

Старение репродуктивной системы женщины: клиничко-гормональное обоснование стадий, терминология

В. П. Сметник

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Цель обзора: ознакомить клинициста с изменившимися критериями стадийности угасания функции репродуктивной системы, разработанными с учетом массы тела, образа жизни и состояния здоровья женщин среднего возраста на основе крупных когортных исследований.

Основные положения. В 2001 г. экспертная рабочая группа Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW-1) впервые предложила критерии старения репродуктивной системы женщины. Однако они были рассчитаны для популяции практически здоровых женщин, без учета сопутствующих заболеваний, образа жизни и пр., что существенно ограничивало их применение на практике. Спустя 10 лет, в 2011 г., критерии старения были пересмотрены и уточнены (STRAW+10). Вместе с тем были выделены особые группы, в отношении которых не могут быть в полной мере использованы критерии STRAW+10: женщины, перенесшие гистерэктомию и абляцию эндометрия, страдающие синдромом поликистозных яичников, а также пациентки с хроническими заболеваниями, сопровождающимися развитием аменореи, и после химиотерапии.

Заключение. Клиничко-гормональное обоснование стадий репродуктивного старения с использованием критериев STRAW+10 позволит обеспечить адекватную оценку результатов исследований женщин среднего возраста, особенно желающих восстановить фертильность, и упростит решение клинических проблем. Современные данные свидетельствуют об относительной универсальности критериев STRAW+10, применимых к большинству женщин.

Ключевые слова: старение репродуктивной системы, критерии старения, стадии репродуктивного старения.

Female Reproductive Aging: Describing Terminology and Identifying Different Stages Based on Clinical and Hormonal Characteristics

V. P. Smetnik

Academician V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Objective of the Review: To inform clinicians about the updated criteria for identifying stages of reproductive aging. These criteria were developed based on data from middle-aged women (body weight, lifestyles, and health status) obtained from large cohort studies.

Key Points: In 2001, the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW-1) first proposed criteria to define female reproductive aging. However, they were only applicable to a population of apparently healthy women who had no concomitant disorders and they didn't reflect possible lifestyle issues or other specific parameters. This limited their use in everyday practice. Ten years later, in 2011, these ageing criteria were reviewed and clarified (STRAW+10). In addition, the STRAW+10 criteria can't be fully applied to a number of special groups that have been identified: women with a history of hysterectomy and endometrial ablation, those who have polycystic ovary syndrome, patients with chronic disorders associated with amenorrhea, and patients who have undergone chemotherapy.

Conclusion: Staging reproductive aging using clinical and hormonal characteristics and the STRAW+10 criteria will allow for adequate assessment of results obtained in studies in middle-aged women, especially those who want to restore their fertility. This will also facilitate solving clinical problems. Recent data suggest that STRAW+10 criteria are relatively universal and can be applied to most women.

Keywords: reproductive aging, aging criteria, stages of reproductive aging.

В течение многих десятилетий в медицинском сообществе доминировала концепция репродуктивного старения женщины, основанная на признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников. Если на 20-й неделе гестации в яичниках плодов содержится 7 млн ооцитов, то к моменту рождения число их уменьшается до 1–2 млн, к началу пубертата их остается около 300–400 тысяч. В последующем продолжается ежемесячный расход фолликулярного запаса, несмотря на то что овулирует всего около 400 (0,1%) фолликулов [4].

Успехи в области репродуктивных технологий позволили четко охарактеризовать эндокринную функцию репродуктивной системы в возрастном аспекте [6, 13]. Важную роль в ее оценке сыграло определение яичникового резерва, в частности измерение уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллеровского (АМГ) гормонов, ингибина В

и числа антральных фолликулов (ЧАФ). Установлено, что изменение уровней репродуктивно значимых гормонов начинается еще до нарушения ритма менструаций, в возрасте 35–37 лет, и становится более заметным к 40 годам [2].

Цель обзора: ознакомить клинициста с изменившимися критериями стадийности угасания функции репродуктивной системы, разработанными с учетом массы тела, образа жизни и состояния здоровья женщин среднего возраста на основе крупных когортных исследований.

А. Е. Treloar впервые предложил концепцию менопаузального перехода, основанную на нарушении цикличности менструаций. Он полагал, что данная стадия у большинства женщин начинается в возрасте 45,5 года и длится в среднем 4,5 года, после чего менструации прекращаются [14]. Нерегулярность менструальных кровотечений — надежный клинический критерий начала менопаузального перехода.

Сметник Вера Петровна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; президент Национальной ассоциации гинекологов-эндокринологов, президент Российской ассоциации по менопаузе. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: verasmetnik@mail.ru

Вариабельность менструального цикла повышается по мере приближения к менопаузе. Сначала цикл укорачивается, в последующем удлиняется, кульминация — это последняя менструация (ПМ) [1]. Полагают, что менопауза наступает при снижении яичникового резерва ниже критического уровня — до 1000 фолликулов [3].

УЗИ помогает определить ЧАФ — показатель, количественно отражающий яичниковый резерв. Снижение фолликулярного запаса сопровождается постепенным уменьшением продукции АМГ и ингибина В [7]. АМГ продуцируется гранулезными клетками преантральных и ранних антральных фолликулов и участвует в регуляции роста антральных фолликулов.

Ингибин В также продуцируется антральными фолликулами. Наряду с эстрадиолом он ингибирует синтез ФСГ, который способствует селекции доминантного фолликула [11]. Следует подчеркнуть, что количественные и качественные изменения овариального резерва происходят одновременно. Полагают, что обусловленные возрастом женщины биологические изменения гранулезных клеток, окружающих ооциты, также могут влиять на их качество [5].

Целесообразно остановиться и на модели старения стволовых клеток яичников, предложенной W. Hosni и E. Bastu [9]. Они полагают, что наступление менопаузы в большей степени связано с возрастным снижением функции стволовых клеток яичников, чем с истощением пула фолликулов [9]. Существует мнение, что потеря гомеостатического контроля регенеративного потенциала тканей стимулируется снижением функции и резерва стволовых клеток. Размер и функция любой популяции стволовых клеток с возрастом закономерно изменяются, по-видимому, как автономно, так и в ответ на информацию, полученную от окружающих их стареющих тканей [10].

W. Hosni и E. Bastu сформулировали концепцию аккумулярованного генотоксического стресса яичников в климактерии и перечислили факторы этого стресса:

- активация p53 — супрессора опухолей, приводящая к нарушению апоптоза, старению и блокаде клеточного цикла;
- снижение экспрессии c-kit (его активация способствует пролиферации, дифференциации и выживаемости стволовых клеток);
- укорочение теломеров;
- оксидативный стресс, вследствие которого снижаются число и качество фолликулов.

Все эти факторы ведут к митохондриальной дисфункции, апоптозу, метаболическому старению тканей яичников. Следовательно, менопауза характеризуется и дисфункцией стволовых клеток яичников [9]. Перечисленные биологические события могут снижать ежемесячную фертильность и фертильность вообще по мере приближения к менопаузе. В связи с этим можно предположить, что ослабление или ликвидация вышеперечисленных факторов, играющих важную роль в старении стволовых клеток яичников, могли бы способствовать ревуенилизации яичников.

Вероятно, относительно раннее начало старения яичниковых стволовых клеток и истощение фолликулярного аппарата — отражение адаптивного типа естественной селекции плодovitости. Возможно, снижение вероятности наступления беременности с возрастом — это своеобразная защита от ante- и интранатальных осложнений и неонатальных заболеваний, связанных с возрастом матери [10].

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ СТАРЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ РАБОЧЕЙ ГРУППОЙ STAGES OF REPRODUCTIVE AGING WORKSHOP (2001)

Согласно критериям Stages of Reproductive Aging Workshop, которые были впервые предложены экспертной рабочей группой в 2001 г. (STRAW-1) [12], жизнь взрослой женщины фактически разделена на три долгосрочных периода: I — репродуктивный, II — менопаузальный переход, III — постменопауза. Эти три периода включают семь фаз, нулевой точкой отсчета которых является ПМ (стадия 0) (рис. 1). Репродуктивный период разделен на три фазы: раннюю (–5), фазу расцвета репродуктивной функции (–4) и позднюю репродуктивную фазу (–3). Период менопаузального перехода делится на две фазы: раннюю (–2) и позднюю (–1). Период постменопаузы включает раннюю (+1) и позднюю (+2) фазы.

Однако эти критерии были рассчитаны для популяции практически здоровых женщин, без учета сопутствующих заболеваний, образа жизни и пр., что существенно ограничивало их применение на практике.

ОБНОВЛЕННЫЕ КРИТЕРИИ STAGES OF REPRODUCTIVE AGING WORKSHOP (2011)

Спустя 10 лет, в 2011 г., критерии старения были пересмотрены с учетом новых научных данных, полученных в ходе крупных когортных исследований: Мельбурнского проекта оценки состояния здоровья женщин среднего возраста, Сизтлского исследования по изучению состояния здоровья женщин среднего возраста, а также Национального исследования состояния здоровья женщин (STRAW+10, рис. 2). Эксперты учитывали массу тела, образ жизни и состояние здоровья женщин [8].

Рабочая группа экспертов STRAW+10 рекомендовала внести изменения в критерии поздней фазы репродуктивного периода (фаза –3), а также ранней постменопаузы (фаза +1) с учетом уровней репродуктивных гормонов. Была уточнена информация и о продолжительности поздней фазы менопаузального перехода (фаза –1) и ранней постменопаузы (фаза +1) (см. рис. 2).

Ранняя фаза менопаузального перехода (фаза –2)

Эта фаза характеризуется вариабельностью продолжительности менструального цикла, что определяется стабильными различиями на 7 дней и более при сравнении нескольких последовательных циклов. Кроме того, могут наблюдаться повышение уровня ФСГ в фолликулярной фазе при вариабельности его значений, а также низкий уровень АМГ и снижение ЧАФ (см. рис. 2).

Рис. 1. Периоды старения репродуктивной системы женщины согласно критериям Stages of Reproductive Aging Workshop 2001 г. [12]



Рис. 2. Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям Stages of Reproductive Aging Workshop 2011 г. [8].

Примечание. (*) — при определении уровня в крови на 2–3-й день (редакция автора) менструального цикла; (**) — при использовании общепринятых референсных значений

Менархе						Последняя менструация (0)				
Стадия	–5	–4	–3b	–3a	–2	–1	+1a	+1b	+1c	+2
Период	репродуктивный период					менопаузальный переход		постменопауза		
Фаза	ранняя	расцвет	поздняя		ранняя	поздняя	ранняя		поздняя	
						перименопауза				
Продолжительность	различная				различная	1–3 года	2 года (1 + 1)		3–6 лет	остальной период жизни
Основные критерии										
Менструальный цикл	различ- ный или регуляр- ный	регуляр- ный	регуляр- ный	незначи- тельные изменения по обильности/ продолжи- тельности	различная продолжи- тельность, ста- бильные (от 7 дней и более) колебания по продолжитель- ности после- довательных циклов	продолжитель- ность аменореи от 60 дней и более				
Подтверждающие критерии										
Эндокринные — уровни: • фолликулостимулиру- ющего гормона • антимюллеровского гормона • ингибина В			низкий низкий	различный* низкий	↑различный* низкий	↑ > 25 МЕ/л** низкий	различный повы- шенный* низкий	стабильно высокий* очень низкий		
Число антральных фолликулов			низкое	низкое	низкое	низкое	очень низкое		очень низкое	
Симптомы						вазомоторные симптомы (вероятны)	вазомоторные симптомы (весьма вероятны)			симптомы атро- фии мочепооло- вого тракта (усугубление)

Поздняя фаза менопаузального перехода (фаза –1)

Во время данной фазы уже имеют место задержки менструаций от 60 дней и более. Менструальные циклы различаются по длительности, сопровождаются выраженными колебаниями уровней гормонов, преобладают ановуляторные циклы. Концентрация ФСГ иногда достигает значений, характерных для постменопаузы, а иногда соответствует значениям репродуктивного периода в сочетании с повышением содержания эстрадиола. В этот период уже наблюдается увеличение концентрации ФСГ до значений, превышающих 25 МЕ/л. Поздняя фаза менопаузального перехода продолжается в среднем от 1 до 3 лет; возможно появление первых климактерических симптомов, преимущественно вазомоторного характера.

Фазы раннего постменопаузального периода (+1a, +1b, +1c)

Для этих фаз характерны прогрессирующий рост уровня ФСГ в крови и снижение концентрации эстрадиола в течение примерно 2 лет с момента ПМ, после чего уровни этих гормонов стабилизируются. STRAW+10 рекомендует разделять раннюю постменопаузу на три фазы (+1a, +1b, +1c). Каждая из фаз +1a и +1b длится год, наступление фазы +1c знаменуется стабилизацией высокого уровня ФСГ и низкого — эстрадиола. Фаза +1a соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения наступления менопаузы, и окончанию так называемой перименопаузы. Данный термин все еще широко используется, особенно в отечественных публикациях, и обозначает период, соответ-

ствующий менопаузе и времени «около» нее: перименопауза начинается на стадии –2 и завершается через 12 месяцев после ПМ (а не через 24 месяца, как указано в критериях STRAW-1). Стадия +1b включает оставшийся период, соответствующий быстрым изменениям средних показателей ФСГ и эстрадиола. Фазы +1a и +1b вместе составляют в среднем 2 года. В этот период еще более возможно появление клинически манифестных симптомов эстрогенного дефицита, хотя доминируют все же еще вазомоторные расстройства.

Стадия +1c характеризуется стабильно высокой концентрацией ФСГ и низкой — эстрадиола, она может продолжаться от 3 до 6 лет. Таким образом, в целом ранняя фаза постменопаузы длится не 5 лет, как описано в STRAW-1, а от 5 до 8 лет.

Поздняя постменопаузальная фаза (фаза +2)

В этой фазе вазомоторные симптомы у большинства женщин уже менее выражены и на первый план выходит соматическое старение. Отмечается существенное нарастание частоты симптомов атрофии мочепоолового тракта, однако у 10–15% женщин могут персистировать и вазомоторные симптомы. Граница этой фазы остается открытой (условно — до конца жизни женщины), однако с увеличением продолжительности жизни становится ясно, что необходимо выделить минимум еще одну — последнюю — фазу старения, а это требует дополнительных исследований.

Следует подчеркнуть, что рабочей группе STRAW+10 удалось решить следующие важные задачи:

- повторно оценить критерии начала позднего репродуктивного периода и ранней стадии менопаузального перехода (с учетом новых результатов популяционных исследований) на основе таких параметров, как уровни ФСГ, АМГ и ингибина В, а также ЧАФ;
- переоценить критерии различных стадий постменопаузы с учетом новых данных, полученных в ходе популяционных исследований, на основе изменений концентраций ФСГ и эстрадиола в зависимости от ПМ;
- повторно оценить применимость критериев с учетом вариабельности массы тела, образа жизни и состояния здоровья женщин;
- выявить оставшиеся пробелы в знаниях и определить перспективные задачи для будущих научных исследований в этом направлении.

Вместе с тем выделены особые группы женщин, в отношении которых не могут быть использованы критерии STRAW+10 из-за отсутствия возможности оценки основного критерия — наличия и регулярности менструаций. Это женщины, перенесшие гистерэктомию и абляцию эндометрия, страдающие синдромом поликистозных яичников, а также пациентки с хроническими заболеваниями, сопровождающимися развитием аменореи, и после химиотерапии.

Гистерэктомия и абляция эндометрия

Для женщин, перенесших гистерэктомию и абляцию эндометрия, критерии, основанные на оценке менструальных циклов, неприменимы. Стадия репродуктивного старения у них может быть выделена только с помощью эндокринных маркеров.

У таких женщин рекомендуется оценивать состояние эндокринной системы по прошествии как минимум 3 месяцев с момента операции, так как хирургическое вмешательство на органах малого таза может способствовать преходящему повышению уровня ФСГ. Разделение на фазы ограничено только пременопаузой и постменопаузой. Однократная оценка концентраций ФСГ и эстрадиола может оказаться неоднозначной, поэтому таким пациенткам требуются повторные анализы и УЗИ.

Синдром поликистозных яичников

У пациенток с синдромом поликистозных яичников, как правило, отмечают олигоменорею, никак не связанную с процессом угасания функции яичников. Поэтому современные критерии, основанные на оценке менструального цикла для определения стадии старения репродуктивной системы, в этой когорте также неприменимы. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что для некоторых пациенток с синдромом поликистозных яичников характерны более поздний возраст наступления менопаузы, а также более регулярные менструальные циклы на фоне старения репродуктивной системы [8].

Женщины с хроническими заболеваниями, сопровождающимися развитием аменореи, и проходящие химиотерапию

Многие лекарственные средства и резкая потеря жировой ткани также могут приводить к развитию вторичной аменореи, что затрудняет определение стадии и срока наступления менопаузы. У значительного числа женщин, получающих химиотерапию, наблюдаются преходящее повышение концентрации ФСГ и снижение уровня АМГ, а также уменьшение ЧАФ, при этом возможно возобновление менструаций спустя 12 месяцев и более с момента наступления аменореи. Это зависит от возраста начала лечения, а также от метода противоопухолевой терапии. У пациенток, принимающих тамоксифен, могут возникать дополнительные затруднения при оценке стадии репродуктивного старения с помощью общепринятых критериев из-за вариабельности уровней ФСГ и эстрадиола. Тамоксифен также способен провоцировать ятрогенные аномальные кровотечения. Безусловно, необходимы крупномасштабные исследования с целью разработки дополнительных критериев оценки функции яичников у представительниц вышеуказанных популяций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенные сведения об изменениях функции яичниковых стволовых клеток, количественных и качественных изменениях фолликулярного аппарата, динамики уровней репродуктивно значимых гормонов позволяют нам по-новому взглянуть на ассоциированные с возрастом механизмы старения репродуктивной системы. Уже не кажется столь фантастической гипотеза о том, что своевременное воздействие на повреждающие факторы могло бы способствовать «омоложению» яичников. В настоящее время ввиду увеличения продолжительности жизни женщин это перспективное направление научного поиска крайне важно для сохранения репродуктивного потенциала и профилактики заболеваний старости на популяционном уровне.

Клинико-гормональное обоснование стадии репродуктивного старения с использованием критериев Stages of Reproductive Aging Workshop 2011 г. (STRAW+10) на практике позволяет обеспечить адекватную интерпретацию результатов обследований женщин среднего возраста, особенно желающих восстановить фертильность, и в ряде ситуаций упростить решение клинических проблем.

Современные данные свидетельствуют об относительной универсальности критериев STRAW+10, применимых к большинству женщин. Такие факторы, как курение и повышение ИМТ, хоть и воздействуют на уровни гормонов и сроки перехода из одной стадии в другую, но не влияют на основные тенденции изменения менструальных циклов или гормонального фона в процессе старения репродуктивной системы. Таким образом, критерии STRAW+10 применимы для женщин, имеющих менструации, вне зависимости от возраста, демографических характеристик, ИМТ и образа жизни.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Brink H. V., Chizen D., Hale G., Baerwald A. Age-related changes in major ovarian follicular wave dynamics during the human menstrual cycle // *J. Menopause*. 2013. Vol. 20. N 12. P. 1243–1254.

2. Butler L., Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition // *Steroids*. 2011. Vol. 76. N 7. P. 627–635.
3. Faddy M. J., Gosden R. G. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. N 7. P. 1484–1486. 

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.