

Менопаузальная гормональная терапия и здоровье женщины: мнение специалистов

По материалам региональной конференции «Гормоны и женщина. Возрастные аспекты МГТ», которая состоялась 20 октября 2018 г. в Санкт-Петербурге.

Для цитирования: Менопаузальная гормональная терапия и здоровье женщины: мнение специалистов. Гинекология. 2018; 20 (6): 9–15.

DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180094

Clinical Conference

Menopausal hormone therapy and women's health: experts' opinion

For citation: Menopausal hormone therapy and women's health: experts' opinion. Gynecology. 2018; 20 (6): 9–15. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180094

Осенью 2018 г. состоялась региональная конференция «Гормоны и женщина. Возрастные аспекты МГТ», проведенная под эгидой общественной организации «Российская ассоциация по менопаузе». Ведущие специалисты, занятые практической, педагогической и научно-исследовательской деятельностью в области менопаузы и гинекологической эндокринологии, посвятили свои доклады решению актуальных практических и научных проблем, связанных с охраной здоровья женщин.

Открыла конференцию **Вера Ефимовна Балан**, доктор медицинских наук, профессор, гинеколог-эндокринолог, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, президент Российской ассоциации по менопаузе. В своем выступлении она озвучила изменения в международных рекомендациях по ведению женщин в менопаузе.

В 2017 г. организациями, выпустившими современные руководства и рекомендации по гормональной терапии (ГТ), стали Североамериканское общество изучения менопаузы (North American Menopause Society – NAMS), а также Американская ассоциация клинических эндокринологов (The American Association of Clinical Endocrinologists – AACE). Клинические рекомендации NAMS от 2017 г. дополняют данные 2012, 2015 г. и представляют новейшие доказательные базы по применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для купирования симптомов, обусловленных менопаузой, дают оценку эффектов ГТ при различных состояниях и в разные периоды жизни, а также указывают дальнейшее направление научных изысканий. По-прежнему важным моментом при назначении или пролонгировании ГТ является понимание пользы и рисков в конкретном возрасте женщины, времени, прошедшем от менопаузы, типа МГТ, продолжительности лечения, необходимости наблюдения, потенциальных рисков при продолжении терапии.

ГТ остается наиболее эффективным методом и утверждена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения вазомоторных симптомов (ВМС), генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), профилактики потери костной массы и переломов. Согласно положениям NAMS (2017 г.), МГТ назначают женщинам моложе 60 лет или с длительностью менопаузы менее 10 лет при отсутствии противопоказаний.

ВМС сохраняются в среднем в течение 7,4 года (исследование Women's Health Across the Nation) и ассоциированы со снижением качества сна, раздражительностью, расстройствами концентрации, снижением качества жизни, ухудшением здоровья, рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, когнитивными расстройствами. Показано, что МГТ улучшает качество сна у женщин с ВМС. Эстрогены как в монорежиме, так и в комбинации с прогестагенами уменьшают еженедельную частоту приливов на 75%, значительно уменьшают тяжесть симптомов в сравнении с плацебо. Ни одна другая схема фармакологической и/или альтернативной терапии не дает большего эффекта. Однако при назначении ГТ нужно учитывать и

противопоказания: наличие вагинальных кровотечений неуточненной природы, тяжелых болезней печени в активной фазе, эстрогенчувствительного рака молочной железы (РМЖ) или рака эндометрия, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, деменции, тромбозов в личном или семейном анамнезе, поздней кожной порфирии, гипертриглицеридемии, реактивации эндометриоза, ухудшения мигрени или роста лейомиомы.

Для пациенток с ранней менопаузой и преждевременной недостаточностью яичников характерны стойкие ВМС, потеря костной массы, вульвовагинальная атрофия (ВВА), изменения настроения, повышение риска развития ИБС, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, офтальмологических нарушений и общей смертности. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников повышается риск смерти от ИБС, а также от всех других причин по сравнению с женщинами с нормальным возрастом естественной менопаузы, что может быть следствием преждевременного старения. Таким пациенткам ГТ необходимо назначать в течение первых месяцев после обращения.

Результатом нарушения углеводного и липидного обмена является прибавка массы тела, которая приводит к росту кардиометаболических рисков. МГТ значительно снижает вероятность возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа, хотя и не утверждена FDA для его профилактики. ГТ может уменьшить накопление абдоминальной/висцеральной жировой ткани и предупредить набор массы тела. В рекомендациях NAMS звучат также результаты исследований, касающиеся назначения МГТ и рисков развития болезни Альцгеймера: так, при раннем старте снижается риск болезни Альцгеймера, а при позднем риск увеличивается. Эффект ГТ зависит от исходного состояния когнитивной функции пациентки – с более благоприятным исходом у женщин с нормальной когнитивной функцией перед началом МГТ. Что касается отмены МГТ, доказано, что в этом случае фактически у всех женщин снижается костная плотность, увеличивается риск переломов, возрастает смертность от переломов шейки бедра (хотя при анализе в исследовании Women's Health Initiative – WHI в отношении переломов не было отмечено ребанд-эффекта), в большинстве случаев возникает рецидив ГУМС. Настороженность сосредотачивается вокруг потенциального риска развития РМЖ и сердечно-сосудистых заболеваний при начале ГТ в возрасте старше 60 лет или спустя 10–20 лет от наступления менопаузы, а также увеличения этих рисков при длительной терапии.

Для женщин моложе 60 лет или в первые 10 лет после менопаузы прием МГТ ассоциирован с низким риском развития РМЖ, эндометриальной гиперплазии и рака эндометрия, венозных тромбозов (ВТЭ), билиарных осложнений. При позднем назначении повышается вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта, деменции. Метаанализ множества рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствует о значительном снижении смертности от всех причин у женщин, начинающих прием МГТ в возрасте моложе 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы. Однако защитного эффекта при старте приема ГТ более чем через 10 лет от наступления менопаузы не выявлено.



По данным NAMS, наиболее эффективный метод лечения ГУМС – эстрогены. Вагинальные формы низкодозированных препаратов, которые являются эффективными и безопасными для лечения ВВА, представлены в минимальных дозах и минимально абсорбируются, включают в себя кремы, таблетки и кольца, содержащие эстрадиол или конъюгированные эстрогены. Однако у женщин с РМЖ из-за повышения рисков даже небольшого увеличения уровня циркулирующих эстрогенов решение об использовании низкодозированных вагинальных эстрогенов должно приниматься совместно с онкологами. Профессор В.Е.Балан отметила, что на недавно прошедшем Международном конгрессе по менопаузе в Ванкувере были доложены результаты исследования, в котором через 3 мес после терапии эстриолом у женщин с перенесенным РМЖ уровень фракции эстрогенов в крови не повышался – в связи с этим к эстриолу может сформироваться другое отношение в том числе и со стороны онкологов.

В отношении недержания мочи вагинальная эстрогенотерапия может быть эффективна за счет увеличения количества сосудов в периуретральной области и в шейке мочевого пузыря, что уменьшает частоту и амплитуду сокращений детрузора и способствует расслаблению мышц. МГТ в сочетании с тренировкой мышц тазового дна, установкой пессариев или хирургическим лечением увеличивает синтез коллагена и улучшает состояние вагинального эпителия, однако в отношении пролапса органов малого таза доказательств эффективности нет. Вагинальные эстрогены способствуют уменьшению частоты развития гиперактивного мочевого пузыря, снижению частоты и ургентности мочеиспусканий. Снижение риска рецидивов мочевых симптомов наблюдается при применении вагинальных, но не оральных форм эстрогена, что было показано в РКИ.

В заявлении североамериканской рабочей группы по изучению вопросов здоровья женщин в климактерии (NAMS) содержится предложение о необходимости внесения изменений в инструкции по использованию низкодозированных влагалищных эстрогенов у женщин в постменопаузе. Ученые полагают, что предупреждения и опасения по поводу этих препаратов во многом завышены, поскольку на них перенесены все возможные риски системных эстрогенов. Однако в США в топических формах препаратов в основном используется эстрадиол, более «сильный», чем эстриол в креме и свечах, которыми располагают отечественные и европейские врачи.

Патогенетически обусловленной (рис. 1) становится эстрогенотерапия урогенитальных расстройств в климак-

рии. При сравнении результатов, полученных в метаанализах различных рандомизированных исследований, эффективности как локальной, так и системной терапии эстрогенами, показано, что локальные формы эстрогенов более эффективны, чем системная МГТ. Длительные наблюдения показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий (6–24 мес). Препаратом выбора является эстриол, системная абсорбция которого минимальная, что особенно важно при выборе терапии у женщин с РМЖ.

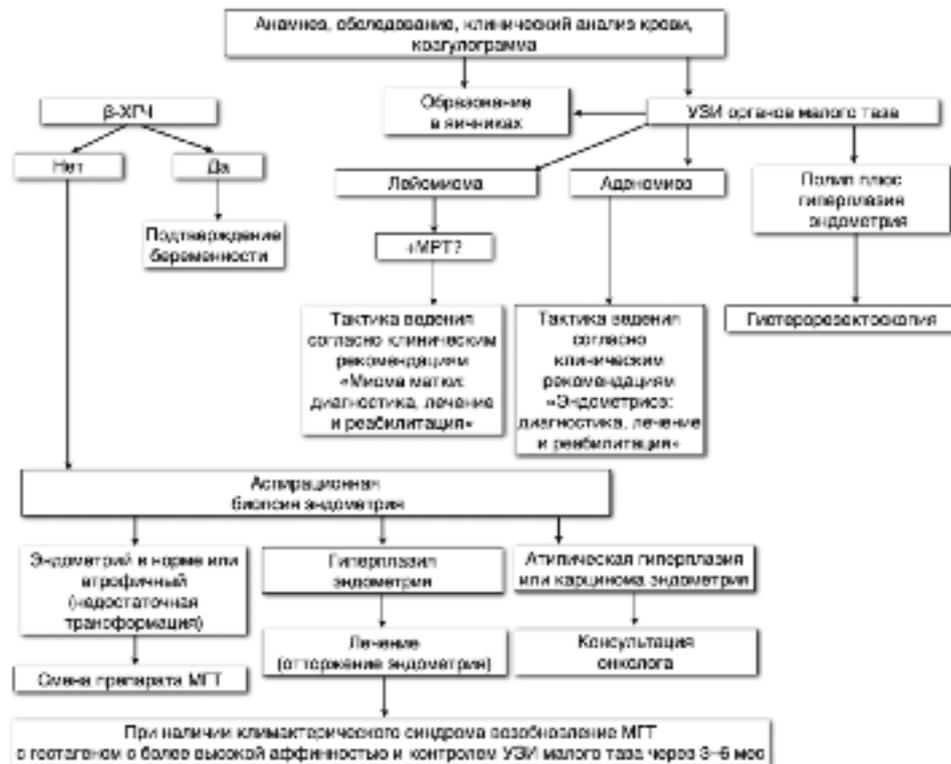
Влияние эстрогенов на урогенитальный тракт известно: это восстановление кровотока, возобновление процессов пролиферации в уротелии и вагинальном эпителии, восстановление популяции лактобацилл, нормализация сократительной активности миофибрилл влагалищной стенки, детрузора и уретры, улучшение иннервации урогенитального тракта, повышение синтеза α - и β -адренорецепторов, мускариновых рецепторов и восстановление чувствительности к норадреналину, ацетилхолину, улучшение эластичности коллагена за счет деструкции старого и синтеза нового, влияние на локальный иммунитет. Именно эстриол связывается с рецепторами на весьма короткое время (табл. 1) и не оказывает системного воздействия. Эффективность местного эстриола в отношении урогенитальных расстройств постменопаузы доказана многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями с участием более 7 тыс. пациенток. Препаратом, содержащим эстриол, стал Овестин, терапия которым является двухступенчатой: с лечебной целью его назначают по 1 дозе крема или 1 свече 1 раз в день на ночь в течение 2–3 нед, затем переходят на поддерживающий этап, назначая по 1 дозе крема или 1 свече 2 раза в неделю на ночь длительно.

Профессор В.Е.Балан коснулась особенностей назначения эстрогенотерапии у женщин с сопутствующими состояниями или заболеваниями. Что касается инсульта, метаанализ РКИ не выявил повышенного риска развития заболевания у женщин, применявших терапию, в возрасте до 60 лет или менее 10 лет после наступления менопаузы, однако для женщин, находящихся в постменопаузе более 10 лет, увеличение этого показателя было значительным. Исходя только из наблюдательных исследований, при приеме низких доз и оральных, и трансдермальных форм эстрогенов риск возникновения инсульта оказался ниже, и четкой связи с возрастом не обнаружено. Относительно ВТЭ сравнительные РКИ отсутствуют, однако указано, что низкие дозы оральной формы эстрогенов могут привести к меньшему риску ВТЭ, чем более высокие; синтетические гестагены III–IV поколения, в отличие от прогестерона и дидрогестерона, связаны с более высоким риском венозных тромбозов; не выявлено повышенного риска развития заболевания при использовании влагалищных форм эстрогена, а данные немногих наблюдений указывают на меньший риск при применении трансдермальной МГТ, чем при оральной, однако прямых сравнительных исследований с использованием сопоставимых гестагенов не проводилось и требуются дальнейшие клинические исследования. В каждом конкретном случае клинические назначения должны быть индивидуализированы путем анализа данных и учета всех обстоятельств.

Влияние МГТ на риск развития ИБС может варьировать в зависимости от того, когда была начата ГТ по отношению к возрасту женщины и/или времени от начала менопаузы (однако ГТ не утверждена FDA для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний). Результаты Early versus Late Intervention Trial With Estradiol, Da-

Эстроген	Относительная аффинность связывания	Средство	Время связывания, ч
17- β -Эстрадиол	2	10^{10}M^{-1}	6–8
Эстрон	11	10^9M^{-1}	6–8
Эстриол	10	10^9M^{-1}	1–4
Эстрадиола валерат	2		
Этинилэстрадиол	100	$2,5 \times 10^9 \text{M}^{-1}$	24

Рис. 2. Алгоритмы ведения пациенток с кровотечением в перименопаузе.



Примечание. β-ХГЧ – β-субъединица хорионического гонадотропина человека. МРТ – магнитно-резонансная томография. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, 2016.

nish Osteoporosis Prevention Study и ряда метаанализов подтверждают снижение риска ИБС среди женщин, начавших ГТ в возрасте моложе 60 лет и/или тех, которые находятся в первые 10 лет после менопаузы. Что касается женщин, начавших ГТ после 10 лет от наступления менопаузы, или старше 60 лет, метаанализ исследований не выявил снижения частоты встречаемости или положительного эффекта на течение ИБС или в отношении общей смертности: более того, такие пациентки подвергаются более высоким абсолютным рискам ИБС, ВТЭ и инсульта, чем женщины, инициирующие прием ГТ в ранней постменопаузе. При назначении ГТ специалист должен учитывать личный и семейный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и ВТЭ.

Различные типы эстрогенов и гестагенов, а также лекарственные формы, дозы, момент начала, продолжительность терапии могут играть роль при влиянии МГТ на молочные железы. В исследовании WHI у женщин, получавших конъюгированные эквивалентные эстрогены, по сравнению с группой плацебо выявлено снижение риска РМЖ в среднем через 7,2 года рандомизации, эффект сохранялся в среднем в течение 13 лет наблюдения. Наблюдательные исследования показали, что риск развития РМЖ может быть меньше при использовании микронизированного прогестерона и дидрогестерона по сравнению с синтетическими прогестагенами. Для защиты эндометрия предпочтительнее использовать дидрогестерон, поскольку микронизированный прогестерон необходимо адекватно дозировать: неправильно подобранная рецептура, количество или путь введения могут повлечь серьезные последствия для здоровья, включая повышенный риск возникновения эндометриальной неоплазии. Системная ГТ не рекомендована пациенткам, перенесшим РМЖ, хотя при неэффективности негормональной терапии отдельные случаи могут быть обсуждены совместно с онкологом.

Метаанализ РКИ свидетельствует о значительном снижении смертности от всех причин у женщин, которые начинают ГТ в возрасте моложе 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы. Однако никакого защит-

ного эффекта при начале ГТ более чем через 10 лет от наступления менопаузы не выявлено.

В целом преимущества назначения МГТ включают в себя купирование стойких ВМС, профилактику потери костной массы и переломов, а также профилактику и лечение ГУМС. Не стоит прекращать прием МГТ всем женщинам старше 60–65 лет, в некоторых случаях возможна пролонгация терапии.

Тактики ведения пациенток с кровянистыми выделениями на фоне приема МГТ коснулась **Ирина Евгеньевна Зазерская**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России. При назначении МГТ важно учитывать не только жалобы пациентки и наличие показаний для ГТ, но и наличие сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний. Согласно классификации PALM-COEIN выделено 9 категорий аномальных маточных кровотечений. Первые четыре (PALM) – это аббревиатура, характеризующая органическую патологию, вызывающую маточное кровотечение: 1 – polyp (полип); 2 – adenomyosis (аденомиоз); 3 – leiomyoma (лейомиома); 4 – malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия). Последующие 5 (COEIN) отражают наличие неструктурных аномалий: 5 – coagulopathy (коагулопатия); 6 – ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция); 7 – endometrial (эндометриальные) и 8 – iatrogenic (ятрогенные причины); 9 – not yet classified (не классифицируемое).

Для понимания тактики терапии аномальных маточных кровотечений Ирина Евгеньевна разъяснила механизмы десквамации эндометрия. При снижении концентрации половых стероидов происходит сокращение спиральных артерий, начинается гипоксия дистальных отделов эндометрия. Происходит расширение сосудов, кровь поступает в дистальные отделы, в строму эндометрия, достигает поверхности последнего и попадает в полость матки. Изменения возникают локально, постепенно процесс охватывает весь эндометрий, отторгаются поверхностные 2/3 эндометрия. В перименопаузальном переходе чаще возникают ановуляторные циклы. Для женщин в перименопаузе при

Рис. 3. Алгоритмы ведения пациенток с кровотечением в постменопаузе при приеме МГТ.



подборе средства МГТ предпочтение отдается циклическому режиму: на 28 дней менструального цикла назначают эстрогены, в последние 10–14 дней добавляют прогестерон или прогестаген.

В случае возникновения кровотечения можно следовать алгоритму (рис. 2), но учитывая, что не существует универсальных правил, и к каждой пациентке нужен индивидуальный подход. Тактика лечения зависит от наличия гинекологической патологии, состояния эндометрия; требуется выполнение аспирационной биопсии, в ряде случаев – консилиум с онкологами. Смена препарата зависит от афинности прогестагенного компонента к рецепторам прогестерона, минимальной дозы прогестагена, оказывающей эффект на эндометрий. Для профилактики кровотечения и нивелирования дисбаланса прогестерона (лечения лютеиновой недостаточности) возможно дополнительное применение дидрогестерона во вторую фазу сохраненного менструального цикла (см. рис. 2).

В постменопаузальном периоде основной причиной кровотечения становится атрофичный эндометрий, при этом рост кровеносных сосудов в нем не снижается. Процесс ангиогенеза включает деградацию внеклеточного матрикса вокруг сосудов, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, деформацию сосудов, вероятно, приводящую к кровянистым выделениям. В первые 3–6 мес приема МГТ возможны ациклические кровянистые выделения, через 12 мес после последней менструации колебания уровней половых гормонов практически прекращаются. Основной режим, в котором должен происходить прием МГТ в этот период, – непрерывный. Алгоритм ведения пациенток с кровотечением в постменопаузе при приеме МГТ зависит от продолжительности приема препаратов (рис. 3). Показано, что постменопаузальные маточные кровотечения (ПМК) наблюдаются примерно у 90% женщин с раком эндометрия; однако только у 9% женщин с ПМК диагностируется рак эндометрия. У стратегий раннего обнаружения рака эндометрия, сосредоточенных на женщинах с ПМК, имеется хороший потенциал для выявления до 90% случаев этого заболевания; однако у большинства женщин с ПМК рак эндометрия не диагностирован.

Патология эндометрия не всегда носит глобальный характер, поэтому «слепая» биопсия эндометрия при получении отрицательного результата не является столь значимой и надежной. При получении отрицательного результата на предмет наличия онкологического заболевания или сложной атипической гиперплазии эндометрия необходимыми техниками для разграничения общих и локальных процессов является гистероскопия. Также возможно продолжение непрерывной комбинированной терапии. Многие специалисты знакомы с правилом: «кровотечение в постменопаузе – это рак эндометрия, пока не доказано обратное», поэтому акушер-гинеколог должен использовать все доступные методы диагностики для выявления генеза кро-

вянистых выделений из половых путей у женщин в период постменопаузы.

Возможностям применения МГТ в объеме реабилитационных мероприятий у особых категорий пациентов – онкологических больных – было посвящено сообщение **Анны Эдуардовны Протасовой**, доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессора кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России и профессора кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России.

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,3%), при этом опухоли половых органов составляют 18,2%. Если женщина, перенесшая онкологическое заболевание, обращается к акушеру-гинекологу с менопаузальными симптомами, врачу необходимо подойти к выбору препарата с особой тщательностью и совместно с онкологом. К одобренным FDA показаниям для назначения МГТ относят облегчение ВМС; предотвращение потери минеральной плотности костной ткани и уменьшение рисков переломов; гипогонадизм, первичную недостаточность яичников или преждевременную менопаузу. Низкие дозы влагалищных эстрогенов становятся терапией 1-й линии для изолированных симптомов ГУМС и симптомов ВВА. Назначение МГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированного режима терапии снижает общую смертность от 30 до 52%. К противопоказаниям назначения МГТ относят кровотечение из половых путей неясного генеза, РМЖ и рак эндометрия, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен, острую тромбоэмболию и кожную порфирию.

Современные возможности назначения МГТ пациенткам с гинекологическими онкозаболеваниями представила профессор А.Э.Протасова. Исследование WHI показало снижение заболеваемости РМЖ в группе монотерапии эстрогенами по сравнению с плацебо. Кроме того, относительный риск (ОР) развития РМЖ у женщин с мутацией гена BRCA при назначении МГТ ниже популяционного (ОР – 0,8). Рекомендации 2017 г. NAMS определяют возможность назначения МГТ пациенткам с отягощенным наследственным анамнезом РМЖ. Использование МГТ не изменяет риск развития РМЖ у женщин с наследственным фактором риска и не повышает риск развития РМЖ у женщин с семейной историей РМЖ или у женщин после профилактической овариэктомии в случаях мутации генов BRCA 1 или 2. Для коррекции ГУМС у больных РМЖ возможно использовать низкодозированные или ультранизкие дозы вагинальных эстрогенов

после консультации онколога. Системная ГТ таким больным противопоказана, однако в исключительных случаях после неэффективной негормональной терапии назначение МГТ может также обсуждаться только совместно с онкологом.

Что касается рисков развития рака эндометрия при назначении МГТ, то этот показатель не повышается. На фоне приема МГТ отмечен более высокий риск возникновения аномального маточного кровотечения. МГТ может быть предложена больным с низким риском развития рецидива рака эндометрия, после радикального хирургического (или комбинированного) лечения, при неэффективности других вариантов терапии и пациенткам с ранней хирургической менопаузой. Имеющиеся данные не указывают на повышенный риск развития рецидива рака эндометрия на ранней стадии заболевания на фоне МГТ. Информация об использовании МГТ при II стадии и выше отсутствует. Применение МГТ после лечения рака эндометрия следует индивидуализировать, принимая во внимание симптомы и предпочтения самой пациентки.

При развитии CIN или карциномы *in situ* шейки матки на фоне МГТ показаний для отмены препаратов нет. Проведение органосохраняющего объема лечения позволяет продолжить комбинированный режим МГТ. В исследованиях показано, что на фоне терапии происходит снижение риска развития плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ), что говорит о возможности назначения МГТ таким пациенткам. В случаях исключительно хирургического метода лечения РШМ яичники возможно сохранить без рисков большего прогрессирования опухолевого процесса. После пангистерэктомии назначается монотерапия эстрогенами. После химиолучевой терапии РШМ сохраняется часть рецепторов эстрогенов эндометрия, поэтому необходимо использование комбинированной МГТ. В случае аденокарциномы шейки матки проведение МГТ не рекомендовано – следует назначать негормональное лечение для коррекции ВМС.

МГТ приводит к снижению риска развития колоректального рака на 37% (WNI, 2002 г.), и после отмены МГТ этот показатель возвращается к исходному значению. Поэтому назначение МГТ больным, имеющим колоректальный рак в анамнезе, давно является мировым стандартом.

На основании существующих в настоящее время данных взаимосвязь между МГТ и раком яичников остается неизвестной.

Подводя итог своему выступлению, профессор А.Э.Протасова отметила, что МГТ относится к медицинскому виду реабилитации. Возможность назначения МГТ онкологическим больным должно определяться показаниями, локализацией опухолевого процесса, в ряде случаев – гистологическим типом опухоли, методами лечения и видом МГТ.

Безопасность МГТ, с точки зрения фармаколога, оценила **Елена Николаевна Карева**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. Целью назначения препаратов этой группы становится частичное восполнение дефицита половых гормонов, причем в таких минимально-оптимальных дозах гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных, качество их жизни, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений. В связи с наименьшим отрицательным влиянием на печень факторы коагуляции и углеводный обмен в качестве эстрогенного компонента МГТ используют натуральные эстрогены или близкие к ним эквиваленты, в качестве гестагенных компонентов – медроксипрогестерон, норэтистерон, дидрогестерон, диеногест и дростипиренон.

В отличие от молодых женщин с преждевременным включением функции яичников, которым необходимо полноценное гормональное замещение, после наступления естественной менопаузы низкой дозы эстрогенов (1 мг 17-β-эстрадиола) вполне достаточно. В отличие от синтетических, природные эстрогены оказывают положительное действие на сердечно-сосудистую систему. К натуральным

эстрогенам относят конъюгированные эстрогены, эстрадиола ацетат и валерат, 17-β-эстрадиол, эстриол, эстриола сукцинат.

Избегать гиперплазии эндометрия позволяет циклическое добавление к эстрогенам гестагенов в течение 14 дней. Прогестаген должен быть не только максимально приближен к натуральному прогестерону (метаболически нейтрален), но и по возможности иметь дополнительные эффекты, корректирующие возрастные метаболические изменения. Согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе, предпочтительными гестагенами в МГТ являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая, поэтому именно дидрогестерон оптимален для пероральной МГТ.

Эффективность МГТ зависит от тяжести проявлений климактерических расстройств, наличия сопутствующих соматических заболеваний и правильного выбора препарата. Ранние типичные симптомы начинают купироваться уже к концу 1-го месяца приема, стойкий эффект развивается к 4–6-му месяцу лечения, максимальный эффект получают спустя 2–3 года. При легких и средних формах урогенитальных расстройств у женщин в перименопаузе эффективность МГТ составляет до 80%. Что касается влияния МГТ на развитие постменопаузального остеопороза, в течение 1-го года терапии происходит остановка процессов резорбции, в последующие 2–3 года минеральная плотность кости начинает увеличиваться, при приеме препаратов в течение 5–7 лет снижается частота переломов шейки бедра на 50%, позвонков – на 70–80%.

Влияние препаратов МГТ на разные виды метаболизма неплохо изучено. В метаанализе 107 РКИ показано, что МГТ снижает уровень инсулинорезистентности, оказывает благоприятное влияние на липидный профиль, способствует снижению частоты случаев впервые выявленного СД. Влияние прогестинов на углеводный обмен зависит от способа введения и типа прогестина: так, медроксипрогестерона ацетат и норэтистерона ацетат могут негативно влиять на углеводный обмен и усугублять инсулинорезистентность, в то время как дидрогестерон не оказывает негативного влияния. Большинство синтетических гестагенов – производных 19-нортестостерона – повышают толерантность к глюкозе, способствуют снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, особенно при длительном применении.

В отношении сосудистой стенки дидрогестерон обладает протективным действием: его устойчивый метаболит – дигидродидрогестерон – увеличивает синтез NO так же, как и прогестерон. Дидрогестерон улучшает липидный спектр: снижает общий холестерин и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), повышает липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), улучшает гликемический профиль. В отношении сердечно-сосудистой системы положительные эффекты МГТ отмечаются к концу 6-го месяца терапии: у пациенток снижается частота сердечных сокращений, уменьшаются боли в области сердца, стабилизируется артериальное давление, исчезают приступы симпатоадреналовых кризов, увеличивается ударный и минутный объем сердца, а также показатели сократительной способности миокарда. При продолжительности постменопаузы более 5 лет эффект достигается позже: снижение степени атерогенности крови при использовании циклической МГТ происходит к 9–12-му месяцу лечения: снижается общий холестерин и ЛПНП, индекс атерогенности, повышается уровень ЛПВП. Дидрогестерон не оказывает тромбогенного эффекта, а при минимальных дозах эстрогенов (в составе препарата Фемостон® мини) даже снижает риск тромбозов, что позволяет назначать его при некоторых патологических состояниях (табл. 2).

Таким образом, препараты МГТ с дидрогестероном (линейка препаратов Фемостон®) являются предпочтительными для женщин, у которых климактерические симптомы протекают на фоне ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД, а также для тех, кому показана длительная МГТ. Препараты Фемостон® 2/10, Фемостон® 1/10,

Таблица 2. Безопасность при назначении дидрогестерона ¹⁻⁴			
Потребности и особенности пациентки	Дидрогестерон	Прогестерон	Синтетические гестагены
Одобен Минздравом России при нарушениях менструального цикла	+	+	-
Не подавляет овуляцию	+ ^a	-	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов	+	+	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных андрогенов	+	± ^b	- ^b
Разрешен при риске тромбозов	+	-	-
Разрешен при СД	+	± ^c	± ^c
Разрешен при раке молочной железы	+	-	-
Прием препарата не зависит от приема пищи и состояния микрофлоры кишечника	+	-	+
Можно принимать вместе с препаратами любых других групп – не влияет на их эффективность	+	-	-
Можно назначать пациенткам с фоточувствительностью	+	-	+
Можно назначать пациенткам с мигренью и эпилепсией	+	-	-
Дидрогестерон селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов и лекарственного взаимодействия¹⁻⁴.			
Примечание. «+» – да; «±» – с ограничениями; «-» – нет; ^a – в обычной дозировке; ^b – дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон, а комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенными прогестинами обладают выраженным антиандрогенным эффектом ² ; ^c – нельзя при СД с осложнениями, могут влиять на гипогликемическую терапию. ¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.02.2018, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Утрожестан® от 16.06.2017. ³ Schindler A.E. Maturitas 2009; 65: S3–S11. ⁴ Сайт grls.rosminzdrav.ru, доступ 20.08.2018. ⁵ Rizner TL et al. Steroids 2011; 76 (6): 607–15.			

Фемостон® 1/5 конти обладают нейтральным эффектом в отношении андрогенного статуса женщины, не оказывая ни андрогенного, ни антиандрогенного действия, и не способны усугублять симптомы, вызванные снижением уровня тестостерона, у тех пациенток, у которых менопауза протекает с дефицитом эстрогенов и андрогенов.

Резюмируя свое выступление, профессор Е.Н.Карева напомнила коллегам, что при отсутствии противопоказаний и грамотном назначении МГТ существенно улучшает качество жизни пациенток с климактерическим синдромом без каких-либо фатальных осложнений. Ультранизкодозированные препараты для МГТ (в частности, 0,5 мг 17-β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона – Фемостон® мини) демонстрируют высокий профиль безопасности даже в отношении наиболее существенных осложнений ГТ, таких как отсутствие увеличения риска венозных тромбозов.

Ключевым механизмам старения был посвящен доклад терапевта, диетолога, семейного врача **Марины Робертовны Баяндиной**. К одной из основных теорий старения относят генетическую. Так, изменение в функции и структуре молекул, накопление молекул с измененной структурой и функцией (как следствие повреждений в структуре ДНК) ведут к ускорению процессов старения. С возрастом накапливаются соматические мутации и хромосомные аномалии в клетках. Исследования показали, что люди с более короткими теломерами – повторяющимися последовательностями ДНК, локализующихся на концах хромосом, – имели значительно более высокие риски преждевременной смертности вследствие сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний. Прогрессивное укорочение теломер ведет к клеточному апоптозу и онкогенной трансформации клеток и ассоциировано с сердечно-сосудистой патологией, СД 2-го типа, раком легких, почек, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, остеопорозом и пр. Высокое содержание растительной клетчатки и омега-3 в пище, снижение употребления животного белка, диета, богатая антиоксидантами (витамины Е, витамин С, бета-каротин), ограничение калорийности рациона и физическая активность позитивно влияют на длину теломер.

Практический интерес для врача представляют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК): омега-3 и омега-6. Омега-3 ПНЖК оказывают множественные эффекты на органы и ткани: регулируют функцию сосудистой стенки, оказывают противовирусный и антибактериальный эффект, участвуют в подавлении воспалительного процесса, регулируют клеточное старение, оказывают нейропротективное и антиагрегантное действие.

Ключевым представителем жирных кислот класса омега-6 является арахидоновая кислота, которая входит в состав фосфолипидов клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток и играет регулируемую роль. Она вносит большой вклад в инициирование цитокинового каскада и провоспалительных реакций. Неправильное соотношение омега-3/омега-6 связано с увеличением рисков сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и других системных хронических заболеваний. Оптимальным считается показатель 4–5/1. Результаты исследований показывают, что прием омега-3 ПНЖК замедляет укорочение длины теломер лейкоцитов.

Механизмы старения также объясняет и эпигенетика, изучающая изменения организации хроматина и экспрессии генов без изменения последовательности генетического кода. Эпигенетические изменения в метилированной ДНК и РНК влияют на структуру митохондрий, регулируют гомеостаз в том числе через апоптоз и энергетический метаболизм. В последних публикациях появился термин «эпигенетическая диета» – это набор продуктов, употребление которых обеспечивает достаточный уровень метилирования даже с учетом возрастных изменений. Основу эпигенетической диеты составляет достаточное содержание в пище растительной клетчатки (зеленых листьев овощей), продуктов, богатых ресвератролом (темный виноград, черника, шоколад), эпигаллокатехин галлат зеленого чая, куркумин, продукты, богатые флавоноидами (зелень, ароматные травы).

Еще одним широко изучаемым сигнальным путем, через который реализуются механизмы старения, является семейство белков сиртуинов. Впервые обнаруженные в дрожжах, сиртуины увеличивают продолжительность жизни клеток через подавление экспрессии генов. Сиртуины – 7 классов белков, которые играют центральную регулируемую роль в метаболическом гомеостазе, регулируют процессы старения и патогенез возрастных заболеваний, процесс транскрипции генов, репарации ДНК, модификации гистонов, клеточной дифференцировки, воспаление, старение и суточные ритмы. В некоторых продуктах содержится ресвератрол, природный фитоалексин, который активирует действие сиртуинов и сходен по эффекту с ограничением калорийности – а ограничение калорийности на 20–40% рассматривается как один из наиболее эффективных диетологических подходов к продлению жизни и влиянию на развитие возраст-ассоциированных заболеваний.

Эндокринная теория старения предполагает возраст-ассоциированное изменение уровня гормонов и гормональной сигнальной регуляции. Возрастной дефицит гормонов роста и половых стероидов ведет к уменьшению размеров органов, снижению возможности к восстановлению и под-

держанию функций. Поддержание гормонального баланса является одним из ключевых инструментов в управлении старением.

Иммунная теория изучает возрастное снижение системных защитных и репаративных механизмов, ассоциированное с повышением заболеваемости и смертности.

Зарубежными коллегами в 2000 г. введен термин «inflamm-aging» (англ. inflammation + aging – воспаление + старение), который подчеркивает влияние хронического, вялотекущего, системного воспаления (при отсутствии выраженного инфекционного процесса) на процессы старения. Лабораторными маркерами процесса становятся повышение числа CD8⁺-Т-клеток, снижение CD4⁺-Т- и CD19⁺-В-клеток, повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-6 и С-реактивного белка. К механизмам развития inflamm-aging относят стресс, окислительные реакции, повреждение ДНК, старение стволовых клеток и пр. Источником провоспалительных цитокинов является висцеральный жир. Изменение в распределении жира связано со значимыми клиническими последствиями и развитием возраст-ассоциированных заболеваний. К факторам, влияющим на inflamm-aging, отно-

сится достаточное поступление в организм цинка (регулирует иммунный воспалительный ответ через взаимодействие с ИЛ-6, фактором некроза опухоли α и протеинами теплового шока), ресвератрола (показан его противовоспалительный эффект через супрессию провоспалительных цитокинов), витамина D (снижает уровень секреции цитокинов, проявляет иммуномодулирующий эффект и разрешает хроническое воспаление), омега-3 (у взрослых уровень омега-3 крови обратно коррелировал с уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6 плазмы). Все вышесказанное доказывает необходимость дополнительного приема, в частности, омега-3, в составе препаратов. Показано, что содержание омега-3 ПНЖК в биологически активных добавках часто не соответствует указанному в инструкции. Единственный в мире препарат, зарегистрированный в качестве рецептурного лекарственного средства, – Омакор.

Таким образом, к принципам anti-aging относят управление стрессом, поддержание гормонального баланса, ограничение калорийности пищи, обогащение рациона полифенолами и пищевыми волокнами, достаточный уровень физической активности и употребление правильных жиров.