балл	4,2±0,13		4,2±0,14		3,9±0,12	
ПЭ, средний балл	7,6±0,25		7,8±0,26		7,3±0,23	
Общий средний балл	30,8±1,0*		29,8±0,99		27,7±0,92	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями преждевременная менопауза (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001)

Несмотря на широкий возрастной диапазон исследуемых женщин всех групп, подавляющее большинство имело причину

начать терапию выявленных нарушений и сформированного КС. Это, вероятно, связано с неспецифичностью представленных признаков в отдельности, однако симптомокомплекс, очевидно, подтверждает клинические проявления эстрогендефицита у молодых женщин (ПМ и РМ) по некоторым показателям достоверно чаще (лабильность АД, тиреоидная дисфункция), по некоторым – достоверно реже (непереносимость высокой температуры).

По градации степени тяжести КС – наиболее часто женщины страдали легкой степенью тяжести (чуть более половины женщин во всех группах), средняя степень отмечалась практически у каждой третьей женщины с РМ и контрольной группы, при ПМ чуть реже – у 7 из 26 (26,9%). Тяжелая степень КС наблюдалась в единичных случаях – но чаще в относительных величинах – в группах с ПМ (у 1 - 3,8%) и РМ (у 2– 5,8%). Следует отметить, что частота тяжелой степени КС напрямую коррелировала с перенесенными ранее гипертензивными гестационными нарушениями – это лишний раз свидетельствует о механизмах развития МС, как факте срыва компенсаторных возможностей при гормональной перестройке организма женщины.

С позиций компонентов МС – следует отметить «популяционное пред- и ожирение» у большинства как молодых, так и женщин старших возрастных групп. Об этом свидетельствуют средние показатели ИМТ по всем группам – от $28,5 \pm 0,95$ в группе контроля – до $29,0 \pm 0,97$ – в группе с РМ. Частота гипертонзия и СД увеличивались у женщин с РМ и физиологическим гормональным фоном. Как было отмечено выше, нейровегетативный комплекс изменений был достоверно ($P < 0,05$) более выражен у женщин с ПМ – сумма баллов составила $17,9 \pm 0,59$ и с РМ $17,8 \pm 0,57$ по сравнению с женщинами группы контроля $16,3 \pm 0,53$ баллов.

Общий балл ММИК также был достоверно выше у женщин с ПМ и составил $30,8 \pm 1,0$, $P < 0,05$ баллов по сравнению с женщинами контрольной группы – $27,7 \pm 0,92$. Следовательно, более молодые женщины сравнительно тяжелее переносят состояние преждевременной яичниковой недостаточности с формированием КС.

Клинико-эпидемиологический портрет женщин с преждевременной и ранней менопаузой – это каждая 10-я женщина в популяции -подавляющее число – было:

узбечками,

замужними,
медработниками,
средний возраст их вступления в брак составил 21-22 года,
отношение городского населения к сельскому составило 2:1,
вид деятельности у всех групп в основном был смешанным
(физически-умственным).

Практически 1/3 женщин имели законченное высшее образование, а группа с ПМ отличалась все же низким образовательным уровнем и большей физнагрузкой в повседневной жизни

Лидирующие позиции по частоте встречаемости занимали заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), щитовидной железы и заболевания мочевой системы, а гипертоническая болезнь (ГБ) конкурировала с анемией

Составляющие метаболического синдрома - ГБ и сахарный диабет (СД) были четко возраст-ассоциированными заболеваниями. Так, ГБ у женщин с ПМ отмечалась в 11,6%, а у женщин с РМ – практически у каждой пятой – 21,8% - почти в 2 раза чаще. СД в группе с ПМ не встречался, а выявлялся в группе с РМ и контрольной.

Раннее менархе было более характерным для женщин с ПМ (11,5% -каждая 10-я), тогда как количество родов, аборт и выкидышей не играло роль во времени наступления менопаузы.

Женщины с ПМ чаще имели нерегулярный менструальный цикл в анамнезе (15,4% - каждая 6-я).

Подавляющее большинство имели беременность и роды в анамнезе, и число родов и/выкидышей/аборт не влияло на возраст наступления ПМ и РМ.

Наиболее популярный метод использованной ранее контрацепции – ВМС.

Практически все женщины с ПМ и РМ имели признаки сформированного климактерического синдрома, что является точкой приложения для разработки для них особых лечебно-профилактических программ для улучшения качества жизни. В связи с этим регистрация клинических признаков климактерического синдрома и определит группу женщин, нуждающихся в лечебно-терапевтических действиях.

§3.3. Оценка качества жизни женщин. Влияние климактерического синдрома на КЖ женщин с преждевременной и ранней менопаузой

Оценка качества жизни женщин, отражающая показатели физической активности (ФА), или физического функционирования; психического состояния (ПС), имеющего отражение и в ММИК в блоке психо-эмоциональные нарушения; общественной деятельности (ОД), отражающей социальную адаптацию женщин; личной деятельности (ЛД); сексуальной функции (СФ), также отчасти имеющую отражение в ММИК – вопрос о либидо, а также субъективную оценку состояния своего здоровья по системам внутренних органов, включая оценку состояния сна, наличие/оценку боли различной локализации (в ММИК есть оценка головной боли), что имеет существенное отражение на качестве жизни, по группам показала, что имеются достоверные отличия в полученных балла у женщин исследуемых групп.

Так, в блоке ФА женщины с ПМ достоверно чаще отмечали признаки 1.1 Утомляемость, слабость, сонливость ($2,8 \pm 0,25$, $P < 0,05$) по сравнению с группой контроля (табл. 3.14). Сумма баллов ФА у женщин с ПМ и РМ была достоверно выше контрольной ($12,8 \pm 1,12$ и $12,1 \pm 0,65$, соответственно, $P < 0,05$), что свидетельствует о влиянии эстрогендефицита на физическое состояние молодых женщин в целом в отличие от женщин с естественными процессами инволюции ($11,0 \pm 0,49$).

Кластер ПС показал существенное влияние ПНЯ на качество этой части жизни: средняя оценка была выше (хуже), чем в группе контроля – соответственно $16,2 \pm 1,4$ и $15,7 \pm 0,81$ баллов по группам. Женщины с ПМ и РМ были достаточно социализированы и средний балл ОД был сопоставим с баллом у женщин группы контроля. Это свидетельствует о том, что отношения с родственниками, супругом, детьми не страдают в связи с признаками эстрогендефицита и молодые женщины относительно стабилизированы в личном окружении.

В то же время личностное функционирование в рамках эстрогендефицита страдает у женщин с РМ, их средний балл ЛД ($8,9 \pm 0,65$) достоверно ($P < 0,05$) выше балла контрольной группы женщин ($7,8 \pm 0,48$), в то же время приближен к сумме баллов группы женщин с ПМ ($8,5 \pm 1,04$).

Особого внимания заслуживает анализ СФ у женщин, так как в доступной как отечественной, так и в иностранной литературе данных по СФ женщин в ПМ и РМ практически нет. Так, анализ среднего балла показал, что наилучшее качество СФ отмечали женщины с ПМ – у них отмечено достоверно низкие баллы ($7,3 \pm 0,75$, $P < 0,05$) по сравнению с группой контроля ($7,9 \pm 0,42$), а наихудшее СФ – у женщин с РМ ($8,4 \pm 0,57$), также достоверно ($P < 0,05$) разнящееся с группой женщин с естественным своевременным возрастным гормональным фоном.

Таблица 3.14.

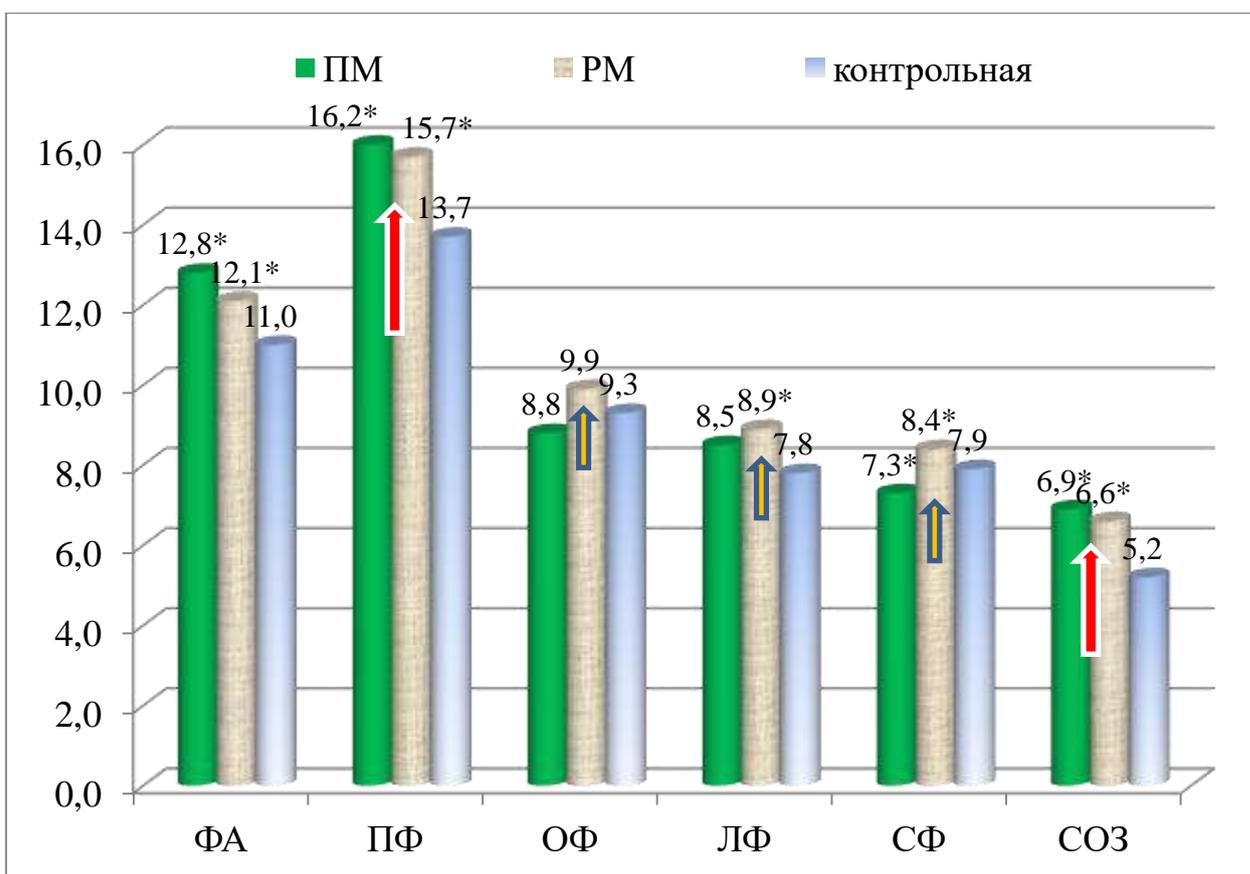
Качество жизни исследуемых женщин, средний балл ($M \pm \delta$)

Показатели	Преждевременная менопауза, n=26	Ранняя менопауза, n= 101	Контрольная группа, n=167
	абс.	абс.	абс.
1.1	$2,8 \pm 0,25^*$	$2,5 \pm 0,15$	$2,3 \pm 0,11$
1.2	$2,2 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,15$	$1,9 \pm 0,11$
1.3	$2,4 \pm 0,31$	$2,3 \pm 0,14$	$1,9 \pm 0,11$
1.4	$2,2 \pm 0,29$	$2,3 \pm 0,18$	$1,8 \pm 0,12$
1.5	$2,5 \pm 0,29$	$2,4 \pm 0,17$	$2,4 \pm 0,13$
1.6	$0,6 \pm 0,24$	$0,4 \pm 0,09$	$0,5 \pm 0,08$
Сумма	$12,8 \pm 1,12^*$	$12,1 \pm 0,65^*$	$11,0 \pm 0,49$
1. Физиологическая активность			
2.1	$1,5 \pm 0,28$	$1,6 \pm 0,15$	$1,3 \pm 0,11$
2.2	$1,6 \pm 0,30$	$1,9 \pm 0,15$	$1,7 \pm 0,11$
2.3	$1,8 \pm 0,30$	$2,2 \pm 0,16$	$1,8 \pm 0,11$
2.4	$2 \pm 0,29$	$1,8 \pm 0,18$	$1,7 \pm 0,12$
2.5	$2,5 \pm 0,31$	$2,2 \pm 0,16$	$2,1 \pm 0,13$
2.6	$2,4 \pm 0,30$	$2,3 \pm 0,16$	$2 \pm 0,13$
2.7	$1,3 \pm 0,30$	$1,5 \pm 0,15$	$1,1 \pm 0,1$
2.8	$1,9 \pm 0,31$	$1,7 \pm 0,15$	$1,2 \pm 0,11$
2.9	$0,2 \pm 0,11$	$0,5 \pm 0,11$	$0,4 \pm 0,09$
Сумма	$16,2 \pm 1,4^*$	$15,7 \pm 0,81^*$	$13,7 \pm 0,59$
2. Психическое состояние			
3.1	$1,1 \pm 0,31$	$1,2 \pm 0,16$	$1 \pm 0,11$
3.2	$1 \pm 0,26$	$1,3 \pm 0,16$	$1,2 \pm 0,12$
3.3	$1,1 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,15$	$1,1 \pm 0,11$

3.4	1±0,32	1,5±0,16	1,4±0,13
3.5	0,4±0,19	0,7±0,13	0,7±0,09
3.6	4,2±0,14	4,1±0,09	4±0,08
Сумма	8,8±0,83	9,9±0,51	9,3±0,36
3. Общественная деятельность			
4.1	1,2±0,27	1,2±0,14	1±0,1
4.2	0,9±0,27	1,1±0,15	1±0,11
4.3	2,2±0,28	2,2±0,16	2,2±0,13
4.4	1,4±0,29	1,4±0,17	1,2±0,12
4.5	1±0,26	1,7±0,17	1,2±0,12
4.6	0,8±0,20	1,4±0,17	0,9±0,1
Сумма	8,5±1,04	8,9±0,65*	7,8±0,48
4. Личная деятельность			
5.1	1,7±0,44	1,5±0,18	1,5±0,14
5.2	0,8±0,30	1±0,16	0,8±0,11
5.3	1,4±0,29	1,2±0,17	1,3±0,13
5.4	0,1±0,05	0,9±0,18	0,9±0,12
5.5	1,2±0,32	1±0,16	0,9±0,12
5.6	2,2±0,49	3,1±0,25	2,6±0,12
Сумма	7,3±0,75*	8,4±0,57*	7,9±0,42
5. Сексуальная функция			
6.1	1,4±0,31	1,7±0,18	1,1±0,12
6.2	1±0,30	1,2±0,15	0,7±0,10
6.3	0,9±0,27	0,7±0,12	0,8±0,09
6.4	1,9±0,37	1,7±0,17	1,4±0,12
6.5	0,7±0,24	0,9±0,15	1,0±0,11
Сумма	6,9±1,03*	6,6±0,51**	5,2±0,35
6. Субъективная оценка здоровья			

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01)

Это, вероятно, можно объяснить тем, что женщины с РМ чаще отмечали изменения со стороны либидо (см ММИК табл. 3.7), так и у них отмечался более высокий балл со стороны нарушений настроения и либидо (табл. 3.8), кроме того, женщин с РМ чаще страдали депрессией (табл. 3.1) и атипичным, кризовым течением КС (табл. 3.8).



Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05)

Диаграмма 3.1. Качество жизни исследованных женщин по кластерам, балл, М.

Субъективная оценка состояния своего здоровья складывалась, как указано ранее, признаков, указывающих на нарушения сна (в пользу валидизации опросника данный признак оценивался и в ММИК раздел нейровегетативные нарушения), оценки боли различной локализации (в спине, пояснице, животе) – в опроснике ММИК – проведена оценка головной боли, проблемы со стулом. По данным этого кластера достоверно наихудшей была оценка у женщин с ПМ ($6,9 \pm 1,03$), чуть выше – у женщин в РМ ($6,6 \pm 0,51$).

Прежде, чем давать сумму баллов по группам, следует остановиться на частые жалобы женщин со стороны сердечно-сосудистой системы – практически половина женщин всех исследуемых групп (от 48,5% в группе контроля до 57,7% - в группе с ПМ) (табл. 3.15). Конкурировали по второй частоте – это жалобы психического спектра и со стороны ЖКТ. Психический статус беспокоил половину женщин с ПМ – видимо преждевременное прекращение месячных также имело отражение на психоэмоциональном фоне женщин, как и протективное исчезающее

действие эстрогенов на психоэмоциональный и когнитивный фон женщин. 13 (38,2%) из 34 женщин в РМ имели подобные жалобы, что было в 1,4 раза чаще, чем у женщин группы контроля.

Таблица 3.15.

Количество женщин с жалобами по системам абс, %

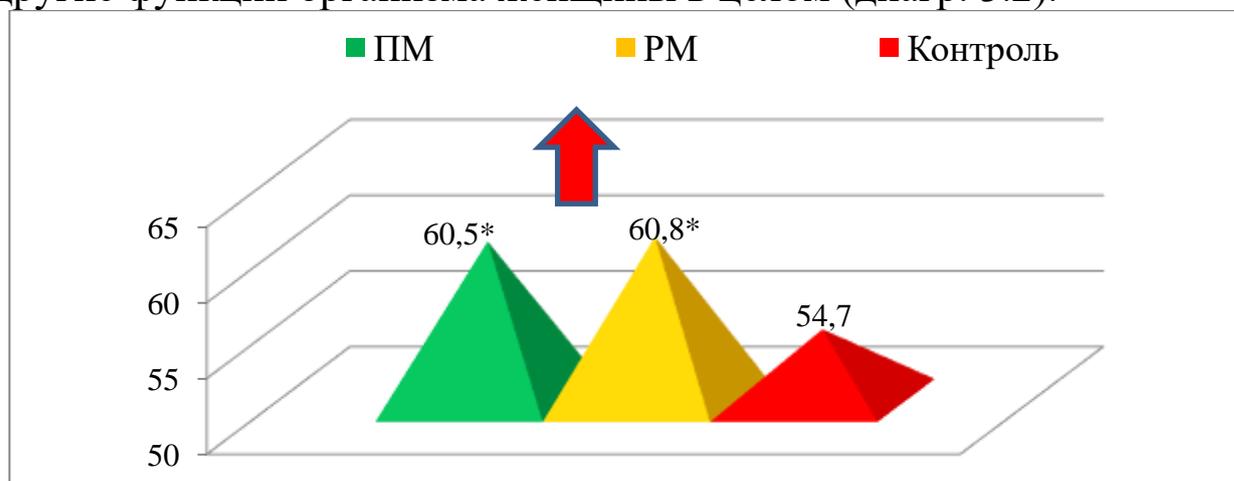
	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n=34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ССС	15	57,7±9,9	17	50±5,0	16	48,5±3,9
Дыхательная система	4	15,4±7,2	6	17,6±3,7	6	18,2±2,9
ЖКТ	9	34,6±9,5	12	35,1±4,8	13	39,4±3,8
Мочеиспускание	4	15,4±7,2	11	32,4±4,7 [^]	13	39,4±3,8
Эндокринная система	4	15,4±7,2 [*]	7	20,8±4,1	7	21,2±3,1
Психика	13	50,0±10,0 [*]	13	38,2±4,9 [*]	9	27,3±3,5
Самооценка здоровья пациентом						
Хорошее	3	11,5±6,4	6	17,6±3,5	7	21,2±2,9
Удовлетворительное	21	80,8±7,9 [*]	25	73,5±4,9	24	72,7±3,8
Плохое	2	7,7±5,3	3	8,8±2,7	2	6,1±1,8

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05)

Со стороны ЖКТ практически у каждой третьей (от 34,6 до 39,4%) женщины всех групп были представлены те либо иные жалобы (чаще запоры, неустойчивый стул, признаки холестаза). В группе женщин с ПМ реже всех имелись жалобы со стороны дыхательной, мочевыделительной и эндокринной систем у 4 (15,4%) из 26 женщин.

Самооценка состояния женщин оценивалась по градации: «хорошее», «удовлетворительное» и «плохое». Наиболее часто состояние здоровья в целом у всех групп женщин было отмечено как «удовлетворительное», причем по сравнению с другими группами достоверно чаще у женщин с ПМ (у 21 - 80,8%). Состояние как «хорошее» недостоверно, но чаще было отмечено в группе контроля – у 7 женщин из 33 (21,2%).

Общая сумма баллов качества жизни была достоверно выше у женщин с ПМ и РМ, что свидетельствует о влиянии преждевременного эстрогендефицита на все органы и системы организма в целом, поведенческую, социальную, сексуальную и другие функции организма женщины в целом (диагр. 3.2).



Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $P < 0,05$)

Диаграмма 3.2. Качество жизни исследованных женщин, общ. балл, М

Таким образом, женщины с ПМ и РМ имеют достоверно низкое КЖ, связанное со здоровьем, которое обусловлено снижением практически всеми его показателями: физического, психического, личного, сексуального функционирования и субъективной оценки здоровья. Полученные данные лишней раз свидетельствуют о необходимости проведения терапевтических мероприятий женщинам с ПМ и РМ.

Кроме того, анализ оценки качества жизни женщин с ПМ и РМ показал, что при климактерическом синдроме КЖ значительно ниже – общий балл у женщин с ПМ при наличии климактерического синдрома составил (ММИК $33,5 \pm 2,34$) – $61,5 \pm 4,71$, а без него (ММИК $10,3 \pm 4,6$) – $52,7 \pm 12,1$; у женщин с РМ с признаками

климактерического синдрома (ММИК $32,9 \pm 1,12$) – $61,8 \pm 2,78$, без такового (ММИК $8,0 \pm 1,49$) – $53,3 \pm 4,46$ баллов, что лишний раз свидетельствует о необходимости проведения им лечения. Нами также была выявлена прямая умеренная корреляционная связь ($r=0,50$) между суммой качества жизни и ММИК у женщин с РМ и группой контроля.

Таким образом, исходя из полученных нами данных, можно сделать заключение: для женщин с ПМ и РМ более характерно:

ПМ – анемия (более молодые – не восстановившиеся после родов, лактации), мигрень, гепатохолециститы, заболевания почек и мочевыводящих путей; более раннее менархе (у каждой 10й женщины), нерегулярный цикл в анамнезе (у каждой 6й женщины), кисты яичников в анамнезе (у каждой 10й женщины),

РМ – гипотония, ГБ, нарушение психоэмоционального состояния с депрессивными эпизодами, остеохондроз, заболевания мочевой системы и болевой синдром различной локализации, более позднее менархе (у 14,7% женщин).

ПМ и РМ - повышение оперативной активности на половых органах у женщин с ПМ по сравнению как с контролем, так и при РМ – в практически 4 раза, у женщин с ПМ – миома матки (практически у каждой 4й – 23,1%), что в 4 раза чаще, чем при РМ и в 2 раза – в группе контроля.

Подавляющее большинство женщин с ПМ и РМ имели признаки климактерического синдрома, из них наиболее частыми были: изменение АД, нарушение со стороны щитовидной железы (достоверно чаще у женщин с ПМ (73,1%), изменение аппетита (у 76,9%, $P < 0,05$) женщины с РМ чаще отмечали потливость, повышенную возбудимость и симпатoadреналовые кризы (в 25,6% случаев, из них в 20,6% - выраженные), жажду.

Наиболее чаще у женщин всех групп регистрировался климактерический синдром легкой степени (от 52,9 до 61,5%), тяжелая степень – чаще у женщин с РМ (у 5,8%). Наиболее интенсивными из симптомокомплекса климактерического синдрома у женщин с ПМ и РМ были нейровегетативные нарушения.

Проведение результатов анкеты качества жизни следует отметить достоверно ($P < 0,05$) наихудшие показатели у женщин с ПМ и РМ в кластерах ФА, ПС, СФ и объективная оценка здоровья, а у женщин с РМ еще и ЛД. Наихудший психоэмоциональный фон наблюдался у женщин с ПМ, причем у половины женщин группы,

что также было достоверно чаще по сравнению с женщинами других групп. Это может быть обусловлено большим стрессом у молодых женщин, чем у женщин старших возрастных групп. Большинство женщин с ПМ отмечали свое здоровье как «удовлетворительное», что вероятно, связано с более молодым возрастом и компенсированным соматическим статусом, отсутствием бремени болезней, в то время как у женщин с РМ и контрольной групп состояние как «хорошее» было отмечено более часто (практически в 2 раза) по сравнению с группой женщин с ПМ наиболее частыми соматическими жалобами были – со стороны сердечно-сосудистой системы, вторыми по частоте конкурировали жалобы психического спектра и со стороны ЖКТ. Общая сумма баллов оценки качества жизни была более неблагоприятной у женщин с ПМ и РМ, причем практически по всем кластерам-разделам опросника.

§3.4. Компоненты метаболического синдрома у женщин с преждевременной и ранней менопаузой

Главной причиной смертности в мире являются сердечно-сосудистые заболевания. Им предшествует, так называемый, «синдрома X» – «синдром избытка», характеризующийся гипертензией (АД выше 135/80 мм.рт.ст., дислипидемией, сопровождающейся гипертриглицеридемией, повышением фракции ХС ЛПНП и понижением ХС ЛПВП, нарушением углеводного обмена, характеризующегося нарушением толерантности к глюкозе либо гипергликемией, наличием инсулинорезистентности с развитием гиперинсулинемии, однако главным признаком метаболического синдрома в мире считается - окружность талии (ОТ) равная и более 80 см. Признаки метаболического синдрома определяют как КЖ, так и ее продолжительность.

Так, нами выявлено, что у женщин с ПМ, РМ и естественной пре-, пери- и постменопаузе показали, что главный критерий метаболического синдрома - $ОТ \geq 80$ см отмечался у половины женщин с ПМ и у 80,2% - с РМ, тогда как в группе контроля – только у 27,3%, что в 1,5 и 3 раза чаще контроля (табл. 3.11). В то же время средняя ОТ у всех женщин исследуемых групп была выше 80 см.

Средние значения индекса массы тела (ИМТ) во всех группах тоже были выше нормативных значений (более 18 и менее 26) и составили в среднем – от 28,5 до 29,0. Однако только каждая 5-я женщина основных групп (ПМ и РМ) и каждая 4-я женщина группы контроля имели нормальный ИМТ.

Наиболее часто отмечалась во всех группах избыточная масса тела (ИМТ=25,1-29,9) – от 39,5 до 42,3%. Ожирение I степени отмечалось у каждой 4й женщины основных групп, тогда как в групп контроля – реже – у каждой 5-й (20,4%). Ожирением II степени страдала каждая 10-я женщина группы контроля, что превышало практически в 3 раза женщин группы с ПМ (у 3,8%). Около 8% женщин с РМ страдали ожирением II степени, и около 7% женщин с ПМ – ожирением III степени.

Таблица 3.11.

Антропометрические показатели у женщин

Состояния	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n=34		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОТ, (см)	83,3±4,58		91,0±2,55		89,7±1,57	
До 80	13	50,0±10,0*	7	20,5±4,0***^	24	72,7±3,4
81 и более	13	50,0±10,0*	27	79,4±4,0***^	9	27,3±3,4
ИМТ, (кг/м ²)	28,8±1,34		29,0±0,61		28,5 ±0,48	
ИМТ норма 18-24,9	5	19,2±7,9	7	20,5±4,1	8	24,1±3,3
ИМТ≥25	21	80,8±7,9	27	79,4±4,0	25	75,4±3,3
Избыт масса тела 25,1-29,9	11	42,3±9,9	13	38,2±4,9	13	39,5±3,8
30-34,9 ожирение I	7	26,9±8,9	9	26,4±4,4	7	21,2±3,1
35-39,9 ожирение II	1	3,8±3,8	3	8,8±2,7	3	9,1±2,3
40 и > ожирение III	2	7,7±5,3	2	5,8±2,4	2	6,1±1,8

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями преждевременная менопауза (^-P<0,05)

Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины в основном имеют ожирение I степени и избыточную массу тела. Несмотря на то, что только половина женщин с ПМ имели ОТ более 80 см, только 20% из них имели нормальный ИМТ, что свидетельствует о нарушении композиционного состава тела у них. Следовательно половина женщин с ПМ и 80% женщин в РМ имели главный определяющий признак метаболического синдрома – ОТ более 80 см.

Проведенный глюкозотолерантный тест и оценка уровня глюкозы в сыворотке крови свидетельствовала о незначительном пороговом повышении уровня сахара крови. Определение инсулинорезистентности путем вычисления индекса TyG показало повышение данного показателя во всех исследуемых группах – от 4,86 до 5,05, причем наиболее высокий индекс отмечался в группе женщин с РМ. Это лишний раз свидетельствует о том, что инсулинорезистентность сопровождает эстрогендефицит у женщин как с преждевременной, так и своевременной менопаузой. Индекс TyG был повышен у того же числа женщин как и с ОТ более 80 см (табл. 3.12).

Изучение показателей липидного спектра выявило, что средние показатели уровня триглицеридов – (более 1,7 ммоль/л является критерием метаболического синдрома) превышали верхние границы нормы и достоверно превышали показатели группы женщин с ПМ и контроля в группе с РМ и составили $3,0 \pm 0,10$ ммоль/л. Дислипидемия, проявляющаяся повышением фракции ЛПНП 3,0 ммоль/л и более отмечалась у всех женщин, достоверное повышение было у женщин с РМ и контрольной группы. В связи с этим наблюдалось повышение уровня атерогенности – показателя КА, который был достоверно выше у женщин с РМ и составил $3,3 \pm 0,11$.

Хотя в настоящее время показатели общей фракции холестерина (ХС) не играют решающую роль в развитии серьезных метаболических нарушений, и не входят в критерий диагностики метаболического синдрома, тем не менее, его показатели во всех группах были достоверно повышены как по отношению к референсным значениям, так и в группах с РМ и контроля – по отношению к группе с ПМ.

Таблица 3.12.

Показатели углеводного, липидного обменов, СРБ у женщин,
(M±m)

Показатели	Преждевременная менопауза, n=27	Ранняя менопауза, n=30	Контрольная группа, n=27
Гликемия натощак, ммоль/л	4,0±0,7	5,1±1,3	3,9±0,2
Индекс ТуG	4,87±0,07	5,05±0,16	4,86±0,09
ХС, ммоль/л	5,0±0,16*	5,5±0,18 [^]	5,7±0,19
ТГ, ммоль/л	2,7±0,09	3,0±0,10 ^{*^}	2,7±0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,3±0,07*	2,2±0,07*	2,5±0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,10*	3,5±0,12 ^{^^}	3,4±0,11
ЛПОНП	0,5±0,02 ^{**}	0,6±0,02 ^{^^}	0,6±0,02
КА	2,7±0,09*	3,3±0,11 ^{*^^}	3,0±0,10
СРБ, усл.ед.	12,0±0,43 ^{***}	17,5±0,62 ^{*^^}	15,7±0,54

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

[^]- достоверно по сравнению с показателями преждевременная менопауза ([^]-P<0,05; ^{^^}-P<0,01; ^{^^^}-P<0,001)

С-реактивный белок (СРБ), свидетельствующий о повреждении интимы сосудов, предшествующих отложению атеросклеротических бляшек, и являющийся доклиническим предиктором острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний, также был высоким в группах, однако, значительное его повышение наблюдалось у женщин группы РМ, а у женщин с ПМ – достоверно ниже даже показателей группы контроля. Хотя при этом у женщин всех групп данный показатель превышал показатели референса, что свидетельствует и лишний раз и подтверждает высокий метаболический риск и неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у практически большинства женщин старше 35 лет (с учетом у них наличия основного компонента метаболического синдрома - ОТ≥80 см).

§3.5. Показатели биоимпедансного исследования и анализ полученных результатов

Биоимпедансный анализ (БИА) состава тела позволяет на основе измеренных значений электрического сопротивления (импеданса) тела человека и антропометрических данных оценить состояние белкового, жирового и водного обменов, интенсивность метаболических процессов, соотнести их с интервалами нормальных значений признаков, оценить резервные возможности организма и риски заболеваний [37;88-94]. В зависимости от полученного результата делается заключение нормы или патологии.

Проведение БИА у молодых среднестатистических женщин узбекской популяции (пример 1) показал тенденцию к повышению показателей ИМТ, индекса окружность талии/окружность бедер, повышенную % долю жировой массы (32,9%) при референсе – 22,5-28,7% (рис 3.1). Наиболее выраженным изменением было отмечено – повышение жировой массы – 19,1 кг (норма 7,2-15,2 кг). Тенденцию к снижению минеральной части костной массы (1,83%) при референсных значениях 1,74-2,36%, а также – снижение как скелетно-мышечной массы 16,3 кг (при норме 18,4-24,5 кг) и адекватно – снижение ее доли от массы – 42,3 (при норме 44,7-49,1). При этом, доля активной клеточной массы – так называемый ресурс был достаточным – и даже превышал показатели нормативных значений – он составил 58,9% (норма 50,0-56,0). Как известно, Шкала скелетно-мышечной массы используется для характеристики общего уровня физического развития. Следовательно – у данной женщины уровень физического развития – низкий, что свидетельствует о гиподинамичном образе жизни.

Исходя из полученных результатов, автоматически был составлен фазовый угол, который составил 6,67 градусов, что было клинической нормой, свидетельствующий о достаточном резерве клеточных мембран, хорошей скорости обменных процессов у молодой женщины, несмотря на повышенное содержание, как указывалось выше, жировой массы – 32,9% и входило в диапазон 29-34%, трактуемое как «повышенное содержание жира» при ИМТ у женщины 23,8.

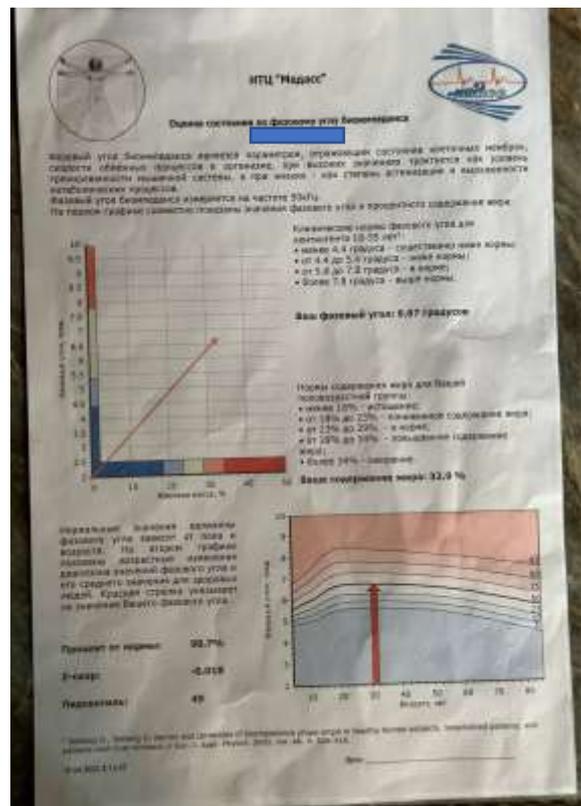
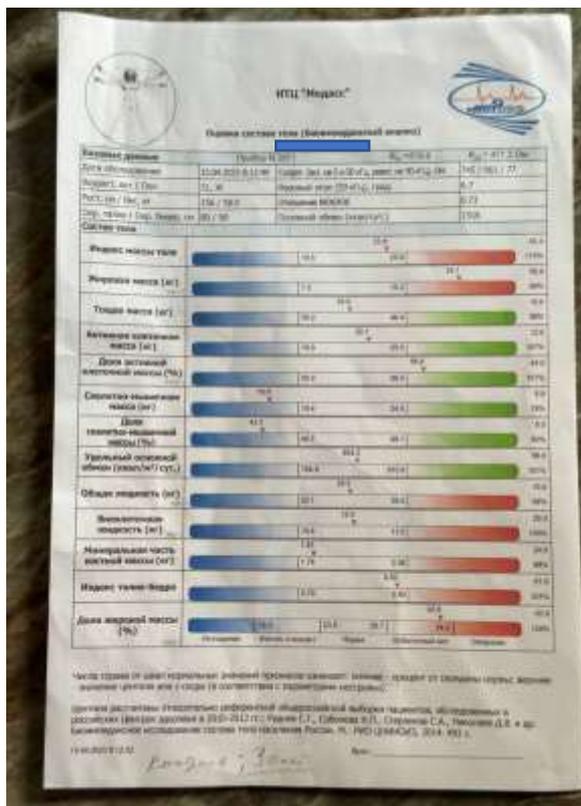


Рис. 3.1. Результат биоимпедансного исследования молодой женщины, 31 год

Проведение БИА у молодой женщины выявило, что несмотря на молодой возраст, нормальный менструальный статус у женщины активного репродуктивного возраста при относительно нормальных значениях ИМТ, все же имеется саркопения и увеличена доля жировой массы, так называемое «ожирение без ожирения», т.е. метаболический сдвиг, что связано, как было выяснено из анамнеза, малоподвижным образом жизни, а также питанием, содержащим в основном легкие углеводы. Данный клинический пример был представлен в качестве стартового сравнительного анализа среднестатистической молодой женщины контрольной группы с исследуемыми основными группами – женщинами с ПМ и РМ. По результатам данного примера, согласно рекомендациям Кузнецова И.В. с соавт., 2016 [18;21-29] «шкалы ОТ/ОБ и % жировой массы используются совместно для диагностики абдоминального ожирения и оценки риска развития метаболического синдрома. Считается, что риск метаболического синдрома повышен, если один из этих параметров превышает норму. Если превышение нормы наблюдается сразу по двум параметрам, то риск метаболического синдрома принято характеризовать как высокий». Следовательно, у

исследуемой женщины – имеется высокий риск метаболического синдрома.

На рис. 3.2. приведен пример результата БИА женщины 38 лет с ПМ. Как показали полученные значения биоимпеданса – женщина имеет серьезные метаболические риски – ИМТ соответствует ожирению 2 степени и составил 38,9. И несмотря на высокое содержание жировой массы – 46,2%, у женщины не наблюдалась саркопении – ее скелетно-мышечная масса составила 27 кг (при норме 18,4-24,5 кг на ее пол и возраст). Доля активной клеточной массы в тощей массе служит коррелятом двигательной активности. Низкие значения % активной клеточной массы у здоровых людей принято связывать с гиподинамией [37;88-94]. Доля скелетно-мышечной массы указывает в данном случае на умеренную физическую активность и хорошее физическое развитие женщины, несмотря на ее тучность.

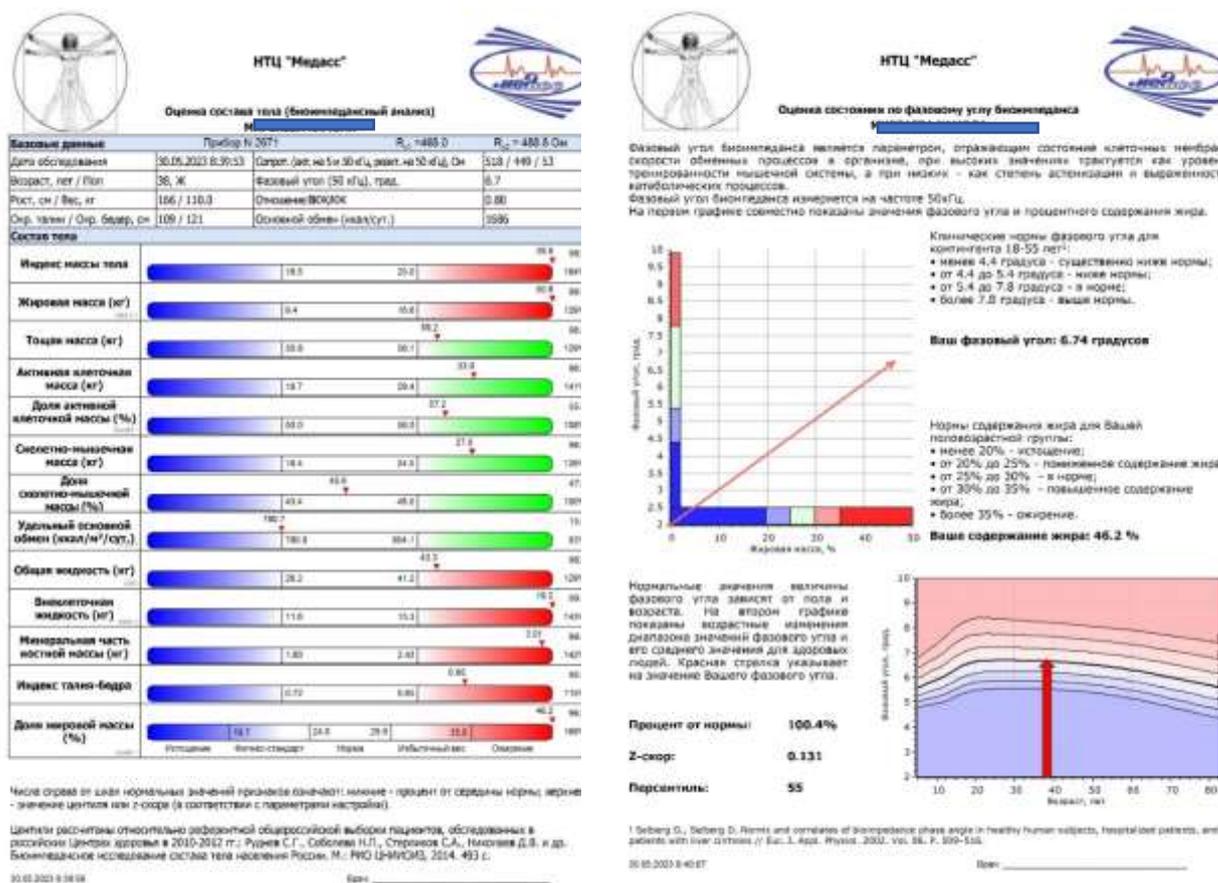
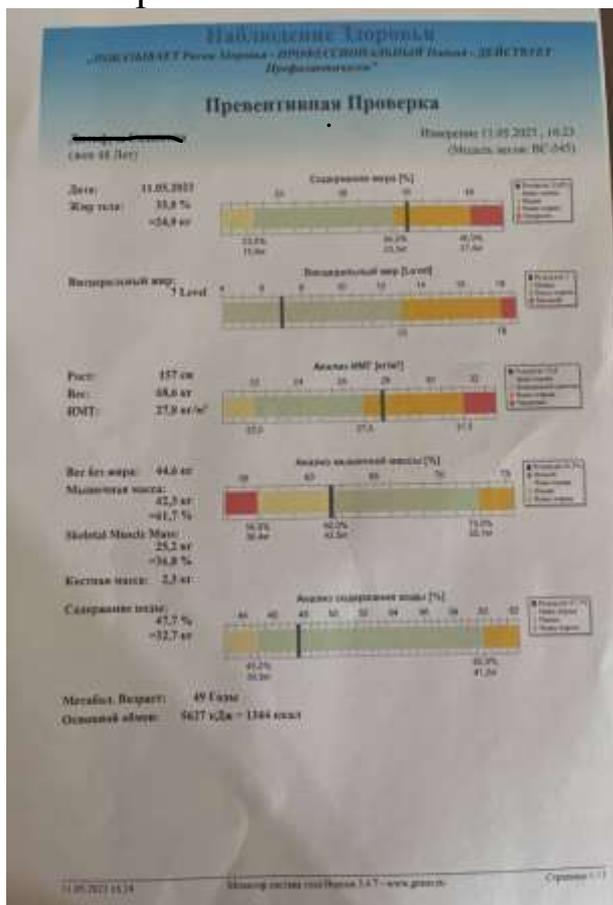


Рис. 3.2. Пример результата БИА женщины с ПМ, 38 лет

Тип деятельности у данной женщины был при опросе указан, как физический и работает она санитаркой. Не снижена минеральная

плотность костной ткани, однако имеется большое количество внеклеточной жидкости (межтканевой и внутритканевой отек) и повышены показатели активной клеточной массы и ее доли 57,2% (при норме 50-56%). Основной обмен снижен – об этом свидетельствует показатель удельного основного обмена 780,0 ккал/м²/сут) при рекомендуемой норме (780,9-860,1 ккал/м²/сут). Фазовый угол у данной женщины был тупым и составил 6,74 градуса – входил в градацию нормальных показателей. Данная женщина находится в патологической ПМ с клиническими проявлениями климактерического синдрома, имеет сформированный метаболический синдром: артериальную гипертензию, ожирение II степени, сахарный диабет 2 типа.

Результат биоимпедансного исследования женщины 48 лет с РМ с 44 лет (рис 3.3), которая после интервьюирования, заполнения анкеты – приняла решение заняться дозированными физнагрузками, принимать фитоэстрогены и инозитол. Побуждением к принятию решения было проведение расшифровки результатов биоимпеданса. Рассмотрим их.



	48 лет
	157
	68,6
	27,8(выше нормы)

	Результат		Нормы	
й компонент	35,0% (повышен)	24,0 кг	норма жен 25-27 %	норма 15,6 – 23,4
ный компонент	61,7% (нижняя границы нормы)	42,3 кг	норма жен 65 -75 %	
й компонент		2,3 кг	Норма для данного веса 2,4	
компонент	47,7% (норма)	32,7 кг	норма 45 – 60 %	
льный жир	7 (норма)		норма 1 – 8	
й обмен КДЖ	5627			
вное потребление ккал	1344			

Заключение : Избыточный вес

Рекомендовано:

1. Ежедневные умеренные физ нагрузки (суставная гимнастика по Норбекову или ходьба пешком 20 мин в день со скоростью 3 км/ч)
2. Ограничить употребление жиров животного происхождения(жирные сорта мяса,преимущественно бараний жир,каймак,сливочное масло,наваристые мясные бульоны,сладкую выпечку)
3. Придерживаться рациона из белковой пищи ,овощей и фруктов
4. Проверить кровь на липидный спектр
5. Контроль биоимпедансометрии через 1 мес

Рис. 3.3. Пример БИА женщины с РМ, 48 лет

ИМТ составил 27,8, что соответствует избыточной массе тела (референсное значение – 22,2-27,3), жировая масса 24 кг (при референсных значениях – 15-23,3 кг), доля жировой массы – составила 35% (при референсных значениях 23-34%). Мышечная масса свидетельствует о надвигающейся саркопении – ее доля составила 61,7% (норма – 62-73%). Метаболический возраст 48-летней женщины соответствует 49 годам. У женщины диагностирован избыточный вес, начинающаяся саркопения, избыточная доля жировой массы.

После проведения БИА, вычисления фазового угла, каждой женщине были даны рекомендации по изменению образа жизни, включая полноценный режим сна и бодрствования, физическую активность, режим, объем и рацион питания, жидкостная нагрузка, отказ от вредных привычек. В зависимости от состояния женщины, после информирования ее о состоянии здоровья, включая наличие либо отсутствие отягощающих факторов, а также рано либо преждевременной наступившей менопаузы, наличие либо отсутствие клинической картины климактерического синдрома, клинико-биохимических и функциональных показателей метаболического дисбаланса, сдвигов в результатах биоимпедансного исследования, всем женщинам индивидуально была предложена и медикаментозная коррекция ее состояния, которая была выбрана, согласно предпочтениям женщины, после консультирования её врачом. Данные мероприятия которые будут подробно освещены в IV главе.

Таблица 3.13

Некоторые показатели биоимпедансного исследования у женщин

Показатель	Преждевременная менопауза, n=27	Ранняя менопауза, n=30	Контрольная группа, n=27	Условно референсные значения
Доля скелетно-мышечной массы, %	32,1±1,1 38,8±1,2	27,1±0,92 36,8±2,1	40,1±3,8 32,5±1,3	44,7-49,1 48,0-63,1
Индекс ОТ/ОБ	0,9	0,9	0,91	0,7-0,8

Доля жировой массы, %	34,6±2,5 41,0±3,9	36,8±2,8 38,5±3,8	32,9±1,1* 42,5±3,9	18,2-34,0 23,0-40,0
-----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	------------------------

Значения первой строка – гиперстеники и возрастные
диапазона вторая строка – нормо-астеники и более молодые женщины

Результаты БИА по антропометрическим параметрам, ИМТ были представлены ранее в табл 3.11, они индивидуальны согласно возрасту женщин, показатели в большинстве – абсолютные, кроме: доли активной мышечной массы, доли скелетно-мышечной массы, доли жировой массы – данные показатели измерялись в %, поэтому нами проведены расчеты следующих относительных (долевых) средних показателей. Учитывая индивидуальные особенности каждой женщины и различный возраст – референтные значения тоже даны в диапазонах для представленных возрастных групп женщин (условно молодых и возрастных, хотя это также зависит от телосложения женщин (гипер-, нормо- и астеник) (табл. 3.13).

Представленные результаты БИА свидетельствуют о том, что, даже с учетом на типа телосложения женщин, доля скелетно-мышечной массы снижена у всех женщин, а особенно в основных группах – с ПМ и РМ, свидетельствующая о саркопении. В то же время доля жировой массы выше референсных значений, причем – у женщин с нормо- и астеническим типом телосложения. Следовательно, эстрогендефицит может явиться предпосылкой развития ожирения, а также состояния, называемого как «ожирение без ожирения», т.е. когда ИМТ в пределах нормы, но мышечная масса заменяется жировой.

Заключение к главе III

Таким образом, исходя из полученных нами данных, можно сделать заключение: для женщин с ПМ и РМ более характерно: ПМ – анемия (более молодые – не восстановившиеся после родов, лактации), мигрень, гепатохолециститы, заболевания почек и мочевыводящих путей; более раннее менархе (у каждой 10й женщины), нерегулярный цикл в анамнезе (у каждой 6й женщины), кисты яичников в анамнезе (у каждой 10й женщины), РМ – гипотония, ГБ, нарушение психоэмоционального состояния с депрессивными эпизодами, остеохондроз, заболевания мочевой системы и болевой синдром различной локализации, более позднее менрхе (у 13,9% женщин)

ПМ и РМ - повышение практически в 4 раза оперативной активности на половых органах по сравнению с контролем и РМ — у женщин с ПМ, у женщин с ПМ – миома матки (практически у каждой 4й – 23,1%), что в 4 раза чаще, чем при РМ и в 2 раза – в группе контроля.

подавляющее большинство женщин с ПМ и РМ имели признаки климактерического синдрома, из них наиболее частыми были: изменение АД, нарушение со стороны щитовидной железы (достоверно чаще у женщин с ПМ (73,1%), изменение аппетита (у 76,9%, $P < 0,05$) женщины с РМ чаще отмечали потливость, повышенную возбудимость и симпатоадреналовые кризы (в 25,6% случаев, из них в 20,6% - выраженные), жажду.

У практически половины у женщин всех групп регистрировался КС легкой степени (от 52,9 до 61,5%), тяжелая степень – чаще у женщин с РМ (у 5,8%). Наиболее интенсивными из симптомокомплекса климактерического синдрома у женщин с ПМ и РМ были нейровегетативные нарушения.

Изучение показателей липидного спектра выявило дислипидемию у 33% женщин основных групп, проявляющееся в повышении уровня атерогенности – показателя КА, который был достоверно выше у женщин с РМ и составил $3,3 \pm 0,11$, а также повышение уровня СРБ и индекса TuG у всех групп данный показатель превышал показатели референса, что свидетельствует и лишний раз подтверждает высокий метаболический риск. В доказательство этому были получены неутешительные результаты по БИА, свидетельствующие о неблагоприятных метаболических рисках в последующем.

Проведение результатов анкеты КЖ следует отметить достоверно ($P < 0,05$) наихудшие показатели у женщин с ПМ и РМ в кластерах ФА, ПС, СФ и объективная оценка здоровья, а у женщин с РМ еще и ЛД. Наихудший психоэмоциональный фон наблюдался у женщин с ПМ, причем у половины женщин группы, что также было достоверно чаще по сравнению с женщинами других групп. Несмотря на существующие проблемы со стороны всех аспектов здоровья, большинство женщин не осознавали свое состояние здоровья и отмечали свое здоровье как удовлетворительное. БИА показал надвигающуюся саркомерию при превалировании доли жировой массы у всех исследуемых женщин – т.е. как у молодых (основная группа), так и в естественном перименопаузальном периоде. Полученные результаты сравнительной оценки состояния

здоровья женщин с ПМ и РМ позволяют сделать заключение, что данная группа женщин является точкой приложения для разработки для них особых лечебно-профилактических программ для улучшения качества их жизни в целом.

ГЛАВА IV КОМПЛЕКСНАЯ ПРОГРАММА ОЗДОРОВЛЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ

§4.1. Результаты индивидуализированного подхода к ведению женщин с преждевременной и ранней менопаузой

Как известно, «золотым стандартом лечения» климактерических расстройств на сегодняшнее время принадлежит МГТ, в случае естественного менопаузального перехода в «окно терапевтических возможностей», включающего в себя пре-, пери- и первые 10 лет постменопаузы она называется МГТ. Однако, существует категория женщин, имеющая противопоказания к ее проведению, а также категорически отказывающиеся от нее, даже после проведенного консультирования. Вследствие этого на сегодняшний день ведутся поиски альтернативных, действенных, патогенетически обоснованных методов профилактики, лечения возникшего и нарастающего эстрогендефицита, метаболических нарушений, являющегося как следствием гормональных изменений, так и возраст-зависимых состояний/заболеваний, которые в XXI веке имеют лидирующие позиции в причинах смертности и ухудшения качества жизни ГБ, СД, ожирение – составляющие МС.

Нарушение менструальной функции у женщин с ПМ и РМ связано с метаболическими нарушениями, особенностями питания и образа жизни, в связи с чем в последнее время активно изучается применение различных витаминов и витаминоподобных веществ, в том числе инозитола, у пациенток с нарушением инсулинорезистентности и метаболическими нарушениями. Применение инозитола может быть рекомендовано в рамках добавления к основной патогенетической терапии у женщин с метаболическим синдромом и служить дополнительным, альтернативным вариантом терапии женщинам со сниженным овариальным резервом. Миоинозитол и D-хироинозитол являются стереоизомерами инозитола, проявляющими максимальную метаболическую активность. Правильное соотношение мио- и D-хироинозитола определяет здоровое состояние органов или тканей, в то время как дисбаланс уровней инозитолов или их истощение могут стать причиной различных заболеваний. Комбинация мио- и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой

кислотой представляет собой оригинальное негормональное средство для улучшения функционального состояния углеводного и липидного обменов у женщин с ПМ и РМ. Кроме того, применение этой комбинации следует рассматривать в качестве перспективной альтернативы коррекции метаболических нарушений у женщин и в естественной перименопаузе.

Как было представлено ранее во II главе, нами изучалась эффективность лечебно-профилактических мероприятий, проводимым 57 женщинам с ПМ и РМ, находящимся в «окне терапевтических возможностей», т.е. с продолжительностью менопаузы до 6 лет. В сравнительном аспекте были изучены показатели 27 женщин аналогичного возраста, не получавших либо не выполнявших рекомендации.

Как показывают результаты ММИК (табл. 4.1) применение МГТ, как и ожидалось привело к значительному улучшению показателей средних баллов ($P < 0,05$) по всем кластерам: нейровегетативным, обменно-эндокринным и психоэмоциональным нарушениям. Получены положительные результаты и у женщин с альтернативным подходом к лечению климактерических расстройств, причем положительный сдвиг в балльной оценке превалировал показатели группы женщин, принимавших МГТ по всем кластерам. Данный результат был неожиданной находкой и его положительное влияние было, вероятно обусловлено правильно выбранным патогенетическим подходом к ведению женщин с ПМ и РМ. Прослеживаемая четко положительная динамика суммарных показателей ММИК у женщин с терапевтическим подходом (% эффективности в баллах составил 62,2 и 45,8) в отличие от женщин без терапии (снижение ММИК на 50,5%), у которых имелось выраженное ухудшение особенно в психоэмоциональном плане (-71,6%), имели свое отражение и в качестве жизни, которое будет представлено ниже.

Таблица 4.1

Динамика показателей ММИК до и после лечебно-профилактических мероприятий и их эффективность, балл (M±δ)

Показатель		МГТ, n=27	Доз физнагрузки+ фитоэстрогены+инозитол, n=30	Без терапии, n= 27
Н-В	до	20,55±0,67	19,44±0,65	7,40±0,24 ^{^^^}
	после	9,01±0,30*	10,1±0,34* [^]	10,16±0,33* [^]
Эфф., %		43,8	52,0	-37,3
О-Э до	до	5,44±0,18	4,97±0,16 [^]	1,77±0,05 ^{^^^}
	после	2,0±0,06*	2,88±0,09* ^{^^^}	2,99±0,10* ^{^^^} [^]
Эфф., %		36,8	57,9	-68,9
П-Э	до	9,07±0,29	8,44±0,27	2,33±0,08 ^{^^^}
	после	3,2±0,10*	5,99±0,20* ^{^^^}	4,0±0,19* ^{^^^}
Эфф., %		35,3	71,0	-71,6
ММИК	до	36,82±1,2	33,67±1,1 [^]	10,1±0,40 ^{^^^}
	после	13,9±0,46*	18,22±0,60* ^{^^^}	15,2±0,62* ^{^^^} [^]
Эфф., %		62,2	45,8	-50,5

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями до лечения (*- P<0,05)

[^]- достоверно по сравнению с показателями группы МГТ ([^]- P<0,05; ^{^^}-P<0,01; ^{^^^}-P<0,001).

§4.2. Влияние лечебных мероприятий на качество жизни женщин с преждевременной и ранней менопаузой

Для оценки эффективности КС были проанализированы результаты абсолютного числа женщин, у которых признаки климактерического синдрома были купированы полностью либо редуцированы до меньшей степени тяжести.

Очевидно, что все женщины основной группы изначально имели сформированный КС, в динамике терапевтических подходов отмечалось значительное улучшение их состояния,

сопровождаящаяся полной либо частичной редукцией КС. Так, применение МГТ дало полное выздоровление 19 (70,4%) женщинам из 27, а комплексный подход с назначением дозированных физнагрузок, фитоэстрогенов и инозитола - 16 (53,3%) женщинам из 30, тогда как у 1/3 женщин с исходно отсутствующим КС (группа без терапии) через 6 мес наблюдения наблюдался сформированный КС, причем от тяжелой (у 1 - 3,7%) до легкой степени тяжести (у 15 – 55,5%).

Таблица 4.2.

Частота регистрации женщин с климактерического синдрома по степеням тяжести в динамике лечения и наблюдения, абс, %

	1 группа МГТ, n=27		2 группа доз физнагрузки+ фитоэстрогены+инозитол, n=30		Без терапии, n=27	
	абс	%	абс	%	абс	%
До лечения						
Без КС	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	12	44,4±9,6
КС	27	100±0,0	30	100±0,0	15	55,5±9,6
КС1	9	33,3±9,2	17	56,7±9,7 [^]	10	37,1±9,3
КС 2	16	59,3±9,6	13	43,3±9,7 [^]	5	18,5±7,6
КС3	2	7,4±5,1	0	0,0±0,0	0	0
После лечения						
Без КС	19	70,4±9,0*	16	53,3±9,8 [^]	2	7,4±5,0
КС	8	29,6±9,0	14	46,7±9,8* [^]	25	92,5±3,0
КС 1	4	14,8±7,0*	8	26,7±8,7*	15	55,5±9,6*
КС 2	4	14,8±7,0	6	20,0±8,7* [^]	9	33,3±9,1* [^] &
КС 3	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	1	3,7±6,0
Выздоров	19	70,4±9,0	16	53,3±9,8 [^]	0	0
Улучшен	8	29,6±9,0	9	30±9,8 [^]	15	-55,6±9,6* [^]
динамика	27	100±0,0	25	83,3±9,7 [^]	15	-55,6±9,6* [^] &

Примечание:

- достоверно по сравнению с показателями до лечения (-P<0,05)

[^]- достоверно по сравнению с показателями группы с МГТ ([^]-P<0,05)

&- достоверно по сравнению с показателями группы ДН+ФЭ+Инозитол (&-P<0,05)

Следует отметить, что терапевтические подходы полностью вылечили всех женщин с легким течением. Климактерический синдром средней степени тяжести был купирован при лечении МГТ у $\frac{3}{4}$ женщин, а при альтернативной комплексной терапии – около половины, также МГТ полностью купировал КС тяжелой степени у 2х пациенток. Альтернативный подход полностью купировал КС 1 степени, и у половины женщин КС 2 степени, тогда как в группе без терапии $\frac{1}{3}$ приобрели КС, из них – 55,5% легкой степени, 33,3% - средней и 3,7% - тяжелой степени.

Следовательно, проведение лечения “золотым стандартом” – МГТ дало высокую эффективность у женщин с патологической ПМ и РМ: выздоровление отмечалось у $\frac{3}{4}$ женщин, а у $\frac{1}{3}$ - улучшило состояние - 17 (29,8%) пациенток. Климактерический синдром 3 ст тяжести при использовании МГТ 100% (2 пациенток) купировало тяжелое состояние женщин. и из 27, комплексный подход к ведению женщин с патологическим течением ПМ и РМ дал также положительную динамику у подавляющего большинства женщин - 25 (83,3%) из 30 – с полным выздоровлением у 16 (53,3%). Полученные данные после терапии достоверно отличались от показателей группы без терапии, у которой было отмечена отрицательная динамика показателей ММИК, проявляющаяся клинической картиной развития впервые сформированного КС практически у каждой 3ей женщины – у 10 (37,1%). Это еще раз свидетельствует об эффективности проведения предложенной терапии, а также вероятно обоснованного назначения комплексного оздоровления с целью профилактики развития КС у женщин в период естественного перехода в менопаузу, а также женщинам с ПМ и РМ без проявлений КС.

Показатели КЖ женщин в динамике наблюдения (табл. 4.3), показали аналогичную динамику в балльной оценке всех кластеров состояния здоровья. Так, наиболее значимым сдвигом на 50,7% у женщин с МГТ была отмечена своя субъективная оценка здоровья (СОЗ) – положительный сдвиг на 47% - комплексный альтернативный подход и отрицательный сдвиг на – 34% у женщин без терапии.

Таблица 4.3

Сравнительная оценка КЖ женщин после лечебно-профилактических мероприятий, балл ($M \pm \delta$) и абс, %

	1 группа МГТ, n=27	2 группа Доз.физ нагрузки +ФЭ+ инозитол, n=30	Без терапии, n=27
1. ФА	12,9±1,4 6,0±0,9*	12,1±1,5 6,9±0,8*	7,0±0,6 9,2±1,0*
%	53,5	42,9	-31,4
2. ПС	16,0±1,4 10,6±0,44*	15,8±0,8 9,4±0,9*	10,9±1,0 11,5±0,3*
%	33,8	40,5	-5,5
3. ОД	10,1±1,4 6,0±1,6	9,9±0,8 5,4±0,5	6,5±1,1 7,1±0,6
%	40,6	45,5	-9,23
4. ЛД	8,6±1,4 4,7±0,6*	8,9±0,7 5,0±0,6*	7,4±0,3 7,9±0,8
%	45,3	43,8	-6,8
5. СФ	8,8±1,2 6,3±1,7	7,9±0,7 6,1±0,4*	6,9±0,8 7,9±0,6
%	28,4	22,8	-14,5
6. СОЗ	6,7±0,8 3,3±0,5*	6,8±0,8 3,6±0,6*	5,0±0,2 6,7±0,6*
%	50,7	47	-34
Общий балл	64,0±2,6 36,3±2,1*	61,8±2,8 37,9±2,9*	44,0±1,7 49,9±3,5
Δэфф	27,7	23,9	-6,9
%эфф	43,3	38,7	-13,4

Примечание:

- достоверно по сравнению с показателями до лечения (- $P < 0,05$)

У женщин 1 терапевтической группы наиболее выраженным был положительный сдвиг в плане совета физической активности – на 53,5%, тогда как во 2 группе – лидировали баллы общественной – 45,5%, личной деятельности – 43,8%. Наименьший положительный сдвиг отмечался в плане сексуального функционирования (28,4 и 22,8%) , что было лучше чем группы без терапии в группе

альтернативной терапии. В то же время женщины без терапии отмечали незначительное, снижение всех составляющих качества жизни. Так, эффективность поводимых мероприятий выраженная в % сдвиге суммы баллов показала, что наиболее значимые положительные колебания были отмечены у женщин, принимавших МГТ – 43,3%, на втором месте достойной альтернативой в улучшении качества жизни была комплексная программа оздоровления – ее эффективность составила 38,7%, сумма баллов качества жизни женщин без терапии в течение 6 месяцев наблюдения была снижена на 13,4%.

§4.3. Динамика результатаов биоимпедансного исследования и метаболического профиля в ходе терапии

Антропометрические показатели лишний раз свидетельствовали о патогенетически верном подходе в выборе терапевтического направления, особенно ярко это проявилось при занятиях с дозированной физнагрузкой в совокупности приема фитоэстрогена и инозитола в метоболических проявлениях (табл.4.4).

Таблица 4.4.

Антропометрические показатели у женщин в динамике наблюдения

Показатель		1 группа МГТ, n=27	2 группа ДН +ФЭ+Инозитол, n=30	Без терапии, n=27
ОТ, (см)	до	87,33±3,1	96,0±3,2 [^]	85,75±2,9 ^{&}
	после	83,0±2,9	82,9±2,7 ^{**}	94,80±3,1 ^{^^&}
Δэфф		4,33	13,1	-9,05
%эфф		5	13,6	-10,5
ИМТ, (кг/м ²)	до	29,8±1,1	31,78±1,2	29,0±0,98
	после	26,43±0,92 [*]	26,16±0,87 ^{**}	33,65±1,3 ^{^^^&&&}
Δэфф		3,37	5,62	-4,65
%эфф		11,3	17,7	-16

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями до лечения (*- P<0,05; **-P<0,01)

[^]- достоверно по сравнению с показателями 1 группы ([^]-P<0,05; ^{^^^}-P<0,001)

[&]- достоверно по сравнению с показателями 2 группы ([&]- P<0,05; ^{&&&}- P<0,001)

Эффективность проводимых мероприятий показала снижение показателя ОТ – главного показателя надвигающегося и присутствующего метаболического сдвига в организме, свидетельствующего с большей долей вероятности наличия инсулинорезистентности и гиперинсулинемии - на 13,6% во 2 терапевтической группе и на 5% - в группе с МГТ, у женщин без терапии ОТ выросла на 10 см (-10,5%) от исходных показателей. Динамика изменений ИМТ была аналогична показателям ОТ, ОТ/ОБ, несмотря на то что во 2 терапевтической группе исходно было больше женщин с ожирением и высоким ИМТ, ввиду чего они и были мотивированы заниматься физнагрузкой.

Таблица 4.5

Результаты биоимпедансного исследования у женщин, ($M \pm m$) и эффективность (%) проведенных мероприятий

Показатели		1 группа МГТ, n=27	2 группа ДН+ФЭ+Инозит ол, n=30	Без терапии, n=27	Условно референсн ые значения
Доля мышечно й массы, %	до	34,55±1, 1	34,65±1,2	35,3±1,2	44,7-49,1 48,0-63,1
	посл е	36,8±1,2	39,82±1,3*	34,8±1,1&	
Эфф, %		6,51	14,9	-1,4	
Индекс ОТ/ОБ	до	0,90±0,0 31	0,90±0,030	0,91±0,032	0,7-0,8
	посл е	0,83±0,0 28	0,79±0,026*	1,0±0,034*^^& &&	
Эфф, %		7,8	12,2	-9,9	
Доля жировой массы, %	до	37,8±1,3	36,6±1,2	37,7±1,2	18,2-34,0 23,0-40,0
	посл е	33,3±1,1 *	30,6±0,98*^	38,9±1,4^^&&&	
Эфф, %		11,9	16,4	-3,2	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями до лечения (*-
P<0,05)

^- достоверно по сравнению с показателями 1 группы (^-P<0,05; ^^P<0,01)

&- достоверно по сравнению с показателями 2 группы (&-P<0,05; &&&-
P<0,001)

Проведенные мероприятия показали целесообразность и правильный патогенетический подход к терапии патологически протекающих ПМ и РМ. Этому нашло подтверждение и показатели БИА (табл. 4.5) – так, композиционный состав тела имел тенденцию к увеличению % содержания мышечной (на 6,5 и 14,9%, соответственно в 1 и 2 терапевтической группах) и снижению % жировой массы (на 11,9 и 16,4%).

Метаболический профиль также показал положительные сдвиги у женщин с программами оздоровления и отрицательную динамику у женщин без терапии (табл. 4.6).

Таблица 4.6.

Показатели углеводного, липидного обменов и СРБ у женщин в динамике наблюдения, абс, %

		1 группа МГТ, n=27	2 группа ДН+ФЭ+Инозитол, n=30	Без терапии, n=27
Гликемия, моль/л	до	5,03±0,16	5,33±0,18	5,25±0,17
	после	3,56±0,12* **	4,69±0,15*^^	6,10±0,20***^^& &&
Эфф., %		29,2	12	-16,2
Индекс ТyG	до	4,87±0,15	5,01±0,16	4,86±0,15
	после	4,44±0,14	4,64±0,15	4,87±0,15
Эфф., %		8,8	7,4	-0,2
Хс, моль/л	до	5,35±0,18	5,80±0,19	4,26±0,14
	после	4,66±0,15* **	4,99±0,16**	5,33±0,18***^
Эфф., %		13	14	-25,1
ТГ, моль/л	до	1,69±0,05	1,80±0,06	1,19±0,03
	после	1,28±0,04* **	1,60±0,05*^^	1,76±0,06***^^&
Эфф, %		24,3	11,1	-47,9
ХсЛПВП	до	0,88±0,03	1,08±0,04	1,24±0,04
	после	1,14±0,04* **	1,12±0,03	1,28±0,05^&
Эфф%		29,5	3,7	-3,2

ХсЛПНП	до	3,39±0,11	3,99±0,13	2,47±0,08
	после	3,02±0,09*	3,28±0,11***^	3,27±0,10***^
Эфф %		10,9	17,8	-32,4
ХсЛПОН П, моль/л	до	0,70±0,02	0,86±0,03	0,53±0,02
	после	0,52±0,01**	0,78±0,02***^^	0,80±0,03***^^^
Эфф, %		25,7	9,3	-50,9
КА	до	5,1±0,17	4,29±0,14	2,69±0,09
	после	4,4±0,14**	3,77±0,12***^^	3,43±0,12***^^^&
Эфф. %		13,7	12,1	-27,5
СРБ	до	15,9±0,43	15,33±0,50	11,0±0,36
	после	13,0±0,42	14,13±0,46	13,06±0,41**
Эфф. %		18,2	7,8	-18,7

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями до лечения (*P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^- достоверно по сравнению с показателями 1 группы (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001)

&- достоверно по сравнению с показателями 2 группы (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001)

Гликемический профиль у всех женщин до терапии был в пределах нормы и имел существенную тенденцию к снижению уровня глюкозы в сыворотке крови, однако у женщин без терапии за 6 месяцев наблюдения был отмечен сдвиг среднего показателя сахара крови до значений высшей границы нормы и составил $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л. Индекс TuG также имел тенденцию к снижению после проводимых лечебных мероприятий. Так, после МГТ показатель достиг порогового значения (4,49) и составил $4,44 \pm 0,14$, что говорит об отсутствии у женщин инсулинорезистентности, тогда как после комплексной альтернативной терапии – эффективность составила 7,4%, показатель снизился, но не достиг порогового значения, что свидетельствует о правильности выбора терапии (снижение индекса TuG с $5,01 \pm 0,16$ до $4,64 \pm 0,15$) и необходимости продолжения начатого комплексного подхода. В группе без терапии данный показатель не имел тенденцию к значимому изменению, что говорит о сохраняющейся инсулинорезистентности у женщин с ПМ и РМ.

Как отмечено выше в III главе, дислипидемия, проявляющаяся в гипертриглицеридемии, снижении ЛПВП и повышении ЛПНВ отмечалось практически у всех исследуемых женщин с ПМ и РМ. Проведенные методы лечения позволили нормализовать липидный спектр крови с достижением показателей до уровня референсных значений. Это было лишним раз доказано достоверным снижением КА в 1 группе на 13,7% и во 2 группе – на 12,1%, с абсолютными средними показателями $4,4 \pm 0,14$ и $3,77 \pm 0,12$, что свидетельствует о целесообразности продолжения выбранной тактики ведения женщин с ПМ и РМ. Прогностическое снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющееся в снижении значений СРБ было достигнуто больше (снижение на 18,2% от исходных значений) в группе с МГТ и на 7,8% - во 2 терапевтической группе.

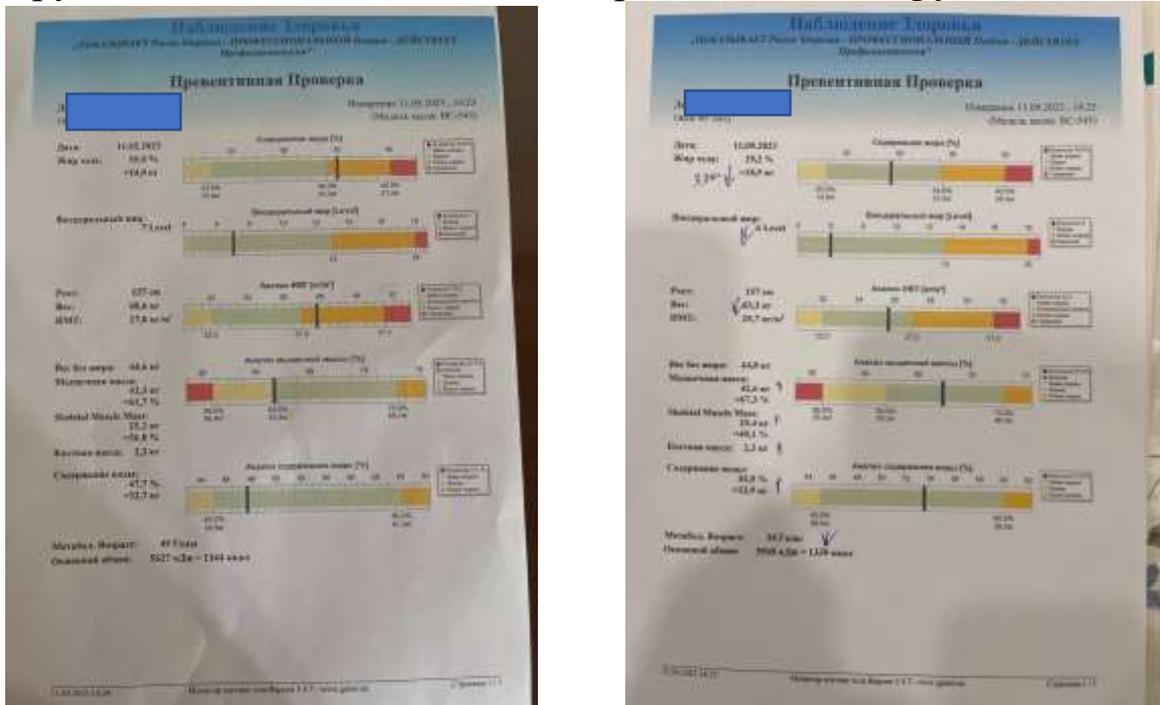


Рис. 4.1. Результаты БИА женщины с РМ, 48 лет 2 группы (дозированные физнагрузки+фитоэстрогены+ингозитол) до после

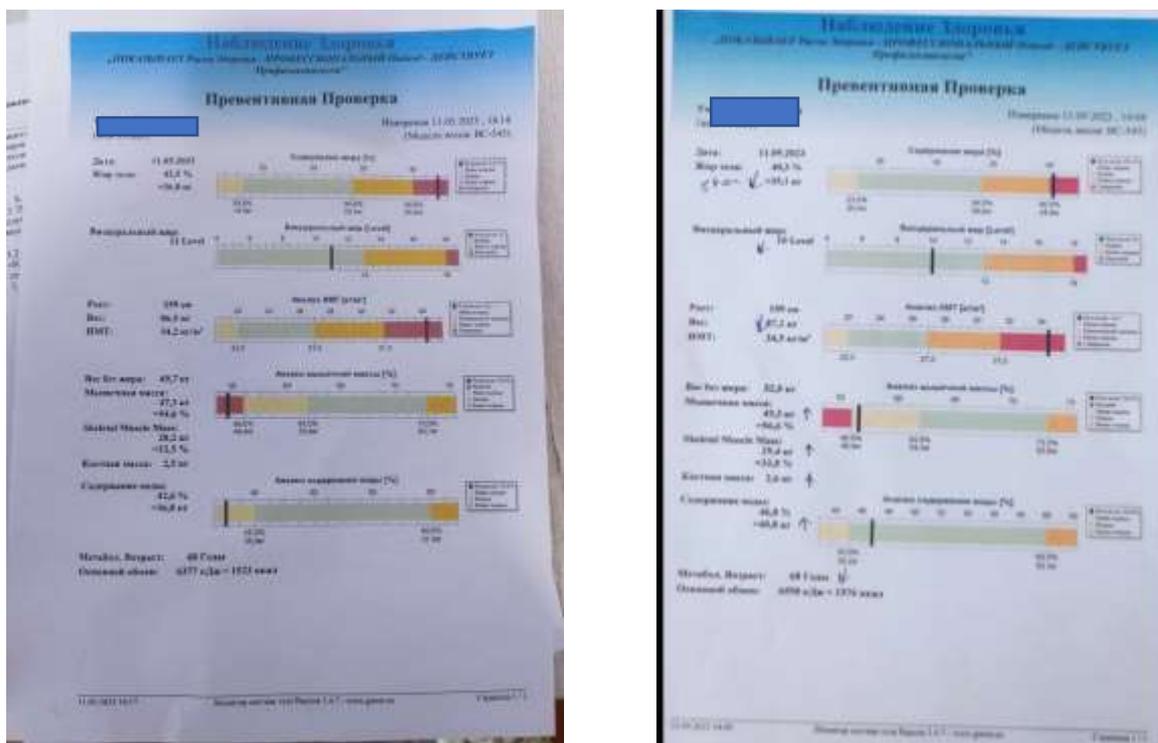


Рис. 4.2. Результаты БИА женщины с РМ, 44 года без терапии (группа контроля)

Результаты БИА в динамике наблюдения за женщинами с ПР и РМ в сравнительном аспекте показал значительные положительные сдвиги основных показателей у женщин, принимавших как МГТ, так и особенно физнагрузки в сочетании с фитоэстрогенами и инозитолом (рис. 4.2). Патогенетически обоснованные подходы к замещению дефицита эстрогенов, решение проблем с инсулинорезистентностью и саркопенией, дислипидемий, атерогенностью привели к нормализации искомых показателей, сопровождающихся купированием клиники климактерического синдрома, улучшением показателей качества жизни, липидного спектра, а также способствовали формированию правильного композиционного состава тела с лечением ожирения и абдоминального ожирения, свидетельствующего об инсулинорезистентности.

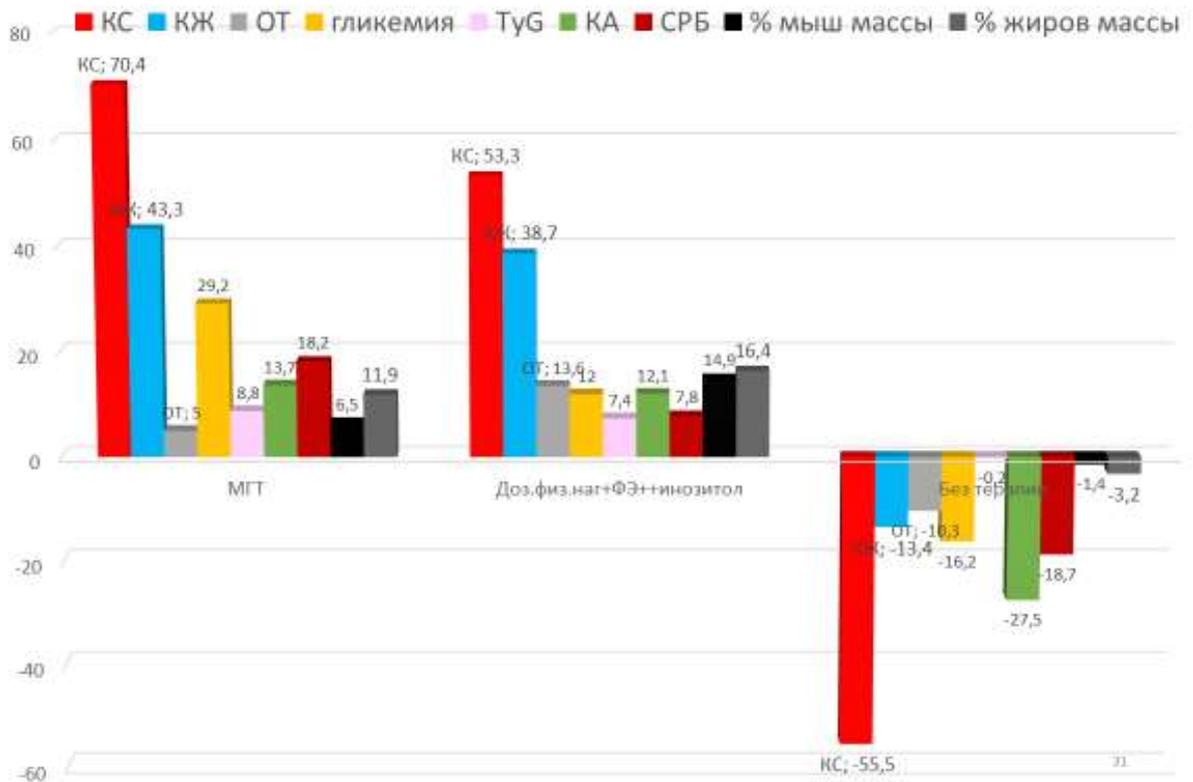


Диаграмма 4.1. Комплексная оценка эффективности терапевтических подходов к женщинам с ПМ и РМ в динамике наблюдения, %

Комплексная оценка эффективности терапевтических подходов к женщинам с ПМ и РМ в динамике наблюдения позволит обеспечить и определить индивидуализированный подход к ведению/лечению не только пациенток с ПМ и РМ, но и женщин в естественном менопаузальном переходе для целевого решения проблем и профилактики в последующем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из актуальных проблем в гинекологии является поиск причин, определение патогенеза и клинического течения ПНЯ, которая от времени ее наступления подразделяется на ПМ, наступающую в возрасте до 40 лет и РМ – от 40-45 лет, при этом, как известно, средний возраст естественной менопаузы в мире составляет 50 ± 2 лет.

Исследования в 8-ми базах данных Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science и Ovid MEDLINE, выполненных в 10-ти странах мира (1946-2021 гг.) в 13-ти исследованиях, включавших 1 127 299 женщин, показали, что 25 107 из них имели ПНЯ=ПМ и РМ и выявили, что распространенность варьирует от 0,3 до 12,2% и была выше в странах со средним и низким уровнем дохода.

Возникновению ПМ и РМ наиболее часто способствует генетическая обусловленность, аутоиммунные процессы, активизация апоптоза или токсическое повреждение, реже имеет место фолликулярная дисфункция, хотя этиопатогенез заболевания в большинстве случаев остается невыясненным. ВОЗ, (2017) и Lambrinoudaki I., (2021) разработали и продолжают работать над глобальной стратегией и планом действий по здоровому старению для улучшения качества и продолжительности жизни.

Целью нашего исследования явилось: изучение особенностей течения преждевременной и ранней менопаузы и разработка современных патогенетически обоснованных подходов к ведению женщин для улучшения их качества жизни.

Все женщины были практически одного возраста с недостоверно более молодыми - в группе с преждевременной менопаузой. Подавляющее большинство исследованных были узбечками. Большинство женщин состояли в браке и средний возраст вступления в брак был приблизительно одинаковым. Каждая 3я женщина имела среднее специальное и высшее образование, однако женщины с ПМ чаще остальных имели среднее образование. Женщины в основном были жительницами города. Исследования показали, что урбанизация является фактором, предрасполагающим к развитию ПМ.

Вид деятельности наиболее часто был смешанным. в то же время в группе с ПМ практически каждая 4-я (23,1%) женщина отмечала физический характер труда, что, вероятно связано с низким образовательным уровнем

Соматический статус исследованных показал, что наиболее часто у женщин с ПМ наблюдается эндокринная патология (46,2%), половина из которой - аутоиммунный тиреоидит 23,1% в исследовании Адамян Л.В., (2022) это показатель составил 32,8% [5]. Заболевания мочеполовой системы ассоциированы генитоуринарным синдромом и встречались достоверно чаще в группе РМ (20,8%), что согласуется с данными Блинова Д.В., (2020) [9]. Депрессией достоверно чаще (23,1%) страдало женщины с ПМ в метаанализе Georgakis у женщин с ПМ этот показатель составил 36,4% авторы объяснили это так что эстрогены имеют нейропротекторным свойством и его дефицит отражается более у молодых женщин с ПМ чем у женщин с РМ [76]. ГБ страдало женщины с РМ (20.5%) что согласуется с данными Panayotis женщины с РМ (возраст менопаузы <45 лет) имели более высокий риск АГ по сравнению с женщинами нормального возраста менопаузы (>45 лет) (ОШ 1,10, 95 % ДИ 1,01–1,19, $p=0,03$; $I^{2,79}$ %) [129]. Метаболическими нарушениями и СД, а также анемией, страдали женщины более старшего возраста – с РМ и контрольной групп, что связано с каскадом возрастных метаболических сдвигов, связанных со снижением метаболизма и развивающимся эстрогендефицитом.

Характер менструальной функции показал, что каждая 6-я женщина с ПМ имела НМЦ в анамнезе, средний возраст наступления менархе был достоверно ($P<0,05$) более ранним в группах с ПМ и РМ – так раннее менархе (до 11 лет) отмечалось у каждой 10й (11,5%) женщины с ПМ, что было практически в 3 раза чаще, чем во 2 группе (4%) и в 10 раз - чем в контрольной (0,6%), что можно отнести к факторам риска развития ПМ, что согласуется с данными Mishra G.D. et al., (2019) [118]. Продолжительность, длительность менструаций не оказывали влияние на время наступления менопаузы в последующем.

Репродуктивных статус был представлен практически рожавшими женщинами – отношение числа беременностей к родам у женщин с ПМ и РМ составила 1,5:1 и 2:1 – в контрольной группе. Однако женщины в нашем исследовании отмечали, что беременность

наступало после комплексного лечения и стимуляции овуляционной функции яичников. В исследованиях Mishra G.D показали положительную корреляцию между бесплодностью или низким уровнем рождаемости с преждевременной или ранней менопаузой. Нерожавшие женщины в возрасте примерно 35 лет, у которых было раннее менархе (<11 лет) или были подвержены риску возникновения преждевременной недостаточности яичников или ранней менопаузы, а также повышенному риску хронических заболеваний в более позднем возрасте, были связаны с более ранней менопаузой [118].

Наиболее популярным методом предохранения у женщин был ВМС. Прием гормональной контрацепция не оказывал существенного влияния на время наступления менопаузы.

Гинекологический анамнез показал о повышении оперативной активности на гениталиях в 4 раза у женщин с ПМ и РМ по сравнению с контролем, что может быть причиной ПМ и РМ ятрогенного характера что согласуется с данными Gunning M.N. et al., (2020). Наши данные показали, что у каждой 4-й женщины с ПМ отмечалась миома матки, что было 4 и 2 раза чаще чем в других группах, а также кисты яичников, что также может служить предрасполагающим фактором развития ПМ.

Все исследуемые пациентки основных групп были в возрасте «терапевтического окна возможностей» для МГТ, так как практически все женщины имели клинику сформированного климактерического синдрома.

У подавляющего большинства женщин, согласно результатам анкетирования и подсчета ММИК, имелись признаки сформированного КС – от 92,3% - у женщин с ПМ до 97,1% - у женщин с РМ и группой контроля – 93,9% - т.е. со спонтанной пре-, пери- и постменопаузой. По градации степени тяжести КС – наиболее часто женщины страдали легкой степенью, (чуть более половины женщин во всех группах), средняя степень отмечалась практически у каждой третьей женщины с РМ и контрольной группы и чуть реже – (26,9%) при ПМ. Тяжелая степень наблюдалась в единичных случаях и анализ показал, что у всех этих женщин наблюдались в анамнезе гестационные гипертензивные нарушения – это лишний раз свидетельствует о механизмах развития МС, как факте срыва компенсаторных возможностей при гормональной перестройке организма женщины. Так, при беременности –

преэклампсия – рассматривается отчасти как метаболический дисбаланс, а женщины, пренесшие гестационные гипертензивные нарушения – являются кандидатами на развитие тяжелых метаболических и климактерических сдвигов в последующем при гормональном дисбалансе – в данном случае – менопаузе.

Клинические варианты осложненного течения КС сопровождалась – ГБ, которая была в 2 раза чаще у женщин с РМ (21,8%) по сравнению с ПМ (11,5%), а также сочетания у них же ГБ+СД. Атипичное течение, с симпатoadреналовыми кризами, чаще наблюдалось у женщин с РМ (26,5%), ПМ (23,1%), что было в 1,5-2 раза чаще, чем в группе контроля (15,6%). Приступы удушья наблюдались практически у каждой 5й, аллергический компонент у каждой 3-4 й женщины всех исследуемых групп (от 26,9 до 33,4%).

Это все значительно влияло на КЖ женщин. Особенно у женщин с ПМ и РМ в кластерах Физической (ФА) и психической активности (ПС), субъективной оценки здоровья, тогда как у женщин с РМ страдали кластеры общественного (ОД), личного (ЛД) и сексуального функционирования (СФ).

Общая сумма баллов КЖ была достоверно выше у женщин с ПМ и РМ (60,5 и 60,8 баллов, $P < 0,05$), чем у женщин группы контроля, что свидетельствует о влиянии преждевременного эстрогендефицита на практически все органы и системы организма, поведенческую, социальную, сексуальную и другие функции женщины. Полученные данные лишней раз свидетельствуют о необходимости проведения терапевтических мероприятий женщинам с ПМ и РМ.

Самооценка состояния женщин оценивалась по градации: «хорошее», «удовлетворительное» и «плохое». Наиболее часто состояние здоровья в целом у всех групп женщины отмечали, как «удовлетворительное», причем по сравнению с другими группами достоверно чаще у женщин с ПМ (у 21 - 80,8%, $P < 0,05$). Состояние как «хорошее» недостоверно, но чаще было отмечено в группе контроля – у 7 женщин из 33 (21,2%). Нами выявлена прямая умеренная корреляционная связь ($r=0,50$) между суммой качества жизни и ММИК у женщин с РМ и группой контроля

Результаты антропометрии показали, что главный критерий метаболического синдрома - $OT \geq 80$ см отмечался у половины женщин с ПМ и у 80,2% - с РМ, что в 1,5 и 3 раза чаще контроля (27,3%). Средние значения индекса массы тела (ИМТ) во всех

группах тоже были выше нормативных значений (более 18 и менее 26) и составили в среднем – от 28,5 до 29,0. Однако только каждая 5-я женщина основных групп (ПМ и РМ) и каждая 4-я женщина группы контроля имели нормальный ИМТ. Наиболее часто во всех группах отмечалась избыточная масса тела (39,5 до 42,3%) и ожирение I степени - у каждой 4й женщины основных групп, тогда как в группе контроля – реже – у каждой 5-й (20,4%). Ожирением II степени страдала каждая 10-я женщина группы контроля, что превышало практически в 3 раза женщин группы с ПМ (у 3,8%). Около 8% женщин с РМ страдали ожирением II степени, и около 7% женщин с ПМ – ожирением III степени.

Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины в основном имеют ожирение I степени и избыточную массу тела. Несмотря на то, что половина женщин с ПМ имели ОТ более 80 см, только 20% из них имели нормальный ИМТ, что свидетельствует о нарушении композиционного состава тела у них. Следовательно, половина женщин с ПМ и 80% женщин в РМ имели главный определяющий признак метаболического синдрома – ОТ более 80 см.

Изучение показателей липидного спектра выявило, что у 33% женщин основных групп имели дислипидемию, проявляющуюся повышением фракции ЛПНП 3,0 ммоль/л и более отмечалась у всех женщин, достоверное повышение было у женщин с РМ и контрольной группы. В связи с этим наблюдалось повышение уровня КА, который был достоверно выше у женщин с РМ и составил $3,3 \pm 0,11$, $P < 0,05$.

Хотя в настоящее время показатели общей фракции холестерина (ХС) не играют решающую роль в развитии серьезных метаболических нарушений, и не входят в критерий диагностики метаболического синдрома, тем не менее, его показатели во всех группах были достоверно повышены как по отношению к референсным значениям, так и в группах с РМ и контроля – по отношению к группе с ПМ. Также нам интересно было определить главный триггер метаболического синдрома – инсулинорезистентность путем вычисления опосредованного показателя - индекса TuG, который был выше референсных значений во всех исследуемых группах женщин. Данный индекс также является сильным прогностатором развития сердечно-сосудистых осложнений [106, 149].

C-реактивный белок (СРБ), свидетельствующий о повреждении интимы сосудов, предшествующих отложению атеросклеротических бляшек, и являющийся доклиническим предиктором острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний [44, 67, 68, 91], также был высоким во всех группах, однако, значительное его повышение наблюдалось у женщин группы РМ, а у женщин с ПМ – было достоверно ниже показателей группы контроля. Хотя при этом у женщин всех групп данный показатель превышал показатели референса, что свидетельствует и лишний раз подтверждает высокий метаболический риск и неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у практически большинства женщин старше 35 лет (с учетом у них наличия основного компонента метаболического синдрома - $OT \geq 80$ см). Также нами выявлена прямая умеренная корреляционная связь с показателями СРБ и TyG , ($r=0,61$). Также нами было определено, что вычисление показателя TyG может служить маркером не только углеводного обмена, инсулинорезистентности и у женщин с ПМ и РМ, и сопряжен с основным маркером дислипидемии – гипертриглицеридемией, поэтому нами предлагается его широкое использование на практике ввиду его экономической эффективности.

БИА позволяет дать оценку множеству показателей, но для анализа мы выбрали диагностически наиболее важные, рекомендуемые Руднев С.Г. с соавт., (2014) [29]: ИМТ, % содержание скелетной-мышечной массы (СММ), Индекс талия-бедра (ОТ/ОБ), % содержание жира (ЖМТ).

Проведение БИА у молодых женщин выявило, что несмотря на возраст, нормальный менструальный статус активного репродуктивного возраста при относительно нормальных значениях ИМТ, все же имеется саркопения и увеличена доля жировой массы, так называемое «ожирение без ожирения», т.е. метаболический сдвиг, который связан, как было выяснено из анамнеза, малоподвижным образом жизни, а также питанием, содержащим в основном легкие углеводы. У женщин проведен стартовый сравнительный анализ контрольной группы с исследуемыми основными группами – женщинами с ПМ и РМ.

Наличие КС, дислипидемии, низкого КЖ, результаты БИА является побуждением для женщин начать терапевтические мероприятия по оздоровлению, которые состояли из МГТ –

«золотого стандарта лечения» возрастных эстрогендефицитных состояний и лечения ПНЯ у молодых женщин, согласно рекомендациям международных обществ – ESHRE, (2016) IMS, (2016) и комплекса дозированных физнагрузок, способствующих снижению массы тела, лечению саркопении, также выбросу катехоламинов и допаминэргических веществ, улучшающих психоэмоциональный фон женщин и фитоэстрогенов, купирующих отчасти эстрогендефицит путем воздействия эстрогенподобных растительных компонентов на эстрогенрецепторы – подобно селективным модуляторам эстрогенных рецепторов, и инозитола, являющегося инсулинсинтетайзером и способствующим снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемию Castelo-Branco C. et al., (2022) [54].

Полученные результаты сравнительной оценки состояния здоровья женщин с ПМ и РМ позволяют сделать заключение, что данные группы женщин является точкой приложения для разработки для них особых лечебно-профилактических программ для улучшения качества их жизни в целом.

Как было представлено ранее, нами изучалась эффективность лечебно-профилактических мероприятий 57 женщинам с ПМ (n=27) и РМ (n=30), находящимся в «окне терапевтических возможностей».

Как известно, «золотым стандартом лечения» климактерических расстройств. Однако, существует категория женщин, имеющая противопоказания к ее проведению, а также категорически отказывающиеся от гормонотерапии.

Вследствие этого на сегодняшний день ведутся поиски альтернативных, действенных, патогенетически обоснованных методов профилактики, лечения возникшего и нарастающего эстрогендефицита, метаболических нарушений, являющегося как следствием гормональных изменений,

Применение ФЭ и инозитола наряду с физнагрузкой может быть рекомендовано в рамках патогенетической терапии у женщин с патологическими ПМ и РМ.

Результаты ММИК в динамике наблюдений показали, что применение МГТ, как и ожидалось, привело к положительной динамике показателей средних баллов ($P < 0,05$) по всем кластерам: нейровегетативным, обменно-эндокринным и психоэмоциональным, а также суммарных показателей ММИ, которые снизились на 62,2 и 45,8% при МГТ и альтернативной

терапии. % эффективности – выздоровления – 70,4; 53,3% в отличии от женщин без терапии - у 10 (37%) из них через 6 месяцев был диагностирован КС.

Показатели КЖ женщин в динамике наблюдения, показали аналогичную динамику в балльной оценке всех кластеров состояния здоровья, и терапия улучшила оценку на 48,3 при МГТ, и 38,7% – при альтернативном подходе.

Метаболический профиль также показал положительные сдвиги у женщин с программами оздоровления и отрицательную динамику у женщин без терапии.

Это доказано достоверным снижением КА в 1 группе на 13,7% и во 2 группе – на 12,1%, с абсолютными средними показателями $4,4 \pm 0,14$ и $3,77 \pm 0,12$, что свидетельствует о целесообразности продолжения выбранной тактики ведения женщин. Прогностическое снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющееся в снижении значений СРБ было достигнуто больше (снижение на 18,2% от исходных значений) в группе с МГТ и на 7,8% - в группе дозированных физнагрузок, фитотерапии и инозитола. Индекс TuG после МГТ достиг порогового значения (4,49) и составил $4,44 \pm 0,14$, что говорит об отсутствии у женщин инсулинорезистентности – это согласуется и с положительной тенденцией антропометрических показателей и показателей БИА (ОТ, ИМТ), а также напрямую коррелирует с показателями КА, тогда как после комплексной альтернативной терапии отмечался положительный сдвиг на 7,4%, т. о. показатель снизился, но не достиг порогового значения, что свидетельствует о необходимости продолжения начатого комплексного подхода. В группе без лечения индекс TuG не имел тенденцию к изменению, что говорит о сохраняющейся инсулинорезистентности у женщин с ПМ и РМ.

На серии примеров нами были представлены результаты БИА у женщин различных терапевтических групп, свидетельствующих о положительном влиянии физнагрузок, ФЭ и инозитола на композиционный состав тела – в частности – улучшение показателей ОТ, ОТ/ОБ и ИМТ, причем превосходящих группу с МГТ, где также прослеживалась положительная динамика, в то время как у женщин без терапии отмечалась четкая отрицательная динамика.

Доля мышечной массы имела тенденцию к возрастанию, а жировой – к понижению вследствие как восполнения дефицита

эстрогенов в 1 группе, так и комплексного активного подхода – во 2 группе

Патогенетически обоснованные подходы к замещению дефицита эстрогенов, решение проблем с инсулинорезистентностью и саркопенией, дислипидемий, атерогенностью привели к нормализации искомым показателей, сопровождающихся купированием клиники климактерического синдрома, улучшением показателей КЖ, липидного спектра, а также способствовали формированию правильного композиционного состава тела с лечением ожирения и абдоминального ожирения, свидетельствующего о уменьшении и ликвидации инсулинорезистентности.

Итоговая комплексная оценка позволила определить критерии при выборе тактики ведения женщин с ПМ и РМ. Как было указано выше, всем женщинам давались рекомендации по активному образу жизни, сбалансированному рациону питания, исключающего легкие углеводы. Несомненно, МГТ должна была приниматься женщинами как патогенетический метод лечения эстрогендефицита и следующего за ним каскада патологических процессов. Однако, если женщинам с выраженной клинической картиной эстрогендефицита – КС средней и тяжелой степени мы настоятельно рекомендовали прием МГТ, то женщинам с нарушенным композиционным составом тела (по результатам БИА) – ожирение средней, тяжелой степени, с саркопенией – нами были рекомендованы контролируемые физические нагрузки в сочетании с инозитолом и фитоэстрогенами. Дислипидемия, гипергликемия, составляющие метаболического синдрома – явились основой для адекватной рекомендации назначения МГТ, тогда как депрессия и психотические расстройства – к занятиям спортом. Кроме лечения вышеуказанных состояний, назначение предлагаемых методов – препятствует развитию в последующем риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (биохимически проявляющихся в коррекции дислипидемии, снижении индекса ТyG, показателей КА и СРБ), с целью сохранения адекватного КЖ женщин и обеспечения более продолжительной качественной жизни.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-эпидемиологический анализ, проведенный среди женщин узбекской популяции в возрастной категории 30-60 лет, обнаружил, что совокупная частота случаев преждевременной менопаузы (ПМ) и ранней менопаузы (РМ) достигает 8,32%, что означает, что каждая двенадцатая женщина сталкивается с этим состоянием. Отмечено, что преждевременное и раннее прекращение менструаций часто сопровождается заболеваниями щитовидной железы (в 46,2-36,6% случаев), причем у половины из этих женщин диагностируется аутоиммунный тиреоидит, а также заболеваниями желудочно-кишечного тракта (38,5 и 32,3%, соответственно). Было выявлено, что заболевания, связанные с возрастом, такие как гипертония и сахарный диабет, встречаются чаще у женщин с РМ, а также каждая 4-5я женщина с ПМ и РМ отмечала наследственную предрасположенность к этим состояниям. Кроме того, факторы риска, такие как раннее менархе и нерегулярный менструальный цикл, увеличивают вероятность развития ПМ, а также миому матки и кисты яичников.

2. Почти все участницы исследования с ПМ (92,3%) и РМ (97,1%) столкнулись с климактерическим синдромом, при этом каждая десятая женщина с ПМ и каждая четвертая с РМ испытывала его осложненное и атипичное течение. Это существенно снижало качество их жизни, что подчеркивает необходимость разработки альтернативных комплексных лечебно-профилактических программ.

3. Анализ метаболического дисбаланса показал, что окружность талии свыше 80 см наблюдалась у половины женщин с ПМ и у 79,4% пациенток с РМ, что в 2-3 раза чаще, чем в контрольной группе. Большинство женщин страдали от избыточного веса и ожирения, независимо от статуса менопаузы. У женщин с ПМ и РМ была выявлена атерогенная дислипидемия, характеризующаяся высокими уровнями триглицеридов, ЛПНП, коэффициента атерогенности, С-реактивного белка и индекса ТуG, что свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности.

4. Индивидуализированный подход к ведению женщин с патологическим течением ПМ и РМ, включая стандартную менопаузальную гормональную терапию и комплексный подход с

фитоэстрогенами, инозитолом и физическими нагрузками, привел к значительному снижению проявлений климактерического синдрома, улучшению метаболического профиля и композиционного состава тела.

5. Разработанный алгоритм индивидуализированного подхода к лечению и ведению женщин с преждевременной и ранней менопаузой позволил значительно улучшить качество их жизни, подтверждая эффективность предложенных методик и необходимость их широкого внедрения в клиническую практику.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молодых женщин в репродуктивном и позднем репродуктивном возрасте (до 45 лет), имеющих в семейном анамнезе (у матери, сестер) раннюю или преждевременную менопаузу, с ранним менархе, с нарушениями менструального цикла, заболеваниями щитовидной железы, особенно аутоиммунным тиреоидитом, миомой и кистой яичников, а также оперативными вмешательствами на женских половых органах следует относить к группе риска на развитие преждевременной/ранней менопаузы. В случаях появления нейровегетативных и психоэмоциональной нарушений следует проводить оценку гормонального фона и оценить по Менопаузальному индексу Куппермана.

2. Постановка диагноза ПМ/РМ требует проведения диагностики возникновения не только климактерического синдрома, гормональных и метаболических расстройств, но и уровня СРБ – как фактора сердечнососудистого риска и индекса TyG – как (экономически выгодного) маркера инсулинорезистентности, биоимпедансного анализа для определения не только степени ожирения, саркопении и определения метаболического возраста, а также проведения оценки качества жизни для мониторинга эффективности лечебных мероприятий.

3. Женщинам с ПМ/РМ с целью повышения качества и продолжительности жизни после проведения комплексной оценки состояния здоровья предлагается проведение терапии выявленных расстройств с правом выбора наряду назначением МГТ, альтернативных методов терапии, включающих дозированные физические нагрузки (по 20 мин ежедневно либо по 40 мин через день), фитоэстрогены *Cimitifuga Rasemoza* 1 таб 2 раза и инозитол 2000 мг в течение 6 месяцев и динамичной оценкой состояния женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н. Преждевременная недостаточность яичников: современные аспекты ведения пациенток // Сборник III Всероссийской конференции с международным участием "Репродуктивное здоровье женщин и мужчин". – 2018. – С. 5-8.
2. Агабабян Л.Р., Насирова З.А., Алиева М.Я. Эрта менопауза ва томирлар эндотелийси функциясининг бузилиши // Журнал Репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. – 2021. – Т. 2. – №.1. – С.17-22.
3. Агабабян Л.Р., Тангирова Ю.А. Синдром преждевременной яичниковой недостаточности. (обзор литературы) // Биология ва тиббиёт муаммолари. № 6,(124) - 2020. - С.216-219.
4. Адамян Л.В., Дементьева В.О., Смольникова В.Ю., Асатурова А.В. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. // Доктор.Ру. 2019;166(11):44-49. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-44-49>.
5. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Антонова А.А. Преждевременная недостаточность яичников и аутоиммунитет: есть ли взаимосвязь?// Проблемы репродукции. 2022;28(6):116-124.<https://doi.org/10.17116/repro20228061116>.
6. Аскарова З.З., Курбаниязова М.З. Результаты изучения структуры патологии эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями в период перименопаузы// Биология ва тиббиёт муаммолари 2020, №4 (120) 27.– 2018. – Т. 18. – №. 5. – С.92-99.
7. Ахмедова А.А. //Эндометриоз билан оғриган аёлларда перименопауза даври хусусиятлари//Тошкент. 2021.С.31.
8. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Журавель А.С. и др. Новые тенденции в современной менопаузальной гормональной терапии. Гинекология. 2021; 23 (1): 33–36. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200635.
9. Блинов Д.В., Хазан П.Л., Мнацаканьян А.Л. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. -

№3. – С. 59-63. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannyaya-menopauza-i-prezhdevremennaya-nedostatochnost-yaichnikov-problemy-i-perspektivy> .

10. Гафурова Ф.А. Айрим эндокринопатиялари бўлган аёлларда климактерик бузилишларни даволаш омилларининг клиник-патогенетик асослаш. Ташкент. 2021. – 25 с.

11. Даминова С., Казакова Н. Аёлларда умумий остеопорозни келтириб чиқарувчи хавф омилларини баҳолаш ва уларнинг оғиз бўшлиғи аъзоларига таъсирини аниқлаш. // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии-2022.Т.6.-№1.-С.317-324.

12. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса. // Вятский медицинский вестник. -2017. -№1 (53). С. 114-19.

13. Доброхотова Ю.Э., Громова О.А., Духанин А.С., Кумыкова З.Х., Шереметьева Е.В., Табеева Г.И. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы РМЖ, №4, 2022. С.42-49.

14. Иловайская И.А., Войташевский К.В. Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2015. № 5 (28). С. 80-86.

15. Евтушенко И.Д., Петров И.А., Петрова М.С., Ткачев В.Н., Кисляк С.В. Применение Р-аланина для терапии дефицита эстрогенов при хирургической менопаузе // Акушерство и гинекология. -2014. -№ 4. -С. 97-99.

16. Зарипова Д.Я. Перименопаузал даврдаги аёлларда остеопорозни башорат қилишнинг замонавий жиҳатлари. Бухара. 2021. – 24 с.

17. Козлов П.В. Эстрогенный компонент в профилактической стратегии менопаузальной гормональной терапии. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 77–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-77-79.

18. Кузнецова И. В., Тихоновская И. В. Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями. // Доктор. Ру. – 2016. – №. 3. – С. 25-29.

19. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. Т.9. №4. С. 105-113. DOI: 10.17749/2313 7347.2016.10.4.105-113

20. Ламбриноудаки И., Армени Э. Согласованное заявление Европейского общества по менопаузе и андропаузе: менопауза, благосостояние и здоровье – принципы ведения пациенток. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* - 2023. Том 11. С 151-168.
21. Лопухов С.В., Филиппов Е.В. Ассоциации комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов с неинфекционными заболеваниями и неблагоприятными исходами у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью. *РМЖ.* 2022;8:56-60.
22. Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников. *Гинекология.* 2018; 20 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180069
23. Негматшаева Х.Н. Особенности вегетативной регуляции кровообращения у женщин в перименопаузе // *Новый день в медицине.* – 2020. – №. 4. – С. 102-103. <https://doi.org/10.17816/clinutr71646>.
24. Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., Саттарова В.В. Вагинальные лубриканты как фактор коррекции трофической и секреторной функции слизистой влагалища в возрасте репродукции и менопаузального перехода // *Уральский медицинский журнал.* - 2015. -№ 5. -С. 45-49.
25. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Контрацепция в период менопаузального перехода // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* -2015. -№ 4 (27). -С. 84-90.
26. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. // *Акушерство, гинекология и репродукция.* -2018. -№12(4). -С. 37-46.
27. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В., Иванец Т.Ю. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников. // *Гинекология.* 2018. №20 (3). –С. 36-41.
28. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* – 2015. – №. 3 (9) с.29-33.

29. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. Биоимпедансное исследование состава тела населения России //М.: РИО ЦНИИОИЗ, Пособие для врачей, 2014. – 493 с.
30. Саидова Г.Т. Климакс даврида аёллар овқатланишини коррекциялашни илмий асослаш. Тошкент. 2021. С.– 32.
31. Тангирова Ю.А., Агабабян Л.Р., Особенности урогенитальных расстройств у женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью // Новый день в медицине. – Бухара. - 2021. - №3 (35\1). - С. 336-338.
32. Тапильская Н.И., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Обоснование выбора менопаузальной гормональной терапии при необходимости смены лечения в контексте персонализированного подхода//Журнал Акушерства и гинекологии №10, 2022. С. 52-60.
33. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю., Свиридова Н.И., Гаврилова И.С., Долгова В.А. Исследование овариального резерва и факторов риска преждевременной недостаточности яичников в рамках доабортного консультирования женщин в возрасте до 40 лет, планирующих прервать первую беременность. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2023;17(2):244-251. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.369>
34. Эседова А.Э., Уруджева Н.Г., Ильина И.Ю. Менопаузальный метаболический синдром и риски назначения менопаузальной гормональной терапии. Пути решения. РМЖ. Мать и дитя №4, 2020. Стр. 260-266. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-260-266
35. Хамошина М.Б., Роговская С.И., Наумчик Г.А. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений // Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. - 2014. -№ 1 (18). -С. 75-81.
36. Хомидова Ш.М. Уровень антимюллерова гормона у женщин с преждевременным истощением яичников // Достижения науки и образования. – 2020. – №. 3 (57). С. 118-123.
37. Щелыкалина С.П., Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека: медицинское применение, терминология. // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 2. С. 88–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr72132> 2021.
38. Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Золотова О.И., Суханова А.С. Возможности улучшения качества кожи у женщин разных возрастных групп. Промежуточный результат исследования

- применения препарата Клайра // Проблемы репродукции. -2014.-№ 2. -С. 43-51.
39. Якушевская О.В., Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 78–83. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83.
40. Abplanalp W.T., Cremer S., John D., Hoffmann J., Schuhmacher B., Merten M., Rieger M.A., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Dimmeler S. Clonal hematopoiesis-driver DNMT3A mutations alter immune cells in heart failure [published online November 6, 2020]. // *Circ Res.* doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317104. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.p.120.317104>
41. Andrea R. Genazzani, Angelica Lindén Hirschberg. Amenorrhea. Volume 10: *Frontiers in Gynecological Endocrinology*. P.19-21.
42. Andrea R. Genazzani, Patrizia Monteleone, Andrea Giannini. Menopausal hormonal therapy. *Human Reproduction Update*. P. 1-36, 2021. doi:10.1093/humupd/dmab026.
43. Alonso de Leciñana M., Egido J.A., Fernández C., Martínez-Vila E., Santos S., Morales A., et al. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. // *Neurology*. 2007;68:33–8.
44. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American heart association Task force on clinical practice guidelines. // *Circulation*. 2019;140:e596–616. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
45. Atabekoglu C., Taskin S., Kahraman K., Gemici A., Taskin E.A., Ozmen B, et al. The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Müllerian hormone levels: A pilot study. // *Climacteric*. 2012;15:393–7.
46. Baba Y., Ishikawa S., Amagi Y., Kayaba K., Gotoh T., Kajii E. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. // *Menopause*. 2010;17:506–10.
47. Baber R. J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. // *Climacteric* - 2016. - 19:2. – P. 109-150, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
48. Ben-Nagi J., Panay N. Premature ovarian insufficiency: How to improve reproductive outcome // *Climacteric*. 2014;17:242–6.
49. Bertone-Johnson E.R., Manson J.E., Purdue-Smithe A.C. et al. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause

- in a prospective study// Hum Reprod. 2018;33(6):1175-1182. doi:10.1093/humrep/dey077
50. Bertone-Johnson E.R., Manson J.E., Purdue-Smithe A.C., Hankinson S.E. A prospective study of inflammatory biomarker levels and risk of early menopause. // Menopause. 2019;26(1):32-38. doi:10.1097/GME.0000000000001162
51. Bhupathiraju S.N., Grodstein F., Rosner B.A. et al. Hormone therapy use and risk of chronic disease in the nurses' health study: a comparative analysis with the women's health Initiative. // Am J Epidemiol 2017; 186:696-708. doi:10.1093/aje/kwx131.pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938710
52. Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K., Fulco C.P., Bao E.L. et al. NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine Consortium. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. // Nature. 2020; 586:763–768. doi: 10.1038/s41586-020-2819-2.
53. Buscarlet M., Provost S., Zada Y.F., Bourgoin V. Lineage restriction analyses in CHIP indicate myeloid bias for TET2 and multipotent stem cell origin for DNMT3A. // Blood. 2018; 132:277–280. doi: 10.1182/blood-2018-01-829937
54. Castelo-Branco C., Navarro C., Beltrán E., Losa F., Camacho M. on the behalf of the Natural Products Study Group of the Spanish Menopause Society Black cohosh efficacy and safety for menopausal symptoms. The Spanish Menopause Society statement // Gynecol Endocrinol. – 2022. - May;38(5) - P. 379-384. doi: 10.1080/09513590.2022.2056591. Epub 2022 Apr 11.
55. Cai WY et al., Metabolic differences in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. // Ovarian Res. 2022 Sep 30;15(1):109. doi: 10.1186/s13048-022-01041
56. Cho, Hangeol, Gu, Min Su, Won, Chang Won, Kong, Hyun Ho. Impact of premature natural menopause on body composition and physical function in elderly women: A Korean frailty and aging cohort study. // Medicine: June 25, 2021 – Vol. 100 – Is. 25 – P. e.253-63.
57. Cox L., Liu J.H. Primary ovarian insufficiency: An update. // Int J Womens Health. 2014;6:235–43.
58. Collins, S. Arulkumaran S., Arambage K. MedUniver.com - Oxford handbook of obstetrics and gynaecology. 2023. P.730-736
59. Craig Z.R., Hannon P.R., Wang W., Ziv-Gal A., Flaws J.A. Di-n-butyl phthalate disrupts the expression of genes involved in cell cycle and

- apoptotic pathways in mouse ovarian antral follicles. // *Bio. Reprod* 2019. 88: p.23. doi: 10.1095/biolreprod.112.105122 PMID: 23242528
60. Cramer D.W., Xu H., Harlow B.L. Does “incessant” ovulation increase risk for early menopause? // *Am J Obstet Gynecol.* 2015;172(2, pt 1):568-573. doi:10.1016/0002-9378(95)90574
61. Conway G.S. Premature ovarian insufficiency, menopause, and hormone replacement therapy. In: *Advanced Practice in Endocrinology Nursing.* Cham: Springer International Publishing, 2019. 803–15. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_41.
62. Day F.R., Ruth K.S., Thompson D.J. et al. Practical Consortium; kConFab Investigators; AOCS Investigators; Generation Scotland; EPIC-InterAct Consortium; LifeLines Cohort Study. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair.// *Nat Genet.* 2015; 47:1294–1303. doi: 10.1038/ng.3412
63. De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. // *Climacteric.* 2013;16:203–4.
64. De Vos F.Y., van Laarhoven H.W., Laven J.S., Themmen A.P., Beex L.V., Sweep C.G. et al. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: A practical guideline. / *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84:252–60.
65. Ding Y., Shao J., Li J., Zhang Y., Hong K., Hua K., Wang X. Successful fertility following optimized perfusion and cryopreservation of whole ovary and allotransplantation in a premature ovarian insufficiency rat model. // *Journal of Ovarian Research.* 2018;11(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0401-4>
66. Ding, Ning & Harlow, Siobán & Jr, John & Mukherjee, Bhramar & Batterman, Stuart & Gold, Ellen & Park, Sung Kyun. Perfluoroalkyl Substances and Incident Natural Menopause in Midlife Women: The Mediating Role of Sex Hormones. // *American Journal of Epidemiology.* 2022 -191. 10.1093/aje/kwac052. doi: 10.1097/MD.00000000000026353
67. Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T., Ortmann C.A., Ecke A., Abou-El-Ardat K., Schmid T., Brüne B., Wagner S., Serve H. et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. // *JAMA Cardiol.* 2019; 4:25–33. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3965
68. El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early

- prevention: a scientific statement from the American heart association. // *Circulation* 2020;142:e50632.doi:10.1161/CIR.0000000000000912.pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33251828
69. Faubion S.S., Kuhle C.L., Shuster L.T., Rocca W.A. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management // *Climacteric*.2015;18(4):483-491. doi:10.3109/13697137.2015.1020484
70. Faubion S.S., Kuhle C.L., Shuster L.T. et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management // *Climacteric*.2015;18:48. doi:10.3109/13697137.2015.1020484.pmid:
71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25845383>
72. Fenton A., Panay N. Anti-Müllerian hormone - Is it a clinically useful test? // *Climacteric*. 2016;16:p.12–18.
73. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, et al. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction*. 2020; 159(1): R15-R29. doi: 10.1530/REP-19-0201.
74. Gärdsell P., Johnell O., Nilsson B.E.. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: A longitudinal study over 15 years. // *Calcif Tissue Int*. 2019; 49:90–4.
75. Gerber B., von Minckwitz G., Stehle H. et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study [published online ahead of print May 2, 2021]. // *J Clin Oncol* 21537042. P. 365-369.
76. Georgakis, M.K.; Kalogirou, E.I.; Diamantaras, A.-A.; Daskalopoulou, S.S.; Munro, C.A.; Lyketsos, C.G.; Skalkidou, A.; Petridou, E.T. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. **2016**, 73, 224–243.
77. Ghahremani-Nasab M., Ghanbari E., Jahanbani Y., Mehdizadeh A., Yousefi M. Premature ovarian failure and tissue engineering. // *Journal of Cellular Physiology*. 2020;235(5):4217-4226.<https://doi.org/10.1002/jcp.29376>
78. Golezar S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22(4):403–411

79. Gunning M.N., Troia L., Janse F.J. et al. Premature ovarian insufficiency. *Female Reprod Dysfunct.* 2020;287–307.
80. Hadjidakis D.J., Kokkinakis E.P., Sfakianakis M.E., Raptis S.A. Bone density patterns after normal and premature menopause. // *Maturitas.* 2003;44:279–86.
81. Harman S.M., Brinton E.A., Cedars M. et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. // *Climacteric* 2015; 8:3–12. doi:10.1080/13697130500042417
82. He Y., Chen D., Yang L., Hou Q., Ma H., Xu X. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. // *Stem Cell Research and Therapy.* 2018;9(1):263. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1008-9>
83. Hernández-Angeles C., Castelo-Branco C. (2016). Early menopause: A hazard to a woman's health. // *Indian J Med Res.* 143 (4): 420–7. doi:10.4103/0971-5916.184283. PMC 4928547. PMID 27377497.
84. Herraiz S., Pellicer N., Romeu M., Pellicer A. Treatment potential of bone marrow-derived stem cells in women with diminished ovarian reserves and premature ovarian failure. // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2019;31(3):156-162. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000531>
85. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. // *N Engl J Med* 2016; 374:1221–31. doi:10.1056/NEJMoa1505241.
86. Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K., Finneran P., Klarin D., Bhatt D.L., Januzzi J.L.J., Scott N.S., Natarajan P. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. // *JAMA.* 2019; 322:2411–2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191
87. Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K. et al. Surgical menopause // *JAMA* 2019; p.254-259. (epub ahead of print) DOI: 10.1001/jama.2019.19191.
88. Honigberg M.C., Zekavat S.M., Niroula A., Griffin G.K., Bick A.G., Pirruccello J.P., Nakao T., Whitsel E.A., Farland L.V., Laurie C. et al. Premature menopause, clonal hematopoiesis, and coronary artery disease in postmenopausal women. // *Circulation.* 2021; 143:410–423. doi: 10.1161/Circulationaha.120.051775
89. Honour J.W. Biochemistry of the menopause. // *Ann Clin Biochem.* 2018;55(1):18-33. doi:10.1177/0004563217739930
90. Hudson M.M. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. // *Obstet Gynecol.* 2010; 116:1171–83.

91. Ingelsson E., Lundholm C., Johansson A.L., Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: A population-based cohort study. // *Eur Heart J.* 2011; 32:745–50.
92. Schipper I., Louwers Y. Premature and Early Menopause in Relation to Cardiovascular Disease // *Semin Reprod Med* 2020; 38(04/05): 270-27/ DOI: 10.1055/s-0040-1722318
93. Lambrinoudaki I., Paschou S.A., Lumsden M.A. et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas.* 2021; 147: 53–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas>
94. Luborsky J.L., Meyer P., Sowers M.F., Gold E.B., Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. // *Human Reproduction*, Vol. 18, Is. 1, January 2013, P. 199–206, <https://doi.org/10.1093/humrep/deg005>
95. Jacoby V.L., Grady D., Wactawski-Wende J., Manson J.E., Allison M.A., Kuppermann M. et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: Cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the women's health initiative observational study. // *Arch Intern Med.* 2011; 171:760–8.
96. Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M., Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. // *Ann Intern Med.* 2016; 85:447–52.
97. Kawamura K., Kawamura N., Hsueh A.J.W. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2016;28(3):217-22. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000268>
98. Knox S.S., Jackson T., Javins B., Frisbee S.J., Shankar A. et al. Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. // *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 1747–1753. doi: 10.1210/jc.2010-2401
99. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. // *Przegląd Menopauzalny.* 2016;15(4):210-214. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.65666>
100. LaCroix A.Z., Chlebowski R.T., Manson J.E. et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. // *JAMA* 2021;305: 130-140. doi:10.1001/jama.2011.382.
101. Lai D., Wang F., Yao X., Zhang Q., Wu X., Xiang C. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through

improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure. // *J Transl Med.* 2015; 13:155.

102.Langton C.R., Whitcomb B.W., Purdue-Smithe A.C. et al. Association of parity and breastfeeding with risk of early natural menopause. // *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e191-25. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.19615

103.Langton C.R., Whitcomb B.W., Purdue-Smithe A.C. et al. Association of oral contraceptives and tubal ligation with risk of early natural menopause. // *Hum Reprod.* 2021;36(7):1989-1998. doi:10.1093/humrep/deab054

104.Laven J.S.E. Primary Ovarian Insufficiency. // *Seminars in Reproductive Medicine.* 2016;34(4):230-234. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585402>

105.Lia M, Zhub Y, Weid J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2023;26(2):95–102. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>.

106.Lisabeth L.D., Beiser A.S., Brown D.L., Murabito J.M., Kelly-Hayes M., Wolf P.A. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: The Framingham heart study. // *Stroke.* 2019;40:1044–9.

107. Lopez-Jaramillo P., Gomez-Arbelaez D., Martinez-Bello D. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study // *Lancet Healthy Longev.* 2023 Jan; Vol 4(1): E23-E33. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00247-1. Epub 2022 Dec 12. TyG

108.Liu R., Zhang X., Fan Z., Wang Y., Yao G., Wan X., Liu Z., Yang B., Yu L. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice. // *Stem Cell Research and Therapy.* 2019;10(1):299. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1315-9>

109.Liu X., Yan M., Ji S., Sha Q., Huang T., Zhao H., Liu H., Fan H., Chen Z. Loss of oocyte Rps26 in mice arrests oocyte growth and causes premature ovarian failure// *Cell Death and Disease.* 2018;9(12):1144. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1196-3>

110. Lia M, Zhub Y, Weid J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2023;26(2):95–102. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>.

111. Lobo R.A., Davis S.R., De Villiers T.J., Gompel A., Henderson V.W., Hodis H.N. et al. (). "Prevention of diseases after menopause". //

- Climacteric. 2014); 17 (5): 540–56. doi:10.3109/13697137.2014.933411. PMID 24969415.
112. Luisi S., Orlandini C., Regini C., Pizzo A., Vellucci F., Petraglia F. Premature ovarian insufficiency: From pathogenesis to clinical management. // *J Endocrinol Invest*. 2015;38:597–603.
113. Lunding S.A., Aksglaede L., Anderson R.A., Main K.M., Juul A., Hagen C.P. et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: A longitudinal study of 120 turner syndrome patients. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E1030–8.
114. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health Initiative randomized trials. // *JAMA* 2017; 318:927–38. doi:10.1001/jama.2017.11217 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898378>
115. McKinlay S.M., Bifano N.L., McKinlay J.B. Smoking and age at menopause in women. // *Ann Intern Med*. 2015; 103:350–6.
116. Melekoglu R., Ciftci O., Eraslan S., Cetin A., Basak N. Beneficial effects of curcumin and capsaicin on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a rat model. // *Journal of Ovarian Research*. 2018;11(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0409-9>
117. Melton L.J., Crowson C.S., Malkasian G.D., O'Fallon W.M. Fracture risk following bilateral oophorectomy. // *J Clin Epidemiol*. 2016;49:1111–5.
118. Miles L.A., Bowman R.L., Merlinsky T.R., Csete I.S., Ooi A.T., Durruthy-Durruthy R., Bowman M., Famulare C., Patel M.A., Mendez P, et al. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. // *Nature*. 2020; 587:477–482. doi: 10.1038/s41586-020-2864-x
119. Mishra G.D., Chung H., Canob A., Chedraic P., Goulisd D.G., Lopese P., Mueckg A., Reesh M., Levent M., Senturki M., Simoncini T., Stevensonk J.C., Stutel P., Tuomikoskim P., Lambrinoudakin I. Predictors of early menopause. // *Maturitas*. 2019;123:82–88. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.008.
120. Morrison J.C., Givens J.R., Wiser W.L., Fish S.A. Mumps oophoritis: A cause of premature menopause. // *Fertil Steril*. 2017;26:655–9.
121. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011

- update: a guideline from the american heart association. // *Circulation* 2011;123:1243–62.doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
122. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., Laven J.S., Fauser B.C., Chowdhury R., Kavousi M., Franco O.H. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. // *JAMA Cardiol.* 2016; 1:767–776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415
123. Naftolin F., Friedenthal J., Nachtigall R. et al. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. 2019;8:142-149. doi:10.12688/f1000research.15548.1.
124. Nie X., Dai Y., Zheng Y., Bao D., Chen Q., Yin Y., Fu H., Hou D. Establishment of a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation. // *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2018;51(5):2341-2358. <https://doi.org/10.1159/000495895>
125. Ogliari K.S., Lichtenfels A.J., de Marchi M.R., Ferreira A.T., Dolhnikoff M. et al. Intrauterine exposure to diesel exhaust diminishes adult ovarian reserve. // *Fertil Steril* 2013; 99: 1681–1688. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.103 PMID: 23419929
126. Ohl J., Partisani M., Demangeat C., Binder-Foucard F., Nisand I., Lang J.M. Alterations of ovarian reserve tests in Human immunodeficiency virus (HIV)-infected women. // *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38:313–7. [PubMed] [Google Scholar]
127. Okeke T., Anyaehie U., Ezenyeaku C. (). Premature menopause. // *Ann Med Health Sci Res.* 2013; 3 (1): 90–5. PMC 3634232.
128. Otsuka F., McTavish K.J., Shimasaki S. Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function. // *Mol Reprod Dev.* 2011; 78:9–21.
129. Panay N., Fenton A. Premature ovarian insufficiency: Working towards an international database. // *Climacteric.* 2012;15.
130. Panayotis A et al., <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.006>
131. Pandeya, N.; et al.; Early menarche, infertility and the risk of premature and early natural menopause. *Hmm. Reproduction.* 2017 , 32 , 679–686.
132. Parker W.H., Broder M.S., Chang E., Feskanich D., Farquhar C., Liu Z. et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. // *Obstet Gynecol.* 2019; 113:1027–37.

133. Perlman B., Kulak D., Goldsmith L.T., Weiss G. The etiology of menopause: not just ovarian dysfunction but also a role for the central nervous system. // *Global Reprod Health*. 2018;3(2):e8. doi: 10.1097/GRH.0000000000000008.
134. Pokoradi A.J., Iversen L., Hannaford P.C. Factors associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women. // *Am J Obstet Gynecol*. 2021;205(1):34. e1-34.e13. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.059
135. Poornima I.G., Mackey R.H., Allison M.A. et al. Coronary Artery Calcification (CAC) and Post-trial cardiovascular events and mortality within the Women's Health Initiative (WHI) Estrogen-Alone Trial. // *J Am Heart Assoc* 2017;6: e.68-87. doi:10.1161/JAHA.117.006887
136. Randolph, John & Zheng, Huiyong & Sowers, MaryFran & Crandall, Carolyn & Crawford, Sybil & Gold, Ellen & Vuga, Marike. Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Across the Menopausal Transition: Effect of Age at the Final Menstrual Period. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96: 746-54. doi:10.1210/jc.2010-1746.
137. Rocca W.A., Grossardt B.R., Miller V.M., Shuster L.T., Brown R.D. Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. // *Menopause*. 2012;19:272–7.
138. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., Hoek A. On Behalf of the Collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. // *Eur J Prev Cardiol*. 2014;p. 20-24. doi:10.1186/1455-6004-20-24
139. Roman Lay A.A., do Nascimento C.F., Horta B.L., Dias Porto Chiavegatto Filho A. Reproductive factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analysis. // *Maturitas*. 2020;131:57-64. doi:10.1016/j.maturitas.2019.10.012
140. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. // *JAMA*. 2002;288:321–333.
141. Sarrel P.M., Njike V.Y., Vinante V., et al. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized

- women aged 50 to 59 years. // *Am J Public Health* 2013;103:1583–8. doi:10.2105/AJPH.2013.301295
142. Shifren J.L., Gass M.L.S., Kagan R., et al. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. // *Menopause*. 2014;21(10):1038-1062. doi:10.1097/GME.0000000000000319
143. Shufelt C.L., Merz C.N.B., Prentice R.L. et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women’s Health Initiative observational study. // *Menopause* 2014;21: 260–6. doi:10.1097/GME.0b013e31829a64f9.
144. Shuster L.T., Rhodes D.J., Gostout B.S., Grossardt B.R., Rocca W.A. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. // *Maturitas*. 2010;65(2):161-166. doi:10.1016/j.maturitas.2009.08.003
145. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. // *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1588-1599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046.
146. Swain S.M., Jeong J.H., Geyer C.E. Jr. et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early b Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. // *Endocrinology* 2012: 153: 4097–4110. doi: 10.1210/en.2012-1422
147. Szegda K.L., Whitcomb B.W., Purdue-Smithe A.C. et al. Adult adiposity and risk of early menopause. // *Hum Reprod*. 2017;32(12):2522-2531. doi:10.1093/humrep/dex304
148. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. // *Menopause* 2018; 25:1362–87. doi:10.1097/GME.0000000000001241
149. Thombre Kulkarni M., Shafrir A., Farland L.V. et al. Association Between Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Risk of Early Natural Menopause. // *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e214.4391. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.44391
150. Trentham-Dietz A., Cronin K.A. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. // *Obstet Gynecol* 2012; 120:595–603. doi:10.1097/ AOG.0b013e318265df42

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914469> Tahapary D.L., Pratisthita L.B., Fitri N.A. et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* August 2022, Volume 16, Issue 8, 102581 <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102581>
151. Van der Klift M., de Laet C.E., McCloskey E.V., Johnell O., Kanis J.A., Hofman A. et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: The Rotterdam study. // *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1172–80.
152. Van Der Voort D.J., van Der Weijer P.H., Barentsen R. Early menopause: Increased fracture risk at older age. // *Osteoporos Int.* 2003; 14:525–30.
153. Vesco K.K., Marshall L.M., Nelson H.D., Humphrey L., Rizzo J., Pedula K.L. et al. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women. *Menopause.* 2012;19:510–6.
154. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: a report from the American Heart Association. // *Circulation* 2020; 141 (09) e139-e596
155. Wang W., Craig Z.R., Basavarajappa M.S., Gupta R.K., Flaws J.A. Di (2-ethylhexyl) phthalate inhibits growth of mouse ovarian antral follicles through an oxidative stress pathway. // *Toxicol Appl Pharmacol* 2022; 258: 288–295. doi: 10.1016/j.taap.2011.11.008
156. Wang Z., Wang Y., Yang T., Li J., Yang X. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice. // *Stem Cell Research and Therapy.* 2017; 8(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0458-1>
157. Webber L, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937
- Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke // *Menopause.* 2012;19:101–7.
158. Whitcomb BW, McArdle PF. Collider-stratification bias due to censoring in prospective cohort studies. // *Epidemiology.* 2016;27(2):e4–e5. doi:10.1097/EDE.000000000000043
159. Whitcomb B.W., Purdue-Smithe A., Hankinson S.E., Manson J.E., Rosner B.A., Bertone-Johnson E.R. Menstrual cycle characteristics in adolescence and early adulthood are associated with risk of early

natural menopause. // J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(10):3909-3918.
doi:10.1210/jc.2018-01110

160. Yan Z., Dai Y., Fu H., Zheng Y., Bao D., Yin Y., Chen Q., Nie X., Hao Q., Hou D., Cui Y. Curcumin exerts a protective effect against premature ovarian failure in mice. // Journal of Molecular Endocrinology. 2018;60(3):261-271. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0214>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Алгоритм комплексного подхода к ведению женщин с преждевременной и ранней менопаузой				
Установление факта отсутствия месячных более 1 года у женщин до 45 лет				
⇓		⇓		
Гормональный профиль: ФСГ ≥ 25 МЕ/л Эстрадиол ≤ 15 ммоль/л АМГ ниже 0,02		УЗД матки и придатков: Истощение фолликулярного аппарата: снижение числа антральных фолликулов, уменьшение объема яичников Тонкий эндометрий		
⇓		⇓		
Установление диагноза «Преждевременная и ранняя менопауза»				
⇓		⇓		
Менопауза ранее 40 лет – «Преждевременная менопауза»		Менопауза от 40-45 лет – «Ранняя менопауза»		
⇓		⇓		
Дальнейшее проведение комплексного исследования				
Оценка Модифицированного менопаузального индекса Куппермана	Определение признаков Метаболического синдрома	Проведение антропометрии: рост, вес, ИМТ, ОТ	Биоимпедансное исследование	ПАП-мазок
		Определение дислипидемии: ЛПНП, ЛПВП, Триглицеридов, Коэффициент		

		атерогенност и Индекса TyG		
Отсутствие признаков КС и МС	КС/преобладание КС+МС	МС/преобладание МС+КС		
⇓	⇓	⇓		
Модификация образа жизни: здоровое питание, активный образ жизни, соблюдение режима сна и бодрствования, отказ от вредных привычек				
	МГТ 2 мг 17-β эстрадила+10 мг гидрогестерона в непрерывном циклическом режиме	Цимитифуга 1 таб 2 раза +Инозитол 2000 мг 2 раза+ дозированные контролируемые физические нагрузки		
	⇓	⇓		
Динамическое наблюдение через 3, 6, 12 месяцев, затем ежегодно				