

Профилактические стратегии XXI века: от гормонофобии к разумной гормонотерапии

В рамках XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» состоялся круглый стол с участием ведущих международных и российских экспертов. Темой для обсуждения стала проблема рациональной гормонотерапии.

Клинические последствия старения женщины.

Профилактические стратегии с акцентом на заместительную гормональную терапию

Блюненфельд (B.Lunenfeld), M.D., Phd



В Европе в начале XIX в. основной причиной смерти были инфекционные заболевания (тиф, холера), причем люди умирали от них довольно рано. Поэтому период здоровой жизни был достаточно коротким. Начиная с момента изобретения антибиотиков и вакцин, ситуация кардинально изменилась. Внедрение антимикробных препаратов в широкую медицинскую практику привело к

тому, что среди причин смерти стали лидировать сердечно-сосудистые, дегенеративные, хронические заболевания. В XIX в. время наступления менопаузы совпадало с окончанием жизни, так как средняя ее продолжительность составляла примерно 45 лет. В наше время менопауза случается примерно в середине жизни женщины. Сегодня самая большая проблема – сократить период нездоровой жизни, ведь в настоящее время здоровая жизнь прекращается примерно за 5 лет до смерти – как минимум 5 последних лет человек живет в старческой дряхлости, немощи. С помощью профилактических мероприятий можно будет прийти к тому, что годы здоровой жизни и годы жизни будут практически численно совпадать.

Многие женщины на рубеже 50 лет начинают испытывать вазомоторные нарушения, нарушения сна, изменения настроения – все это связано с возрастным снижением уровня половых гормонов. К 60 годам прогрессируют атрофия слизистой влагалища, диспареуния, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз. Многие из этих ситуаций можно предотвратить. Пропаганда «здорового старения», снижение заболеваемости и инвалидности среди пожилых людей должны занять центральное место при разработке медико-социальной политики. Подход к процессу старения должен быть комплексным и фокусироваться на проведении соответствующих вмешательств на всех жизненных этапах.

Возраст ассоциируется с ростом заболеваемости определенными болезнями – такими, как ССЗ, злокачественные новообразования, урологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), метаболиче-

Рис. 1. Ведущие причины смертности, по мнению женщин.



Figure reproduced with permission from http://www.KeepStudy.org/why_keeps/keeps_causeDeath.pdf. Accessed 1 November 2012.

Действительные причины смертности у женщин США



ские и дегенеративные заболевания, синдром потери зрения, катаракта, потеря слуха, нарушения концентрации, множественные расстройства сна и различные виды деменции (болезнь Альцгеймера). Пять женщин из шести в возрасте старше 60 лет имеют два и более подобных заболевания.

Всегда интересно сравнить, как люди воспринимают проблему старения и возраста и что происходит в действительности. В США был проведен опрос женщин, в ходе которого они отвечали на вопрос: «От чего, по вашему мне-

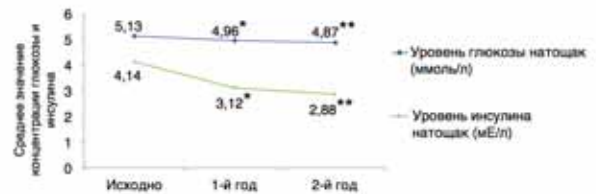
Рис. 2. Терапия комбинацией эстрадиол/дидрогестерон: влияние на липидный профиль.

Влияние на сывороточный уровень липидов в открытом исследовании с участием 140 женщин в ранней постменопаузе. После 24 мес терапии комбинацией эстрадиол/дидрогестерон 2/10 средний уровень ЛПВП повысился на 7%, тогда как на тиболоне уровень ЛПВП снизился на 26,8%.



Рис. 3. Низкие дозы эстрадиола/дидрогестерона в циклическом режиме: уровень глюкозы и инсулина в крови.

Низкие дозы эстрадиола/дидрогестерона в циклическом режиме (1/5, 1/10) (n=15)



Терапия комбинацией эстрадиол/дидрогестерон может приводить к обратному развитию связанных с менопаузой изменений секреции и элиминации инсулина

*p<0,05, **p<0,01 в сравнении с исходной.

Godsland IF et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 541-9.

нию, умирают женщины?» Оказалось, что, по мнению женщин, 39% из них умирают от рака молочной железы (РМЖ), тогда как на самом деле этот показатель составляет всего 4%, в то время как в действительности основная причина смерти женщин – это ССЗ, от которых погибают 45% – каждая вторая (рис. 1)!

Чрезвычайно важно проводить просветительскую работу, указывая, какие действительно существуют проблемы, и не оставлять это на волю фантазии. Какие же существуют меры по обеспечению здорового старения?

- Безопасная окружающая среда.
- Здоровый образ жизни.
- Правильное питание.
- Адекватная физическая нагрузка.
- Отказ от курения, алкоголя и наркотиков.
- Поддержка ментального здоровья.
- Скрининг, нацеленный на раннее выявление заболеваний (стратегии профилактики рака – колоректального, рака шейки матки, РМЖ, рака эндометрия, рака легких).
- Мероприятия по борьбе с хроническими заболеваниями (лечение различного вида недержаний и заболеваний уrogenитального тракта).

Особое место среди этих мероприятий по профилактике старения занимает заместительная гормональная терапия (ЗГТ).

Правильно подобранная гормональная терапия позволяет снизить риск развития ССЗ, остеопороза, когнитивных нарушений. Ключ к этому – раннее начало ЗГТ и правильный подбор препаратов с минимальными дозами гормонов. Предпочтительнее необходимо отдавать препаратам, в составе которых «нейтральные» гестагены, причем «нейтральные» не только с точки зрения влияния на липидный, углеводный и другие типы обменов, но и «нейтральные» в отношении андрогеновых рецепторов. Примером такого препарата являются различные по дозировкам и режимам приема (циклические и монофазные) комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона (Фемостон®).

Помимо эффективного купирования таких классических симптомов, как ночная потливость, приливы, сухость влагалища, доказано, что комбинация 17β-эстра-

диол/дидрогестерон является эффективной в регуляции показателей липидного, углеводного обменов, оказывает вазодилатирующее действие (прямое и опосредованное через

"Почувствуйте себя прежней..."

Универсальный препарат ЗГТ для индивидуального подхода

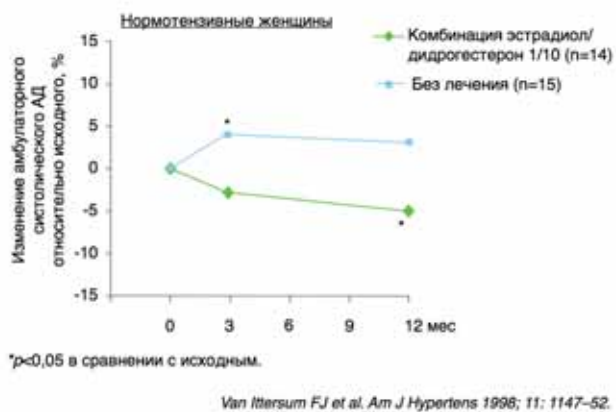
Фемостон® 1/10
17β-эстрадиол+дидрогестерон

Фемостон® 2/10
17β-эстрадиол+дидрогестерон

Фемостон® 1/5 конти
17β-эстрадиол+дидрогестерон

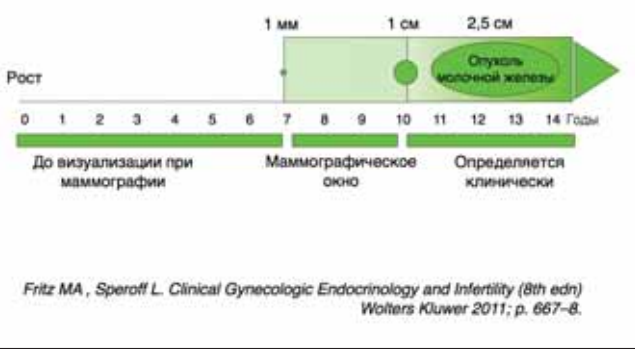
Abbott
A Promise for Life

Рис. 4. Длительная терапия комбинацией эстрадиол/дидрогестерон: снижение систолического АД.



активацию NO-синтазы), что является наиболее важным с точки зрения возможной профилактики метаболического синдрома и снижения риска ССЗ.

Рис. 5. Хронология развития рака молочной железы.



По данным исследований, в том числе проведенных и в России, применение комбинации 17 β -эстрадиол/дидрогестерон способствует уменьшению массы жировой ткани, уменьшению массы тела, а также уменьшению объема талии (ОТ) в среднем на 6 см через год терапии. Этот эффект с точки зрения профилактики метаболического синдрома является наиболее важным, так как у 60% женщин уже в период менопаузального перехода отмечается постепенное увеличение ОТ, а ОТ \geq 80 см – это уже ожирение – медицинский диагноз, который шифруется по МКБ-10 (E66) и является ключевым фактором формирования и прогрессирования метаболического синдрома.

Благоприятное влияние Фемостона на липидный обмен было показано в исследовании W.Hanggi (рис. 2) с участием 113 женщин, в котором терапия этим препаратом приводила к снижению концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 12%, но, что еще более важно, – к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 7,5%. Это очень важно, так как наибольшее значение в коррекции дислипидемии имеет именно повышение уровня ЛПВП.

В настоящее время по всему миру наблюдается эпидемия диабета. Поэтому выраженное снижение базальных уровней инсулина и инсулинорезистентности (в среднем на 51 и 30% соответственно) при стабильных показателях толерантности к глюкозе, которое отмечается на фоне терапии комбинацией 17 β -эстрадиол/дидрогестерон, может рассматриваться как дополнительный положительный эффект с точки зрения профилактики развития метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений (рис. 3).

Кроме того, исследование F. van Ittersum продемонстрировало достоверное снижение примерно на 5% среднесуточных и средненочных показателей систолического артериального давления (АД) по результатам 24-часового амбулаторного мониторингирования (рис. 4).

Другое исследование V. Chiantera [Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. Menopause 2003; 10 (4): 286–91], показало, что комбинация 17 β -эстрадиол/дидрогестерон обладает способностью снижать активность ангиотензинпревращающего фермента. Это было

Фемостон® 1/10
17 β -эстрадиол+дидрогестерон

ФЕМОСТОН® 1/10
МНН: дидрогестерон + эстрадиол &. **Регистрационный номер:** П N011361/01. **Показания к применению:** заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не менее 6 месяцев после последней менструации); профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов. **Противопоказания:** беременность и период лактации; диагностированный или предполагаемый рак молочной железы; диагностированные или подозреваемые прегестеронозависимые новообразования; диагностированные или предполагаемые эстрогенозависимые новообразования, включая рак эндометрия; кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперлипидемия эндометрия; тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, эмболия сосудов легких); артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда); тромбофилические нарушения (например, недостаток протромбина С, протромбина 5 или антитромбина); острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей); порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; непереносимость галактозы; недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Применение:** препарат Фемостон® 1/10 следует принимать при выявлении противопоказаний или при возникновении следующих состояний: желтухи и/или нарушениях функции печени; значительного повышения артериального давления; появления на фоне ЗГТ мигреноподобного приступа. **С осторожностью:** лейомиома матки, эндометриоз; факторы риска развития тромбоэмболических состояний, в т.ч. стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²); наличие факторов риска для возникновения эстрогенозависимых опухолей (например, первая степень наследственности рака молочной железы); артериальная гипертензия; заболевания печени (например, анемия печени); сахарный диабет; как при наличии симптомов: головная боль; мигрень; тошнота; боль в области живота, метеоризм; напряжение/болезненность молочных желез; меторрагия; мажущие кровянистые выделения из влагалища; боли внизу живота; судороги в мышцах нижних конечностей; астения; увеличение или снижение массы тела. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Передозировка:** теоретически в случае передозировки могут возникнуть такие симптомы как тошнота, рвота, сонливость, головноекружение. **Лечение:** симптоматическое. **Взаимодействие с другими препаратами:** эстрогенное и гестагенное действие Фемостона 1/10 может снижаться в следующих случаях: одновременный прием с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени: противосудорожными (фенбарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирагин, эфавиренс); препаратами растительного происхождения, содержащими зверобой продырявленный; ритонавиром и нефлинавином. Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств: такролимус и циклоспорин, фентанил и теофилин. **Особые указания:** препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Первоначально следует продлить до 10 лет, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. **Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами:** Фемостон® 1/10 не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** ИМТ от 12.12.2011.

Фемостон® 2/10
17 β -эстрадиол+дидрогестерон

ФЕМОСТОН® 2/10
МНН: дидрогестерон + эстрадиол &. **Регистрационное удостоверение:** П N011361/01. **Показания к применению:** заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных естественной менопаузой или менопаузой, наступившей вследствие хирургического вмешательства; профилактика постменопаузального остеопороза. **Противопоказания:** установленная или предполагаемая беременность и период лактации; диагностированные или подозреваемые прегестеронозависимые новообразования; диагностированные или подозреваемые эстрогенозависимые новообразования, включая рак эндометрия; кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперлипидемия эндометрия; артериальная тромбоэмболия; острые заболевания печени, а также заболевания печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени); активная или недавно перенесенная артериальная тромбоэмболия; острые заболевания печени, а также заболевания печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени); нелеченная гиперлипидемия эндометрия; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; порфирия. **С осторожностью:** лейомиома матки, эндометриоз; факторы риска для возникновения эстрогенозависимых опухолей (например, первая степень наследственности рака молочной железы); анемия печени; сахарный диабет; как при наличии симптомов: головная боль; мигрень; тошнота; боль в области живота, метеоризм; напряжение/болезненность молочных желез; меторрагия; мажущие кровянистые выделения из влагалища; боли внизу живота; судороги в мышцах нижних конечностей; астения; увеличение или снижение массы тела. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Передозировка:** теоретически в случае передозировки могут возникнуть такие симптомы как тошнота, рвота, сонливость, головноекружение. **Лечение:** симптоматическое. **Взаимодействие с другими препаратами:** эстрогенное и гестагенное действие Фемостона 2/10 может снижаться в следующих случаях: одновременный прием с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (например, барбитураты, фенитоин, рифампицин, рифабутин, карбамазепин), может ослабить эстрогенное действие препарата Фемостон®. Ритонавир и нефлинавином, хотя и известны как ингибиторы микросомального метаболизма, могут играть роль индукторов при одновременном приеме со стероидными гормонами. Препараты на основе тора, содержащие зверобой, могут стимулировать обмен эстрогенов и прогестагенов. **Особые указания:** препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Первоначально следует продлить до 10 лет, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. **Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами:** Фемостон® 2/10 не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** ИМТ от 31.08.2010.

Фемостон® 1/5 конти
17 β -эстрадиол+дидрогестерон

ФЕМОСТОН® 1/5 конти
МНН: дидрогестерон + эстрадиол &. **Регистрационный номер:** П N014320/01. **Показания к применению:** заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе; профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов. **Противопоказания:** беременность и период лактации; диагностированный или предполагаемый рак молочной железы; диагностированные или подозреваемые прегестеронозависимые новообразования; диагностированные или предполагаемые эстрогенозависимые новообразования, включая рак эндометрия; кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперлипидемия эндометрия; артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии); нарушение мозгового кровообращения; острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени); активная или недавно перенесенная артериальная тромбоэмболия; острые заболевания печени, а также заболевания печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени); нелеченная гиперлипидемия эндометрия; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; непереносимость галактозы; недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы, галактозы. **С осторожностью:** лейомиома матки, эндометриоз; факторы риска для возникновения эстрогенозависимых опухолей (например, первая степень наследственности рака молочной железы); анемия печени; сахарный диабет; как при наличии симптомов: головная боль; мигрень; тошнота; боль в области живота, метеоризм; напряжение/болезненность молочных желез; меторрагия; мажущие кровянистые выделения из влагалища; боли внизу живота; судороги в мышцах нижних конечностей; астения; увеличение или снижение массы тела. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Передозировка:** теоретически в случае передозировки могут возникнуть такие симптомы как тошнота, рвота, сонливость, головноекружение. **Лечение:** симптоматическое. **Взаимодействие с другими препаратами:** эстрогенное действие препарата Фемостон® 1/5 конти снижается при одновременном приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (например, барбитураты, фенитоин, рифампицин, рифабутин, карбамазепин), может ослабить эстрогенное действие препарата Фемостон®. Ритонавир и нефлинавином, хотя и известны как ингибиторы микросомального метаболизма, могут играть роль индукторов при одновременном приеме со стероидными гормонами. Препараты на основе тора, содержащие зверобой, могут стимулировать обмен эстрогенов и прогестагенов. **Особые указания:** препарат назначают женщинам, находящимся в постменопаузе, только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни: «приливы», повышенное потоотделение, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, головноекружение, головная боль, инволюция кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых оболочек молочной системы (сухость и раздражение слизистой влагалища). Болезненность молочных желез при приеме препарата продлится до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов, при этом необходимо стремиться к назначению минимальных терапевтически эффективных доз препарата. Следует стремиться к достижению наименьшей продолжительности лечения. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по применению.** ИМТ от 31.12.2010.

неожиданным, но очень важным открытием, поскольку позволило по-новому взглянуть на комбинацию 17 β -эстрадиол/дидрогестерон как на комбинацию, оказывающую защитное протективное действие для сердечно-сосудистой системы.

Итак, XX в. был веком роста численности населения, XIX в. будет веком старения. Хотя увеличение продолжительности жизни является одним из самых высоких достижений человечества, старение и возрастные заболевания являются большим бременем для общества и для семьи. Поскольку продолжительность здоровой жизни отстает от общей продолжительности жизни, в будущем мы ожидаем увеличение этого бремени для национальной системы здравоохранения. В связи с этим весьма актуальными представляются профилактические стратегии задержки наступления старческой дряхлости, развития сердечно-сосудистых и других заболеваний.

В завершение своего выступления профессор Б.Люненфельд отметил, что, несмотря на почти 40-летний опыт использования ЗГТ и огромное количество исследований относительно ее применения, остается много спорных и нерешенных вопросов, которые затрудняют широкое распространение ЗГТ, в том числе и в России.

Одним из таких спорных вопросов является существующая канцерофобия, в первую очередь в отношении молочной железы. Мы должны помнить, что РМЖ развивается очень медленно: в течение первых 10 лет это образование достигает лишь до 1 мм. На этой стадии маммография не может выявить это образование. Только спустя 7–10 лет с момента появления опухоли, когда образование достигает размеров от 1 мм до 1 см, оно находится в так называемом маммографическом окне, когда образование можно определить при проведении маммографии. Определить пальпаторно можно образование размерами больше 1 см, но к этому времени от момента его появления проходит уже более 10 лет. Это еще одно доказательство того, что ЗГТ не является причиной возникновения РМЖ (рис. 5).

В России, к сожалению, менее 1% женщин используют ЗГТ, при этом, по данным российских кардиологов, более 1 млн человек в России ежегодно умирают от сердечно-сосудистых катастроф, причем половина из них – это женщины. Профессор Б.Люненфельд выразил надежду, что междисциплинарные, международные и скоординированные совместные исследовательские и клинические усилия в отношении ЗГТ будут способствовать обогащению нашего понимания в отношении здорового старения.

Объективная оценка рисков и преимуществ заместительной гормональной терапии в отношении раков различной локализации

С.С.Апетов,

канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФПКМР ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов



Проблема ЗГТ становится все более актуальной с каждым годом, потому что население стареет и остаются нерешенными вопросы возраст-ассоциированных заболеваний. Мы в нашей стране сталкиваемся с такой проблемой, как гормонофобия. Есть очень большое количество предрассудков на тему «Почему не стоит использовать ЗГТ». Этим объясняется драматическая разница в проценте

применения ЗГТ в нашей стране и за рубежом. Есть данные, что в Швеции на сегодня порядка 86% женщин в постменопаузе используют ЗГТ, в нашей стране за 15 лет, к сожалению, мало что изменилось, и процент женщин, принимающих ЗГТ, в России составляет около 1% (рис. 6).

Это обусловлено тем, что, с одной стороны, отсутствует доступная информация, а с другой стороны, фокус научно-практических интересов акушеров-гинекологов обращен больше на репродуктивный период. Тем не менее основной причиной, почему мы боимся назначать гормонотерапию, является канцерофобия, т.е. необъективная оценка как рисков, так и преимуществ ЗГТ. ЗГТ должна восприниматься не только как риск рака, но и как его профилактика.

ЗГТ и рак эндометрия

Все мы хорошо знаем, что, если у женщины в постменопаузе сохранена матка, она не должна получать монотерапию эстрогенами, потому что они стимулируют пролиферацию эндометрия, гиперплазию, что повышает риск рака эндометрия. Часто женщины задают вопрос: а можно ли продлить менструации? Некоторые женщины хотят получать ЗГТ с сохранением менструации, а некоторые, наоборот, хотят, чтобы менструаций не было. Доказательные

данные говорят, что долгосрочное применение циклической ЗГТ, которая вызывает менструальноподобные реакции, ассоциируется с повышением риска рака эндометрия. Интересно, что при непрерывном режиме применения ЗГТ частота рака эндометрия у женщин в постменопаузе ниже, чем у женщин, не получающих ЗГТ, т.е. многое зависит от правильно выбранного режима ЗГТ.

Могут ли женщины, которые уже перенесли операции по поводу рака эндометрия, получать ЗГТ? Доказательных данных по этому вопросу немного. Но известно, что на ранних стадиях заболевания, когда глубина инвазии опухоли не превышает 5 мм, назначение ЗГТ не повышает риск рецидива заболевания. Если есть рак эндометрия в настоящее время, это является абсолютным противопоказанием для ЗГТ. Если пациентка была прооперирована по поводу ранней стадии, то, в принципе, возможно назначение ЗГТ при анализе соотношения «риск–польза» для данной пациентки.

Эндометриальная саркома – достаточно редкое заболевание, представляет собой стромальную опухоль, которая чаще всего бывает в виде полипов эндометрия. Эта ситуация является абсолютным противопоказанием для назначения ЗГТ [Panay N et al. BMS recommendations. Menopause Int 2013; 19 (2): 59–68].

Рак яичников и ЗГТ

Действительно, ряд исследований показал, что длительное применение ЗГТ (более 8 лет) может повышать риск развития рака яичников. В данной ситуации риск также определяется видом терапии: при монотерапии эстрогенами у женщин с удаленной маткой риск выше. Однако увеличение риска рака яичников на фоне ЗГТ было показано не во всех исследованиях. С другой стороны, если женщина уже была прооперирована по поводу рака яичников и находится в позднем репродуктивном периоде (35–38 лет) с климактерическим синдромом тяжелой степени, с выра-

женными приливами, потливостью, слабостью, утомляемостью, ЗГТ не противопоказана: согласно последним данным Британского общества по менопаузе, нет доказательств неблагоприятного влияния ЗГТ у женщин с герминологическими опухолями, а также нет различий 5-летней выживаемости женщин, получавших и не получавших ЗГТ. Гранулезоклеточные опухоли, достаточно редко встречающиеся, являются противопоказанием к назначению ЗГТ [Panay N et al. BMS recommendations. Menopause Int 2013; 19 (2): 59–68].

Рак шейки матки и ЗГТ

Есть точка зрения, что на фоне гормональных контрацептивов может повышаться риск рака шейки матки. Однако это связано не с действием гормонов, а с изменением сексуального поведения женщин – они перестают пользоваться барьерной контрацепцией, соответственно, выше частота инфицирования ВПЧ, что приводит к повышению числа случаев рака шейки матки. Доказательные данные говорят о том, что нет взаимосвязи между ЗГТ и повышением риска развития рака шейки матки. Более того, ЗГТ не противопоказана после лечения рака шейки матки независимо от гистологической структуры опухоли: как при железистом раке, так и при плоскоклеточном после операции можно назначать ЗГТ (рис. 7).

Рак легких и ЗГТ

Что касается рака легких, то ситуация неоднозначная, поскольку каждые 2–3 года проводятся те или иные метаанализы, последний из которых показал, что риск рака легких снижается при приеме ЗГТ у некурящих женщин без ожирения.

Рак толстого кишечника и ЗГТ

Назначение ЗГТ также положительно влияет на риск рака толстой кишки. Причем при назначении комбинированной терапии эстроген + гестаген риск снижается, при назначении монотерапии эстрогенами риск не изменяется (рис. 8).

РМЖ и ЗГТ

Все страхи при назначении ЗГТ, в основном, связаны с повышением риска РМЖ. Как известно, существуют модифицированные и немодифицированные факторы риска. Среди модифицированных факторов риска самым значимым является избыток массы тела, потому что существует механизм канцерогенеза, опосредованный через инсулиноподобный фактор роста (рис. 9).

Действительно, статистические данные показывают, что ЗГТ может незначительно повышать риск РМЖ, но при этом в 2 раза реже ассоциируется с РМЖ, чем повышенный уровень липидов крови, т.е. у женщин с метаболическим синдромом, не получающих ЗГТ, риск РМЖ выше, чем у женщин без метаболического синдрома, получающих ЗГТ. Мы прекрасно знаем, что ЗГТ является средством профилактики метаболического синдрома. За последние 2 года были пересмотрены основные исследования по риску РМЖ на фоне применения ЗГТ. Эти данные были опубликованы в ведущих журналах, в них указывается, что эти исследования не соответствуют современным критериям доказательности.

Есть точка зрения, что назначение ЗГТ свыше 5 лет неблагоприятно, так как повышается риск РМЖ. Все зависит от гестагенного компонента. Финскими исследователями было проведено сравнение различных гестагенных компонентов в отношении риска РМЖ. При общем анализе применение ЗГТ длительно до 3 лет не сопровождалось повышением риска РМЖ, однако последовательный или непрерывный прием гестагена в составе ЗГТ в течение 3 и более лет ассоциировался с повышением риска развития РМЖ. Оказалось, что через 10 лет у женщин, принимавших неселективный препарат норэтистерон в составе ЗГТ, риск РМЖ повышался фактически в 3 раза, на фоне медроксипрогестерона – почти в 2 раза, на фоне дидрогестерона – не повышался. В то время как у женщин, получавших ЗГТ,

Рис. 6. Гормонофобия.



В Европе ЗГТ получают 25–55% нуждающихся в ней женщин, а в России – лишь 0,6%*

*Сметник В.Л., 1997, 2011.

Рис. 7. ЗГТ и рак шейки матки.

- Несмотря на то, что в исследованиях была показана взаимосвязь между использованием КОК и раком шейки матки, нет никакой связи между раком шейки матки и ЗГТ
- ЗГТ не противопоказана после лечения плоскоклеточного рака шейки матки или аденокарциномы шейки матки

BMS recommendations, Panay N et al. Menopause Int 2013; 19 (2): 59–68.

Рис. 8. ЗГТ и колоректальный рак.

- Результаты WHI показали снижение риска колоректального рака при применении эстрогенов в сочетании с гестагенами (относительный риск 0,56).
- Результаты WHI по применению монотерапии эстрогенов не показали такой закономерности.

IMS recommendations, 2011.

включавшую в качестве гестагена дидрогестерон, риск РМЖ не повышался (рис. 10).

Актуальная тема, широко обсуждаемая во всем мире, – полиморфизм генов РМЖ. Речь идет о категории пациентов, у которых выявлена генетическая предрасположенность к развитию РМЖ. Очень интересное исследование было проведено в США. Были исследованы женщины, у которых с профилактической целью удалили яичники для снижения риска РМЖ. Мы знаем, что такая операция дей-

Рис. 9. Сравнительная оценка рисков РМЖ.

Факторы риска развития РМЖ		
Факторы риска	Сравнение рисков	Увеличение числа случаев РМЖ, %
Возраст [12]	45 vs 25 лет	+1000
Избыточная масса тела [22]	Ожирение vs нормальная масса тела	+150
Позднее наступление менструаций [23]	52 vs 42 года	+100
Раннее начало менструаций [23]	11 vs 14 лет	+30
Число родов [4, 5]	Нет vs несколько	+30
Возраст при первых родах [4, 5]	35 vs 20 лет	+40
Суммарная продолжительность кормления грудью [6]	Нет vs 5 лет	+30
Гормональная (заместительная) терапия [7, 8]	>5 лет vs отсутствию	+30
Потребление алкоголя [9]	>20 г в день vs нет	+30
Повышенный уровень липидов крови [10]	Высокий vs нормальный уровень	+30
Низкая физическая активность [11]	Низкая vs высокая	+20

Hulca BS, Moorman PG. Reprint of Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2008; 61: 203–13.

ствительно на 50% снижает риск РМЖ, но у этих женщин повышается риск инфарктов, инсультов, остеопороза, психиатрических симптомов. В исследование были включены практически 1300 женщин, часть из них получали ЗГТ, а часть – не получали. Наблюдение длилось в течение 3–5 лет, применялось пероральное, трансдермальное введение, сравнивалась монотерапия эстрогенами и эстроген-гестагенами. Оказалось, что после двусторонней аднексэктомии прием ЗГТ у женщин с полиморфизмом генов не повышает частоту РМЖ. В обеих группах частота РМЖ была одинаково-

Рис. 10. Standardized Incidence Ratios of Invasive Breast Cancer Among Women Using Estrogen-Progestogen Therapy in 1994–2005, Grouped According to the Progestogen and Duration of Use*.

Progestin Type and Duration	N	Observed	Expected	SIR	95%
6 mo or less than 3 y*					
Norethisterone acetate	22,368	639	424	1.04	0.94
Mefloquineprogestins	13,538	335	324	1.04	0.92
Hydroxyprogesterone	7,420	87	85	1.02	0.82
Other†	7,213	149	134	1.11	0.94
3 y or less than 5 y*					
Norethisterone acetate	12,311	396	189	1.34	1.17
Mefloquineprogestins	8,648	186	130	1.27	1.09
Hydroxyprogesterone	3,413	32	25	1.22	0.83
Other†	4,337	61	55	1.12	0.85
5 y or more*					
Norethisterone acetate	14,051	670	330	2.03	1.88
Mefloquineprogestins	10,259	454	277	1.64	1.49
Hydroxyprogesterone	1,014	8	7	1.13	0.49
Other†	3,804	139	77	1.87	1.76
Mixed‡	35,727	860	498	1.73	1.61
10 y or more*					
Norethisterone acetate	4,081	67	21	3.15	2.44
Mefloquineprogestins	2,043	10	8	1.30	1.07
Hydroxyprogesterone	61	—	0.33	0.00	0.00
Other†	289	6	2	2.79	1.02
Mixed‡	6,692	70	30	2.33	1.82

SIR, standardized incidence ratio; CI, confidence interval.
*Use in ages older than 30 years, observed and expected number of breast cancer cases up to the end of December 2005, and standardized incidence ratios with their 95% confidence intervals at the end of the follow-up.
†Lynon H, Pakkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstetrics & Gynecology* 2009, vol 113 No 1 p: 65-73

вой, чтошний раз подтверждает: большинство наших страхов в отношении РМЖ на фоне ЗГТ надуманны и связаны с отсутствием информации.

Существует еще такой распространенный миф, что женщины, получающие ЗГТ, должны чаще обращаться к маммологу, наблюдаться по поводу возможного рака. Современные рекомендации говорят, что нет оснований женщинам, принимающим ЗГТ, чаще делать маммографию и цервикальный мазок. Независимо от получения ЗГТ женщины должны регулярно наблюдаться у маммолога.

Заместительная гормональная терапия и тромбозы: нерешенные вопросы

Л.О. Ворслов, канд. мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФПКМР ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов



Тромбозы можно классифицировать на артериальные, сердечные и венозные. Артериальные тромбозы возникают в результате повреждения эндотелия и эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция присутствует при всех возраст-ассоциированных заболеваниях, сахарном диабете, курении, инсулинорезистентности. Венозные тромбозы могут быть вторичными (тромбофлебит на фоне воспаления) и идиопатическими (когда нет явной причины). Венозный тромбоз возникает в результате замедления кровотока и нарушения баланса свертывающей и противосвертывающей системы. Прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) также является фактором риска венозных тромбозов. В патогенезе тромбообразования основная роль принадлежит знаменитой триаде Вирхова:

- повреждение эндотелиальной системы;
- нарушение баланса свертывающей и противосвертывающей системы;
- замедление кровотока.

Еще в 1976 г. в ходе Фремингемского исследования было установлено, что «...число кардиоваскулярных событий у женщин в период постменопаузы по сравнению с пре-

менопаузой увеличивается в 2,6 раза. Повышение риска развития ССЗ, связанного с хирургической менопаузой, увеличивается в 2,7 раза по сравнению с периодом до менопаузы у женщин того же возраста ($p < 0,01$) и в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой. Выводы, которые были сделаны по результатам исследования: менопауза (в том числе хирургическая) увеличивает риск ССЗ. Этот дополнительный риск может быть предотвращен при помощи ЗГТ» (рис. 11).

Каким образом ЗГТ воздействует на эти звенья патогенеза? Установлено два механизма воздействия эстрогенов: геномный и негеномный. Негеномный механизм характеризуется быстрым (в течение секунд) действием при соприкосновении с мембраной эндотелиоцитов и активацией в них фермента NO-синтазы, в результате чего в просвет выбрасывается оксид азота – мощный вазодилатор (рис. 12). Эффект будет зависеть от выраженности атеросклероза: если атеросклеротическая бляшка долго развивается, значительно перекрывает просвет сосуда, то это вазодилатирующее влияние не имеет значения. Однако, если атеросклероз выражен не столь значительно, этот быстрый эффект эндотелийзависимой вазодилатации имеет значение.

Геномное воздействие осуществляется посредством связывания со специфическими ядерными эстрогеновыми рецепторами, это длительный механизм (около 12–24 ч). Геномное влияние больше выражено в гладкомышечных

Рис. 11. 1976 г. Фремингемское исследование.

«...Число кардиоваскулярных событий у женщин в период постменопаузы по сравнению с пременопаузой увеличивается в 2,6 раза.

Повышение риска развития ССЗ, связанного с хирургической менопаузой, увеличивается в 2,7 раза по сравнению с периодом до менопаузы у женщин того же возраста ($p < 0,01$) и в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой.

Выводы:

- Менопауза (в том числе хирургическая) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний.
- Этот дополнительный риск может быть предотвращен при помощи ЗГТ».

Рис. 12. Кардиальные эффекты эстрогенов.

Прямое кардиопротективное действие:

- ↑ Синтеза оксида азота (NO)
- ↑ Выработки простагличлина
- ↓ Уровня эндотелина
- Блокада кальциевых каналов



Harald Seeger, Alfred O. Mueck

клетках. Геномный эффект выходит на первый план при нарушении баланса свертывающей/противосвертывающей систем под действием стероидных гормонов. Стероидные гормоны путем простой диффузии проникают через клеточную мембрану в цитоплазму, связываются со своим рецептором, и дальше комплекс гормон–рецептор начинает свое движение к ядру клетки, где начинает активировать те или иные гены. В результате начинается синтез того или иного белка свертывающей системы. Эти белки вырабатываются главным образом в печени, поэтому очень важно действие эстрогенов на печень в плане продукции этих белковых компонентов. Эстрогены снижают уровень молекул адгезии, адгезия тромбоцитов уменьшается, репарация эндотелия улучшается.

Кроме того, эстрогены оказывают еще и опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему, связанное с воздействием на циркулирующие липиды крови (увеличение содержания ЛПВП, снижение общего холестерина, ЛПНП,

Рис. 13. Риск венозной тромбоземболии при различных способах введения ЗГТ и различных гестагенных компонентах.

Лечение	Наблюдавшийся риск* (95% доверительный интервал)
Отсутствие ЗГТ	1,0
Монотерапия эстрадиолом перорально	4,0 (1,6–10,1)
Эстрадиол трансдермально	0,8 (0,4–1,8)
Эстрадиол + прогестерон	0,9 (0,4–2,2)
Эстрадиол + дидрогестерон (Фемостон®)	0,9 (0,4–2,2)
Эстрадиол + производные норгестостерона	4,0 (1,7–9,4)

*Скорректировано по ожирению, венозной тромбоземболии и варикозной болезни в анамнезе.

Canonico M, Oger E, Flu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lavesque H et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. Circulation 2007; 115: 840–8.

гомоцистеина, инсулина, фибриногена, α -липопротеидов и т.д.)

Кроме того, эстрогены регулируют систему свертывания/противосвертывания. Они могут снижать уровень ингибитора тканевого плазминогена, но при этом в зависимости от потребности могут повышать уровень тканевого плазминогена. Нормальный гормональный фон обеспечивает динамическое равновесие в системе свертывания/противосвертывания.

Гестагены все разные, они могут действовать разнонаправленно в зависимости от их метаболической активности. Почему в плане тромбоза безопаснее всего метаболитически нейтральный дидрогестерон? Потому что дидрогестерон не оказывает действия на другие стероидные рецепторы и не мешает действию эндогенных эстрогенов. Опубликованное исследование влияния фармакологически различных гестагенов – исследование ESTER (EStrogen and ThromboEmbolism Risk).

Это проведенное во Франции исследование «случай–контроль» включало женщин в постменопаузе, средний возраст которых составил 62 года. Результаты анализа различных прогестагенных эффектов в 271 случае венозной тромбоземболии по сравнению с 610 контрольными случаями представлены в таблице (рис. 13).

То есть определенные прогестагены активируют фибринолитическую систему, в том числе через специфические противовоспалительные эффекты, как показано для дидрогестерона, что важно для снижения числа венозных тромбозов и тромбоземболических осложнений.

При применении комбинации эстроген/дидрогестерон мы можем рассчитывать на положительные эффекты эстрогенов при отсутствии отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему со стороны гестагенов.

Мы также вправе воспринимать ЗГТ как средство первичной профилактики ССЗ. В кардиологическом сообществе ЗГТ рассматривается даже и в качестве средства вторичной профилактики, когда уже есть атеросклероз, гипертония, эндотелиальная дисфункция. В этом случае вопрос о назначении ЗГТ должен решаться мультидисциплинарно при активном участии гинеколога и кардиолога.

Климакс – болезнь или не болезнь? Бывает ли здоровая менопауза?

С.Ю.Калинченко, д-р мед. наук, проф. зав. каф. эндокринологии ФПКМР ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов



К сожалению, в нашей стране мы практически не применяем ЗГТ: у нас распространен миф, что климакс у женщин или андрогенный дефицит у мужчин – это не болезнь, это естественное состояние, не требующее лечения. На самом деле сегодня мы стали доживать до главной болезни – возрастного дефицита половых гормонов, болезни, которую можно и нужно лечить у мужчин и у женщин, и возраст не является лимитирующим фактором. К сожалению, в России менее 1% женщин получают ЗГТ. У нас считается стыдным получать ЗГТ, тогда как на самом деле стыдно ее не получать, если ты в ней нуждаешься. Мы, врачи, сами не спешим принимать ЗГТ. В Швеции, например, около 87% гинекологов принимают ЗГТ, и, соответственно, в этой стране около половины женщин получают ЗГТ. В России, по результатам исследования, проведенного под руководством профессора В.П.Сметник, в Москве только 33% гинекологов получают ЗГТ, в Санкт-Петербурге эта цифра практически в 2 раза меньше – 17%, что свидетельствует о том, что ЗГТ самими врачами-гинекологами применяется крайне мало (рис. 14). Бытует мнение, что, если нет яркой клинической картины, нет клинических проявлений (приливов, например), значит, нет болезни. На самом деле когда есть боль и симптомы, это всегда уже второй этап. Когда появляется клиника, а она проявляется часто инсультом и инфарктом, переломом шейки бедра, это уже признаки нелеченой менопаузы.

Сегодня врач любой специальности должен владеть возрастной эндокринологией, поскольку сейчас люди стали перешагивать рубеж 45–50 лет – тот рубеж, когда все мужчины и женщины сталкиваются с возрастным снижением гормонов.

По данным статистики, 2013 г. стал годом преодоления «русского креста» 1991–2011 гг.: рождаемость превышает смертность, улучшены показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Также с этого года появилась новая тенденция: в 2013 г. практически не рождают женщины до 20–23 лет, пик рождаемости приходится на 38–39 лет. Более того, стали рожать первенцев женщины старше 45 лет. Поэтому возрастной эндокринологией сегодня должны владеть абсолютно все врачи.

Снижение секреции гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона) запускает каскад патологических изменений, что приводит в результате к развитию инсулинорезистентности – причины эндотелиозов, ожирения, снижению секреции гормонов щитовидной железы.

Сегодня начал возникать вопрос: естественно ли наступление климакса в 50–55 лет или к этому ведут какие-то социальные факторы – стрессы, дефицит витамина D и т.д.? Мы считаем, что начинать надо с профилактики – не надо ждать инсульта, инфаркта, тромбоза, чтобы начинать вовремя ЗГТ.

Любая терапия начинается с обследования и постановки диагноза. Что такое дефицит половых гормонов? Чтобы ответить на этот вопрос, достаточно вспомнить определение гипогонадизма. Согласно определению гипогонадизм – синдром, сопровождающийся недостаточностью функций половых желез и нарушением синтеза половых гормонов. Гипогонадизм, как правило, сопровождается недоразвитием наружных или внутренних половых органов, вторичных половых признаков, расстройством жирового и белкового обмена (ожирением или кахексией, изменениями костной системы, сердечно-сосудистыми нарушениями).

Сегодня начал возникать вопрос: естественно ли наступление климакса в 50–55 лет или к этому ведут какие-то социальные факторы – стрессы, дефицит витамина D и т.д.? Мы считаем, что начинать надо с профилактики – не надо ждать инсульта, инфаркта, тромбоза, чтобы начинать вовремя ЗГТ.

Рис. 14. Применение ЗГТ врачами-гинекологами.



сказано — сделано

И вот в течение 3 лет анкеты-опросники заполняли женщины-врачи от 45 до 65 лет, по большей части гинекологи, участницы научных конференций. К настоящему моменту таких анкет собрано уже около 3000, предварительные результаты статистической обработки получены по Москве и Санкт-Петербургу.

Выяснились неожиданные вещи. Например, в столице применяют ЗГТ только 33,3%, а в Санкт-Петербурге и того меньше — 17% врачей. Этого, безусловно, мало. Катастрофически мало. Особенно в сравнении со Швецией — даже 20-летней давности (там было 87%)!

Рис. 15. Продолжительность ЗГТ.

Таким образом, дефицит половых гормонов есть не что иное, как гипогонадизм – это патологическое состояние, являющееся показанием для назначения ЗГТ. Когда мы выбираем гестаген, очень важно, чтобы этот гестаген не лишил женщину важного полового гормона – тестостерона. Тестостерон больше не называют мужским гормоном, это один из основных гормонов у мужчин и у женщин. Возникает также вопрос о длительности терапии. Прогрессивные специалисты говорят сегодня о том, что ЗГТ необходимо проводить в течение всей жизни женщины в менопаузе, и не существует причин для ограничения длительности терапии. Официальная позиция Международного общества по менопаузе (рекомендации 2011 г.) в отношении этого вопроса звучит так: «Нет никаких причин для введения ограничений на продолжительность ЗГТ. Решение продолжать или не продолжать лечение должно быть принято на усмотрение хорошо информированной женщиной и ее врачом, в зависимости от конкретных целей и объективной оценки текущих выгод и рисков» (рис. 15). И мы с этой позицией согласны.

XXI в., как отметил в своем докладе профессор БЛюнфельд, должен стать веком профилактической медицины, и это будет возможным, если все мы перейдем от гормонофобии к разумной гормонотерапии.