

# Объективная оценка пользы гормональной терапии как средство минимизации рисков, ассоциированных с дефицитом половых гормонов

Н.А.Шеушукова, О.В.Большакова

ИПО ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова  
Минздрава России; ГБУЗ ГКБ №5, Москва

## Резюме

В обзорной статье отражены современные взгляды на проблему менопаузальной гормональной терапии с учетом обновленных рекомендаций Международного общества по менопаузе 2013 г. Сформулированы основные принципы назначения гормонотерапии в пери- и постменопаузе, ее преимущества и возможные риски. Сделан важный акцент на неодинаковых нежелательных последствиях от применения комбинированных гормональных препаратов в зависимости от их состава и прежде всего гестагенного компонента.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальная гормональная терапия, климактерий, гормональные препараты, дидрогестерон.

## Objective assessment of hormonal therapy value as the risk minimization method associated with the sex hormone deficit

NA.Shebukova, OV.Bolsbakova

## Summary

Modern views on the issue of menopausal hormone therapy based on updated recommendations of the International Menopause Society 2013 are reviewed in the following article as well as the basic principles of hormone therapy in peri- and postmenopausal women, its benefits and possible risks. An important emphasis is made on unequal undesirable consequences from the use of combined hormonal preparations, depending on their composition and, above all, progestin component.

**Key words:** menopause, menopausal hormone therapy, menopause, hormones, dydrogesterone.

## Сведения об авторах

Шеушукова Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: dr.Shebukova@mail.ru

Большакова Олеся Викторовна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №5. E-mail: Olesya.bolsbakova.1974@mail.ru

**К**лимактерий – период, в течение которого женщина утрачивает свои репродуктивные способности и вступает в период постменопаузы, когда прекращают функционировать яичники.

У большинства женщин за 2–8 лет до прекращения менструаций начинает превалировать ановуляция. Этот процесс коррелирует с увеличением количества фолликуло-стимулирующего гормона и снижением ингибина. Согласно данным Е.М.Вихляевой (2002 г.) климактерический период имеет длительное течение и практически у каждой второй женщины продолжается свыше 15 лет.

Основными климактерическими симптомами, связанными с ослаблением фолликулярной функции яичников и эстрогенной недостаточностью, являются: вазомоторная нестабильность, атрофические изменения, остеопороз и сердечно-сосудистая патология. Некоторые женщины в период менопаузы страдают от тяжелых и многообразных нарушений, тогда как у других не возникает никаких изменений, либо они остаются незамеченными [1, 2].

Приливы в качестве сосудистого симптома считаются главным признаком женского климакса и связаны с гипоталамическими процессами, стимулирующими секрецию гонадотропинвысвобождающего гормона и повышение уровня лютеинизирующего гормона.

Низкая выработка эстрогенов приводит к атрофии слизистой влагалища, сопровождающейся зудом, диспареунией и стенозом, что резко снижает удовлетворенность от половых контактов и может отрицательным образом влиять на психический статус женщины. Истончение слизистой уретры и мочевого пузыря способствует развитию уретрита и цистита с недержанием мочи и учащенным мочеиспусканием.

Гипоэстрогения, характерная для менопаузы, увеличивает степень потери костной ткани и является причиной остеопороза, сопровождающегося нарушением архитектоники костной ткани и повышающего ломкость и, соответственно, вероятность переломов даже при незначительных травмах.

И, наконец, у женщин в пери- и постменопаузе отмечается высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний: ишемическая болезнь сердца, гипертензия, заболевания сосудов мозга и периферических сосудов.

В зависимости от периода климактерия, жалоб и клинической картины, с которыми женщины обращаются за медицинской помощью, врач решает вопрос о назначении или назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

МГТ остается самой эффективной терапией вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии, что может улучшить как сексуальную функцию, так и качество жизни пациенток в целом.

МГТ эффективно предупреждает усиление костного метаболизма и потерю костной ткани, связанные с менопаузой, снижает частоту обусловленных остеопорозом переломов, включая переломы позвонков и шейки бедра даже у женщин без повышенного риска переломов. У пациенток моложе 60 лет в постменопаузе с повышенным риском переломов или в течение 10 лет после менопаузы МГТ может рассматриваться как терапия 1-й линии для профилактики и лечения переломов, обусловленных остеопорозом [1].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности у женщин в постменопаузе. Основными мерами профилактики остаются прекращение курения, снижение массы тела, нормализация артериального давления, регулярные аэробные физические занятия, а также контроль уровня сахара и липидов. МГТ обладает потенциальными механизмами снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний благодаря положительному действию на функцию сосудов, уровень холестерина и метаболизм глюкозы.

Положительное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему можно охарактеризовать следующим образом: благоприятное влияние на липидный и белковый профиль крови (снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышение липопротеинов высокой плотности), стимуляция факторов вазодилатации и торможения агрегации тромбоцитов, инотропное воздействие на сердце, улучшение периферического метаболизма глюкозы с последующим снижением уровня инсулина в крови и т.д. [1].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включая данные исследования «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women's Health Initiative, WHI), показал статистически значимое снижение риска ишемической болезни сердца, а также смертности женщин моложе 60 лет. В течение 10-летнего периода наблюдения за

более молодыми пациентками, получавшими терапию только эстрогенами в исследовании WHI, подтверждены ранее полученные данные о снижении риска ишемической болезни сердца и смертности в этой популяции женщин.

Сосудистые эффекты эстрогенов зависят от прогрессирования атеросклеротического повреждения сосудов. В целом прогестагены могут снижать или нивелировать положительные эффекты эстрогенов, например, за счет вазоконстрикторного воздействия на артерии. Выраженность любого возможного эффекта может зависеть от способности сосудов компенсировать его. Негативные эффекты прогестагенов в атеросклеротических сосудах, особенно при долгосрочном лечении, нельзя исключить, но можно снизить за счет применения таких прогестагенов, как дидрогестерон.

В существующих на сегодняшний день исследованиях, в которых изучались биохимические маркеры в качестве суррогатов прямых сосудистых функций, показано, что дидрогестерон оказывает преимущественно нейтральный эффект. Эти исследования дополняются исследованиями по изучению влияния гестагенов на метаболизм углеводов и липидов, в которых показано, что добавление дидрогестерона действительно усиливает благоприятные эффекты эстрогенов. Влияние дидрогестерона на гомеостаз остается преимущественно нейтральным [3].

Степень связи между раком молочной железы (РМЖ) и использованием МГТ у женщин в постменопаузе остается спорной. Возможное повышение риска РМЖ, связанное с МГТ, невелико (менее 0,1% в год, что соответствует частоте менее 1,0 на 1 тыс. женщин в течение одного года применения) и меньше, чем повышенный риск, обусловленный обычными факторами образа жизни, такими как низкая физическая активность, ожирение и потребление алкоголя [4].

Данные рандомизированного клинического исследования WHI не указывают на повышение риска в течение 5–7 лет с начала терапии у пациенток, впервые прибегнувших к МГТ. Результаты WHI также показали, что монотерапия эстрогенами в течение 7,1 года снижает риск РМЖ и общую смертность у женщин после гистерэктомии. Однако большинство женщин в исследовании WHI имели избыточную массу тела или страдали ожирением, что могло повлиять на исходный показатель риска РМЖ. Поэтому полученные данные не могут с высокой степенью достоверности быть экстраполированы на более молодых женщин с меньшими показателями массы тела.

Результаты крупного европейского наблюдательного исследования показали, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон, используемые в комбинации с пероральным или трансдермальным эстрадиолом, могут быть связаны с лучшим профилем риска в отношении РМЖ, чем синтетические прогестагены [5, 6]. Выполненное в Финляндии исследование также не выявило повышения риска при применении дидрогестерона в течение не менее 5 лет использования по сравнению с синтетическими прогестагенами, применение которых сопровождалось небольшим повышением риска.

Монотерапия эстрогенами вызывает дозозависимую стимуляцию эндометрия. Опасность рака эндометрия может быть уменьшена при дополнительном назначении прогестерона. В то время как эстроген стимулирует рост клеток эндо-

метрия, прогестины угнетают его. Это противоположно направленные действие реализуется благодаря снижению под влиянием прогестина числа клеточных рецепторов эстрогена и индуцированию ферментов клеток-мишеней, превращающих эстрадиол в эстрон-сульфат. В результате уменьшается число эстрогенных рецепторных комплексов в ядрах клеток эндометрия и снижается внутриклеточная активность эстрадиола. Кроме того, прогестины подавляют транскрипцию онкогенов, опосредованную эстрогеном [1].

Протективное действие прогестерона максимально проявляется только через определенное время. Поэтому очень важную роль играет продолжительность приема прогестина.

Обсуждая риски и пользу МГТ, часто упускаются из виду ее потенциально полезные эффекты на кожу. Среди прочих факторов старения кожи, таких как генетическая предрасположенность, воздействие ультрафиолетового излучения и катаболические влияния, наибольший интерес представляют гормональные влияния.

Гормональное старение кожи из-за дефицита эстрогенов в менопаузе включает атрофию, снижение содержания коллагена, воды и секреции сальных желез, потерю эластичности и проявления гиперандрогении. Кроме того, считается, что кумулятивный эффект дефицита эстрогенов на кожу вносит свой вклад в плохое заживление по-



"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



как на сосудистую, так и метаболическую системы. Он оказывает выраженное прогестагенное и антиэстрогенное воздействие на эндометрий, не обладает частичным эстрогенным эффектом (в отличие от норэтистерона), андрогенным (в отличие от норэтистерона, левоноргестрела и медроксипрогестерона ацетата) или частичным глюкокортикоидным эффектом (в отличие от медпроксипрогестерона ацетата) [10]. Исследование метаболизма липидов и углеводов, которые также могут влиять на функции сосудов, свидетельствует о том, что добавление дидрогестерона скорее усиливает, чем ослабляет положительные эффекты эстрогенов.

Многие нарушения, вызванные эстрогенной недостаточностью, можно предотвратить благодаря терапии эстрадиол/дидрогестерон. Сочетанную гормонотерапию следует проводить достаточно продолжительное время, о чем свидетельствуют убедительные данные о ее способности предупреждать остеопороз, кардиальную патологию, а также дольше подчеркивать красоту и сексуальную привлекательность. Явные преимущества правильно выбранной МГТ значительно превышают возможное неблагоприятное действие.

Согласно обновленным рекомендациям Международного общества по менопаузе по менопаузальной гормональной терапии и сохранению здоровья женщин среднего возраста (2013 г.) рассмотрение МГТ должно быть частью глобальной стратегии, включающей рекомендации в отношении образа жизни, диеты, физических занятий, прекращения курения и потребления безопасных уровней алкоголя для поддержания здоровья женщин в пери- и в постменопаузе (Т.Ж. de Villiers, А.Ринес, N.Ранау и соавт., 2013).

МГТ должна быть индивидуализирована и подобрана с учетом имеющихся симптомов. Риски и преимущества МГТ отличаются у женщин во время переходного периода и женщин более старшего возраста.

Женщины, у которых спонтанная или ятрогенная менопауза наступает в возрасте до 45 лет и особенно до 40 лет, имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболева-

ний и остеопороза, а также более высокий риск развития аффективных расстройств и деменции. МГТ может уменьшить симптомы и сохранить плотность костной ткани, и назначать ее рекомендуется по крайней мере до наступления среднего возраста менопаузы.

Решение о продолжении или прекращении терапии должно приниматься совместно – хорошо проинформированной пациенткой и ее врачом с учетом определенных целей и объективной оценки пользы и рисков на текущий момент. Женщины могут применять МГТ до тех пор, пока получают пользу от лечения, понимая при этом риски используемого режима терапии с учетом личных обстоятельств.

#### Литература

1. Вууну RLA *Clinical Guide for the Care of Older Women*, 2001.
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология*. М., 2006.
3. Seeger H, Mueck AO. *Effects of dydrogesterone on the vascular system. Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (Suppl. 1): 2–8.
4. Collins JA, Blake JM. *Breast cancer risk with postmenopausal hormone treatment* 2005; 111: 545–60.
5. Prentice RL, Clebowski RT. *Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. Am J Epidemiol* 2008; 167: 1207–16.
6. Fournier A, Berrino F. *Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat* 2008; 362: 419–27.
7. Kanda N, Watanabe S. *17β-Estradiol stimulates the growth of human keratinocytes by inducing cyclin D2 expression. J Invest Dermatol* 2004; 123: 319–28.
8. Sumino H, Ichikawa S, Abe M. *Effects of aging, menopause, and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in women. J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 945–9.
9. Raine-Fenning NJ, Brincat MP. *Skin aging and menopause: implication for treatment. Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 371–8.
10. Kwok S, Charlton-Merens V, Pemberton P et al. *Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. Maturitas* 2006; 53: 439–46.
11. Brincat MP, Muscut Baron, Galea R. *Climacteric* 2005; 8: 110–23.

28–31 октября  
2014

Всероссийская конференция  
с международным участием по гинекологической  
эндокринологии и менопаузе

**Гормонально-ассоциированные  
заболевания репродуктивной системы:  
от новых научных концепций  
к тактике ведения**

#### Организаторы:



• ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России



• Российское общество акушеров-гинекологов

• Российское общество по гинекологической эндокринологии и менопаузе

• Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

