

# Возможности и перспективы anti-age-терапии: мнение специалистов

В апреле 2018 г. в Самаре прошла ежегодная научно-практическая конференция «Дни МГТ в России – 2018». Хирурги, эндокринологи, гинекологи, геронтологи и другие российские и международные специалисты обсуждали новейшие тенденции в области назначения менопаузальной гормонотерапии, многообразие возможностей anti-age терапии, а также рассматривали принципы подхода к индивидуальному ведению пациенток.

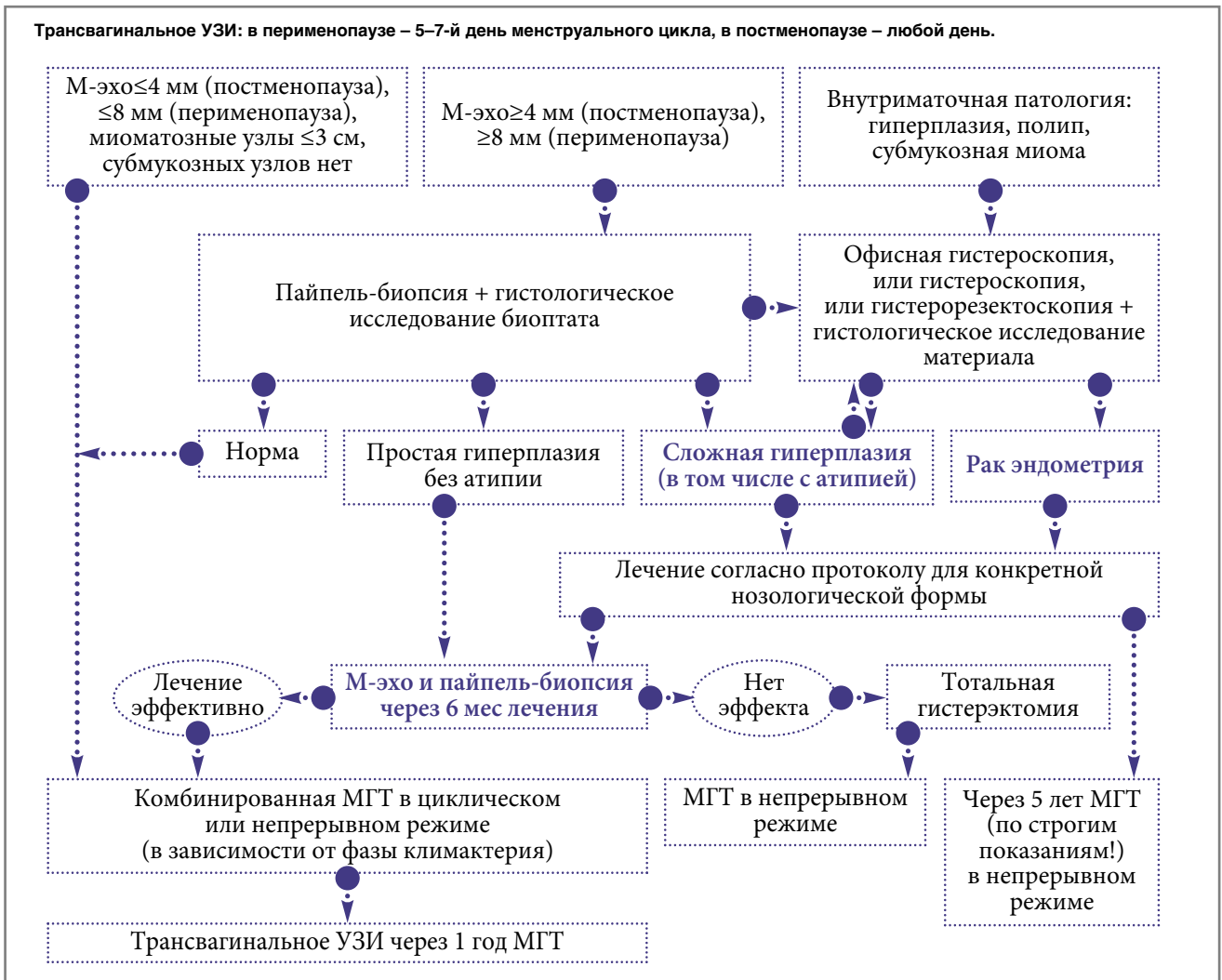
## Conference paper

### Anti-age therapy opportunities and perspectives: expert opinion

## Раннее назначение менопаузальной гормональной терапии и профилактика рака репродуктивных органов

Наталья Михайловна Подзолкова, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

В Российской Федерации за последнее время наблюдается тенденция к увеличению числа женщин, достигших пенсионного возраста. Согласно прогнозам демографов, средняя продолжительность жизни в 2050 г. будет составлять 85 лет; численность пожилых людей приблизится к 2 млрд, большинство будут составлять женщины переходного менопаузального периода и в большей степени – постменопаузы. Для улучшения качества жизни таких пациенток необходим персонализированный подход как к терапии, так и к профилактике менопаузальных и климактерических состояний. Женщины в периоде менопаузального перехода – идеальные канди-



Оценка безопасности комбинации эстрадиол 1 мг и 2 мг/дидрогестерон 10 мг в отношении эндометрия				
Авторы	Тип исследования	Возраст, лет	n	Результаты
Ferenczy и соавт.	Двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое	45–65	579	Кровотечений не было – 68% 1–2 дня мажущие – 14% Простая гиперплазия – 0,27%
Bergeron и соавт.	1 год, двойное слепое рандомизированное	40–75	1086	Хороший результат – 98%
Burch и соавт.	6 мес, двойное слепое рандомизированное	40–60	271	Эффективная защита эндометрия
Van de Weijer и соавт.	1 год, двойное слепое рандомизированное	43–64	151	Высокая степень безопасности: 98,3 и 98,5%
Ferenczy и соавт.	1 год, открытое многоцентровое проспективное	40–65	188	Очень высокая безопасность: 97,2%
Burch и соавт.	6 мес, двойное слепое рандомизированное	40–60	371	Доза 5 мг дидрогестерона – защита у 94%, 10 мг – у 97%
Van de Mooren и соавт.	2 года, открытое проспективное	49–59	27	Гиперплазии эндометрия не выявлено

даты для начала проведения превентивных мер. В сроки, близкие к менопаузе, у врача имеется уникальная возможность проанализировать целесообразность назначения препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и разработать профилактические стратегии (диета, физическая активность и т.д.) ведения таких пациенток.

Что касается некоторых женщин в возрасте 65 лет и старше, они также могут нуждаться в системной гормональной терапии для лечения вазомоторных симптомов, поэтому продолжение приема МГТ в этом возрасте вполне обосновано. Это подтверждает и Американская коллегия акушеров-гинекологов, которая выступает против рутинного прекращения МГТ у женщин старше 65 лет. Терапия должна быть индивидуальной и основываться на оценке риска и пользы у каждой женщины вне зависимости от возраста.

Согласно последним рекомендациям, жестких ограничений по продолжительности приема МГТ нет (своевременным считается назначение терапии в возрасте 50–59 лет при нормальном течении периода менопаузального перехода и своевременном вступлении в постменопаузу), в связи с этим вопросы безопасности терапии приобретают ключевое значение. Перед и на фоне приема МГТ для оценки состояния мио- и эндометрия рекомендуется проведение комплексного обследования. Оно включает трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), в зависимости от результатов которого меняется тактика ведения пациентки (см. рисунок). При отсутствии патологических симптомов на фоне МГТ нет необходимости в периодическом проведении УЗИ и/или биопсии.

Согласно результатам многочисленных исследований, комбинация 1 мг и 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон® 1, Фемостон® 2), 1 мг эстрадиола и 5 мг дидрогестерона (Фемостон® конти) и даже ультранизкодозированные препараты (0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона – Фемостон® мини) показали достойный уровень эффективности и безопасности в отношении состояния эндометрия (см. таблицу). Что касается монотерапии, прием препаратов эстрогена связан с повышением риска гиперплазии и рака эндометрия, которое зависит от продолжительности лечения и дозы. Для защиты эндометрия в целях профилактики важно правильно подобрать подходящие дозы и продолжительность приема прогестагенов. Более высокие дозы прогестерона могут потребоваться для защиты эндометрия в том случае, если применяются более высокие дозы эстрадиола, а также у женщин с высоким индексом массы тела.

До назначения МГТ следует также оценить индивидуальный риск развития рака молочной железы (РМЖ). Данный показатель, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения. Повышение риска развития РМЖ связано главным образом с добавлением к эстрогенной терапии синтетического прогестагена (непрерывный комбинированный режим конъюгированный конский эстроген + медроксипрогестерона ацетат) и зависит от длительности приема препарата. Согласно исследованиям, риск может быть снижен при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона. Кроме того, риск развития РМЖ, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском (например, с низкой плотностью молочных желез), а также с помощью коррекции образа жизни пациенток (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности). У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез следует проводить ежегодную маммографию.

Что касается выявления причинно-следственной связи между приемом МГТ и повышением риска развития рака яичника, результаты в целом неоднозначны и дискуссии на эту тему продолжаются. При приеме МГТ долгосрочные исследования показывают отсутствие повышения рисков (и даже некоторое снижение показателей) возникновения злокачественных заболеваний экстрагенитальной локализации.

Подводя итог своему выступлению, профессор Н.М.Подзолкова отметила, что МГТ не следует рекомендовать при отсутствии четкого показания для ее применения (т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов). Женщины, у которых естественная или ятрогенная менопауза наступила в возрасте до 45 лет и, в особенности, до 40 лет, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и могут иметь повышенный риск аффективных расстройств и деменции. МГТ может способствовать уменьшению неврологических симптомов и сохранению плотности костной ткани и может быть рекомендована по крайней мере до среднего возраста наступления менопаузы. С целью объективного осмотра, уточнения медицинского и семейного анамнеза, проведения соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, обсуждения образа жизни и подходов к профилактике и коррекции хронических заболеваний женщин, принимающих МГТ, необходимо консультировать как минимум 1 раз в год.

## Молочная железа и половые гормоны: физиология и онкология

Антонина Александровна Сметник,

канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России

Известно, что молочная железа является органом-мишенью для различных гормональных факторов. Гормонозависимой регуляции подчиняются и опухолевые процессы – это должны учитывать специалисты, назначающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ) своим пациенткам.

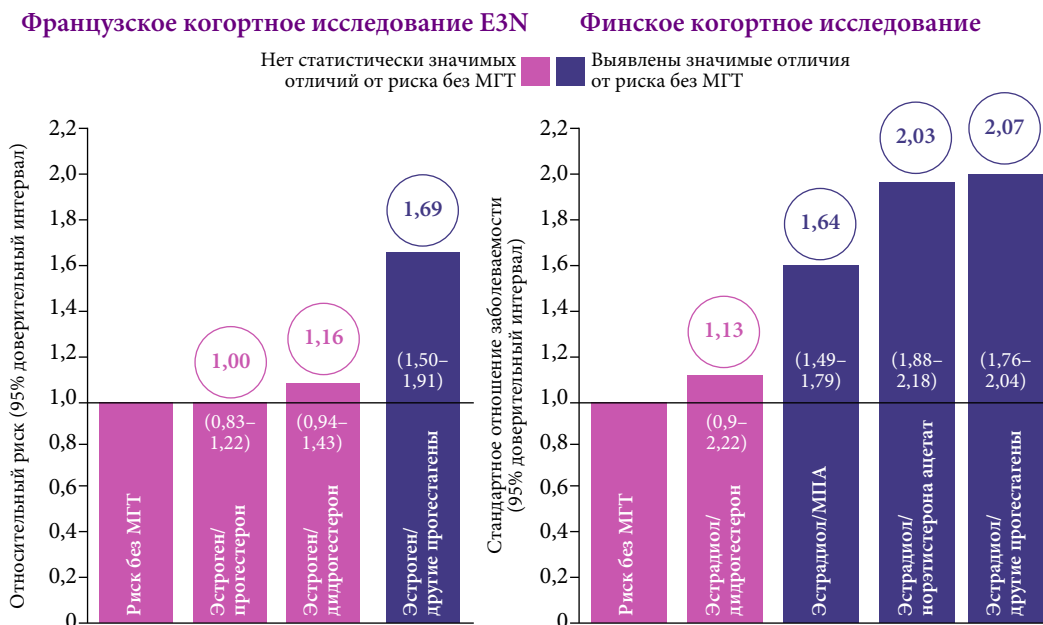
Влияние препаратов МГТ на риск развития рака молочной железы (РМЖ) остается дискутируемым вопросом. В нашумевшем американском исследовании «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women’s Health Initiative – WHI) было показано, что у женщин, принимавших комбинацию конъюгированных эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), был повышен риск развития РМЖ, однако в группе женщин после гистерэктомии, проходивших монотерапию эстрогенами, риск РМЖ снижался на 23%, а смертность от РМЖ – на 63%. Риск развития РМЖ на фоне применения конъюгированных эстрогенов/МПА составил 1,26, однако этот показатель оказался меньше, чем, к примеру, относительный риск, связанный с употреблением алкоголя (1,3), курением (1,3), метаболическим синдромом (1,6) или возрастом старше 65 лет (5,8).

В 2016 г. Международное общество по менопаузе (International Menopause Society – IMS) опубликовало разрабо-

танные на основе доказательных данных рекомендации по сохранению здоровья женщин среднего возраста и использованию МГТ. В новом документе прописано, что риск развития РМЖ, связанный с проведением МГТ, невелик и снижается после ее прекращения. Повышение риска РМЖ связано главным образом с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенному компоненту – именно поэтому применение дидрогестерона или прогестерона в составе МГТ предпочтительнее.

До назначения препаратов МГТ врачу необходимо оценить риск развития РМЖ, обсудить с пациенткой превентивные меры, направленные на коррекцию образа жизни пациентки, и подобрать препараты, отвечающие стандартам безопасности (см. рисунок). Также стратегия постепенного снижения дозировок гормонов в зависимости от возраста пациенток позволяет минимизировать риски. Ультранизкая доза препарата Фемостон® мини, содержащего 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг гестагена, обладающего высокой селективностью, – дидрогестерона, позволяет избежать гиперпластических процессов эндометрия, сохранить положительное влияние эстрадиола и снизить наиболее важные риски, связанные с прогестероновым компонентом в составе МГТ.

Выбор прогестагена и риск РМЖ.



**Риск применения разных прогестагенов оценивается по-разному: применение дидрогестерона или прогестерона может быть предпочтительнее**

Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–11.  
Lyytinen H et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65–73.

## Персонализация менопаузальной гормональной терапии

Томи С.Миккола,  
профессор и руководитель отделения урогинекологии в Университете Хельсинки (Финляндия)

В своем выступлении профессор Томи С.Миккола представил новые результаты крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), целью которого стала оценка долгосрочных рисков применения и пользы от комбинированной эстроген-прогестагенной терапии или монотерапии эстрогенами в свете профилактики хронических заболеваний. В исследовании принимали участие пациентки, находящиеся в высокой группе риска по развитию сердечно-сосудистых катастроф (еще до начала терапии у части пациенток отмечали повышенный индекс массы тела – ИМТ, артериальную гипертензию, возраст старше 60 лет, наличие вредных привычек – курение). Интерпретируя полученные результаты, исследователи пришли к выводу, что назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) здоровым женщинам с недавно наступившей менопаузой (моложе 60 лет) приносит пользу, в то время как позднее назначение препаратов этой группы сводит эффект на нет. У женщин с недавно наступившей менопаузой при наличии жалоб гормональную терапию прерывать не следует.

Известно, что риск возникновения остеопороза и переломов быстро повышается после наступления менопаузы. Терапия моноэстрогенами или эстроген-прогестинными препаратами обеспечивает эффективную профилактику остеопороза: так, препараты МГТ позволяют снизить частоту переломов бедра на 33%. Согласно официальному заявлению специалистов из Североамериканского сообщества по менопаузе (North American Menopause Society – NAMS) в 2017 г. у женщин с недавно наступившей менопаузой, сопровождающейся клиническими симптомами, МГТ является наиболее рациональной остеоактивной терапией.

Что касается повышения риска развития рака молочной железы, то при приеме МГТ показатели действительно имеют тенденцию к повышению, однако причинами этого могут стать также ожирение, низкая физическая активность и другие не связанные с приемом терапии факторы. Одним из результатов исследования стал тот факт, что

медроксипрогестерона ацетат (МПА), входивший в состав назначаемого участницам исследования препарата МГТ, уступает остальным прогестагенам, эти же данные подтвердило и крупное французское когортное исследование E3N (French E3N cohort study). В нем было показано, что комбинация эстрадиола и прогестинов, схожих с натуральным прогестероном (прогестерон, дидрогестерон), показывает значительно меньшее увеличение рисков развития рака молочной железы по сравнению с другими комбинированными препаратами МГТ.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что гормональная терапия снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании WHI эти данные не подтверждены, однако проводя реанализ полученных результатов, исследователи обратили внимание на зависимость эффекта, оказываемого МГТ на сердечно-сосудистую систему, от времени начала терапии – риск развития заболеваний был повышен в популяции женщин, терапия которым первично назначалась после 60 лет. Для прогестинов, похожих на прогестерон, характерно более выраженное эстрогенопосредованное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему по сравнению с прогестинами, имеющими более выраженные андрогенные свойства. Т.С.Миккола поделился опытом финских специалистов: количество смертей от ишемической болезни сердца у женщин, получающих МГТ, сравнимо с ожидаемым количеством смертей от ишемической болезни сердца в популяции, подобранной по возрасту и годам терапии, что подтверждается стандартизованным коэффициентом смертности. При оценке риска смерти от любых причин у женщин, использующих МГТ, показано статистически значимое преимущество дидрогестерона перед другими прогестинами (см. таблицу).

Касаясь темы венозной тромбоэмболии (ВТЭ) как возможного осложнения МГТ, докладчик привел результаты некоторых европейских исследований. Они подтвердили преимущество натуральных прогестагенов (в частности, дидрогестерона): риск ВТЭ при использовании прогестагенов с андрогенными свойствами может быть выше, чем при использовании прогестерона. Пациенткам с высоким

Риск смерти от любых причин и применение прогестинов						
	Возраст на момент начала гормональной терапии					
	<60 лет			≥60 лет		
	Зарегистрированное количество смертей	Ожидаемое количество смертей	Стандартизованный коэффициент смертности (95% ДИ)	Зарегистрированное количество смертей	Ожидаемое количество смертей	Стандартизованный коэффициент смертности (95% ДИ)
Только эстрадиол	5002	6594	0,76 (0,74–0,78)	3049	3993	0,76 (0,74–0,79)
НЭТА	6116	9122	0,67 (0,65–0,69)	1956	2549	0,77 (0,73–0,80)
МПА	4882	6712	0,73 (0,71–0,75)	672	1001	0,67 (0,62–0,72)
<b>Дидрогестерон</b>	<b>1565</b>	<b>2743</b>	<b>0,57 (0,54–0,60)</b>	<b>116</b>	<b>182</b>	<b>0,64 (0,53–0,76)</b>
Другие прогестины	2245	3466	0,65 (0,62–0,68)	159	276	0,58 (0,49–0,67)
Тиболон	839	1178	0,71 (0,66–0,76)	143	125	1,14 (0,96–1,35)
Другие прогестины (левоноргестрел, прогестерон, мегестрола ацетат, линэстренол, дроспиренон, тримегестон). Экспозиция ≤5 лет.						
Примечание. ДИ – доверительный интервал, НЭТА – норэтистерона ацетат.						

риском ВТЭ предпочтительно назначение трансдермальных эстрогенов и нейтральных прогестагенов – рекомендуемыми прогестагенами являются дидрогестерон или микронизированный прогестерон (при ИМТ > 30 предпочтителен трансдермальный путь введения).

Таким образом, новые данные исследований свидетельствуют о благоприятном соотношении пользы и риска при приеме средств МГТ у здоровых женщин с недавно наступившей менопаузой. Для обеспечения максимального положительного влияния гормональной терапии важно непрерывное лечение без необоснованной отмены терапии, особенно в первые 5 лет. Мы можем постепенно снижать дозу по мере «взросления» пациентки и вести ее на минимально эффективной дозировке так долго, как это ей необходимо. Это обязательно должен учитывать акушер-гинеколог при ведении пациенток в постменопаузе.

#### **Клинический случай**

Пациентка Л., 46 лет.

Жалобы. Последние 2 мес отмечает ежедневные приливы, плохой сон, дневную и ночную потливость. В настоящее время симптомы менопаузы стали настолько тяжелыми, что ухудшают качество жизни (мешают работать и пр.).

Из анамнеза. Беременность – 1, роды – 1. Последняя менструация – 4 мес назад, ранее пациентка отмечала нерегулярные менструальные циклы в течение года.

Данные исследований. ИМТ 28 кг/м<sup>2</sup>. Троекратное последовательное измерение уровня фолликулостимулирующего гормона показало его стабильно высокую концентрацию (40–58 МЕ/л) в течение 3 последних месяцев.

Возможные варианты терапии – пероральные контрацептивы или МГТ.

Обсуждение. Учитывая выраженные вазомоторные симптомы, снижающие качество жизни, и постоянно высокий уровень фолликулостимулирующего гормона, на основании которого можно сделать вывод об отсутствии потребности в контрацепции, выбор сделан в пользу МГТ с применением натурального эстрадиола и высокоселективного гестагена, которая имеет оптимальный профиль безопасности.

Назначенная терапия: Фемостон® 1/10 – комбинация 1 мг эстрадиола и 10 мг натурального прогестагена дидрогестерона в циклическом режиме.

Результат. Через 3 мес отмечено значительное улучшение симптоматики, однако иногда пациентка предъявляла жалобы на ночную потливость. Это стало причиной смены терапии на Фемостон® 2/10 в циклическом режиме. Через 2 нед симптомы купированы полностью.

## **Место гестагенов в гинекологии: фокус на нарушения менструального цикла**

Тоби де Вильярс,

проф. Стелленбосского университета (ЮАР), Департамент гинекологии

Как мы знаем, события менструального цикла контролируются гормонами, секретируемыми гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью: гипоталамус секретирует гонадотропин-рилизинг-гормон, гипофиз – фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) в пульсирующем режиме. Яичники выделяют эстрогены (в фолликулярную фазу) и прогестерон (в лютеиновую фазу); рис. 1. Подчиняясь механизму обратной связи, гипоталамус находится под контролем уровней яичниковых гормонов, эстрогенов и прогестерона. На секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона оказывают влияние внешние факторы, например стресс, уровни лептина и нейротрансмиттеры. В течение I фазы цикла повышающийся уровень эстрадиола приводит к пролиферации эндометрия, во II фазу наблюдается рост уровня прогестерона, к эффектам которого относят секреторную трансформацию, стабилизацию эндометрия, гемостаз. В ановуляторных циклах прогестагенное действие отсутствует, что может привести к непредсказуемому кровотечению.

Опрос 812 респонденток с обильными или очень обильными менструациями показал, что нередко гиперменорея сопровождается болью внизу живота и в молочных железах, раздражительностью и дискомфортом. Кроме того, это состояние непосредственно отражается на социальной активности пациенток. Как специалист может на это повлиять? В арсенале врача есть препараты прогестерона – гестагены, и пациентке нужно подобрать необходимое средство с учетом всех факторов, в том числе и особенностей действия конкретного вещества.

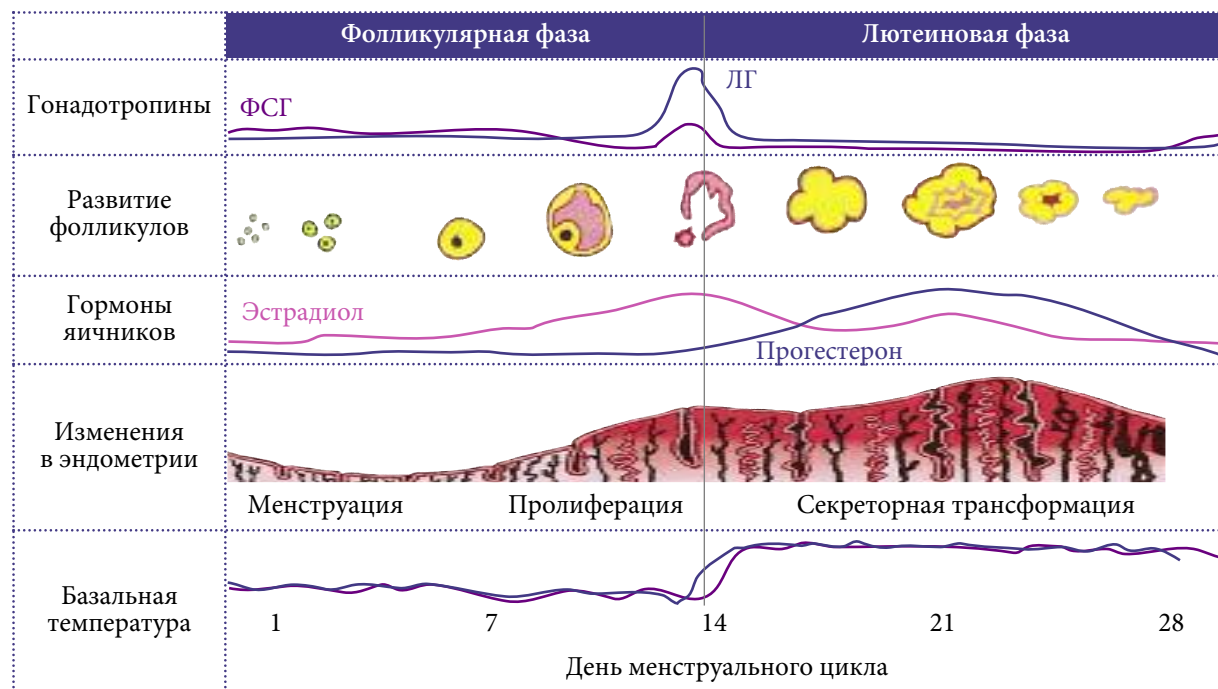
Так, гестаген дидрогестерон – ретропрогестерон, стереоизомер прогестерона с дополнительной двойной связью между атомами 6 и 7 углерода – селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность по-

бочных эффектов, обусловленных действием на другие рецепторы (например, дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон и многие синтетические гестагены). Дидрогестерон и микронизированный прогестерон синтезируются из натурального сырья. Особенностью действия дидрогестерона являются сильный прогестагенный эффект, отсутствие эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного действия, подавления овуляции и менее выраженный по сравнению с прогестероном антиандрогенный потенциал.

Говоря о дисменорее – спастической тазовой боли в течение 1–3 дней, начинающейся непосредственно до или с первым днем менструации, – профессор Т. де Вильярс подчеркнул, что заболевание часто встречается у молодых женщин и крайне негативно отражается на качестве их жизни. Для терапии дисменореи используют анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты тормозят продукцию простагландинов), пероральные контрацептивы, которые могут облегчить дисменорею, но применяются только в случае, если пациентке нужна контрацепция и достигнут пик минеральной плотности костей, и гестагены (снижают уровень простагландинов и стимулируют продукцию оксида азота, что приводит к расслаблению матки). Результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования тяжелой первичной дисменореи показали, что значительно уменьшить выраженность тазовой и головной боли позволил дидрогестерон, который также хорошо зарекомендовал себя в нормализации продолжительности менструального цикла, меняющейся при аномальных маточных кровотечениях (АМК).

При АМК у женщины отмечается изменение длительности менструальных выделений или степени кровопотери

Рис. 1. Гормональная регуляция: яичниковый цикл.



Menstruation. (<http://theholisticcare.com/treatment-therapeutics/434-menstruation.html>)

(более 80 мл за цикл) либо характер вагинального кровотечения отличается от такового в общей популяции женщин соответствующего возраста. АМК не ограничивается чрезмерно обильными менструальными кровотечениями и включает также кровотечения, аномальные по времени. Этиология функциональных АМК (обильных маточных кровотечений) до конца не выяснена, при этом состоянии предполагается гормональный дисбаланс, в частности отсутствие циклической продукции прогестерона в желтом теле. При ановуляторном АМК уровень прогестерона снижен, что приводит к дисбалансу концентрации прогестагенов и эстрогенов и, соответственно, к неконтролируемой пролиферации эндометрия.

Недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция и повторные эпизоды обильных менструальных кровотечений могут приводить не только к повышенной утомляемости, тазовой боли и спазмам, но и к более серьезным последствиям: железодефицитной анемии, самопроизвольному прерыванию беременности, гиперплазии и раку эндометрия. Одной из групп препаратов, используемых для терапии АМК, являются гестагены, которые прекращают индуцированный эстрогенами рост эндометрия, стабилизируют его сосудистую сеть и блоки-

Рис. 2. Регуляция цикла дидрогестероном.

N.Podzolkova и соавт., 2016

- Проспективное неинтервенционное несравнительное многоцентровое наблюдательное исследование у женщин с нарушениями менструального цикла по причине недостаточности прогестерона
- Дидрогестерон (10 мг однократно или 2 раза в день) с 11 по 25-й дни менструального цикла



Дидрогестерон способствовал регуляции менструального цикла и снижал боль и тревожность как в течение терапии, так и в течение 6-месячного периода наблюдения

Podzolkova N et al. Gynecol Endocrinol 2016; 32 (3): 246–9.

руют неограниченный рост сосудов, оказывают локальный гемостатический и антифибринолитический эффект, а также тормозят активность матриксной металлопротеиназы. Полусинтетические гестагены – прогестерон и дидрогестерон – являются идеальными препаратами первого выбора для терапии АМК, поскольку оказывают прогестагенное действие с минимальными побочными эффектами. Результаты исследований подтверждают, что гестаген дидрогестерон успешно нормализует продолжительность и интенсивность менструального цикла, способствует его регуляции и снижает интенсивность боли, тревожности и вероятность возникновения рецидивов заболевания как в течение терапии, так и в период последующего 6-месячного наблюдения, и улучшает связанное со здоровьем каче-

ство жизни женщин, страдающих от обильных менструаций (рис. 2).

Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе, в период менопаузального перехода наряду с биоидентичным прогестероном предпочтение стоит отдать дидрогестерону – при пероральном приеме именно он имеет большую доступность при высоком профиле безопасности и переносимости, благодаря чему подходит для длительного применения. При появлении климактерических симптомов к дидрогестерону может быть добавлен трансдермальный или пероральный эстроген, в том числе в качестве фиксированных пероральных комбинаций в составе препаратов для менопаузальной гормональной терапии (например, линейки препаратов Фемостон®).

## Управление сердечно-сосудистыми рисками в менопаузе. Взгляд сосудистого хирурга

Максим Робертович Кузнецов,

д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России

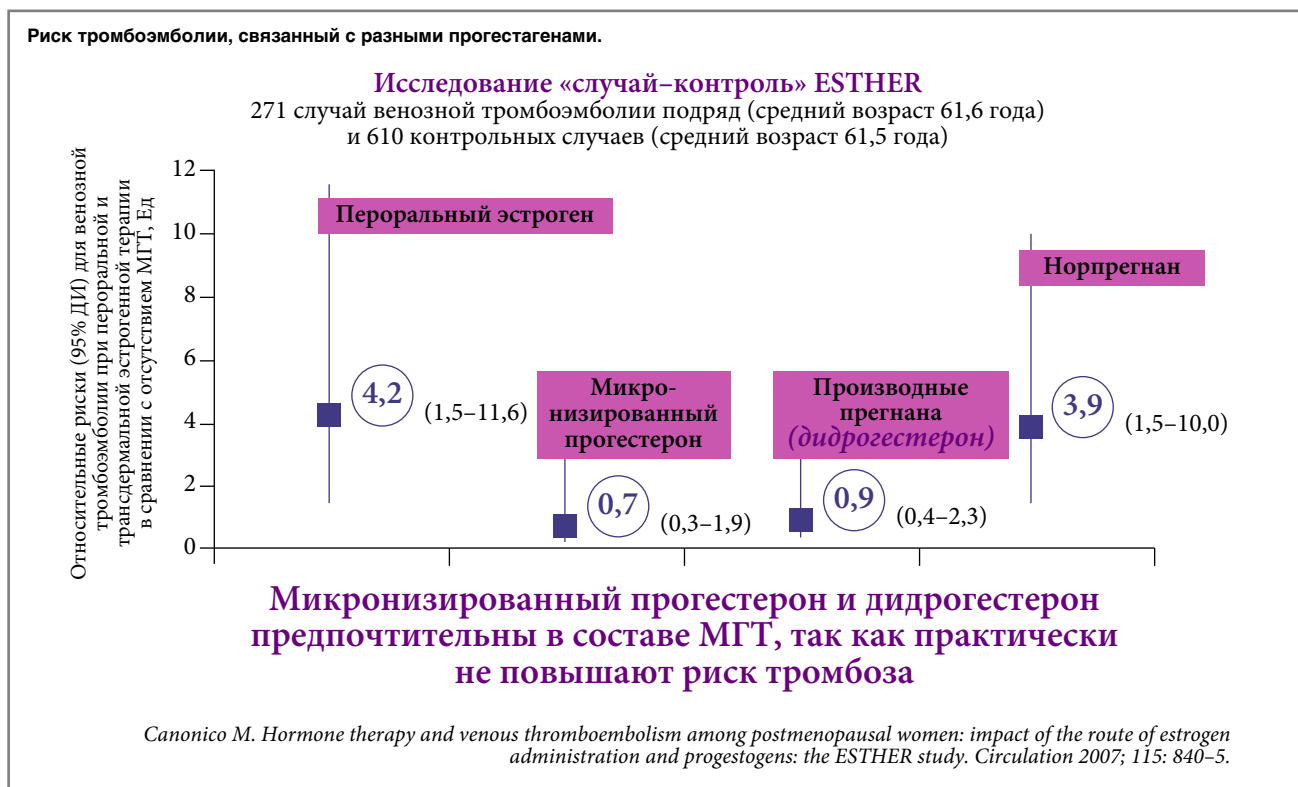
**Х**роническая венозная недостаточность – это патологическое состояние, характеризующееся застоем или извращением кровотока в венозной системе нижних конечностей. К этому состоянию относят варикозную болезнь, посттромбофлебитическую болезнь, артериовенозные свищи, гипо- и аплазию глубоких вен. К причинам возникновения варикозной болезни относят врожденную слабость соединительной ткани, беременность, ожирение, статические нагрузки, возрастные изменения эластичности стенок вен и изменения гормонального фона.

Патогенез тромбообразования представлен триадой Вирхова: повреждением сосудистой стенки, замедлением тока крови (например, в связи с гиподинамическим образом жизни), сдвигом гемостаза в сторону тромбоза. Традиционные препараты менопаузальной гормональной тера-

пии (МГТ) могут способствовать, с одной стороны, снижению уровня эндогенных антикоагулянтов (протеина С и антитромбина), повышению синтеза тромбина, с другой – усилению фибринолитического потенциала, который проявляется снижением концентрации фибриногена и более низкой активностью ингибитора активатора плазминогена-1. Риск появления венозных тромбоэмболических осложнений повышен в течение 1-го года терапии и зависит от дозы активных веществ в назначаемых препаратах.

Выбирая гестаген, входящий в состав препаратов МГТ, стоит отдавать предпочтение дидрогестерону и микронизированному прогестерону (см. рисунок), поскольку они практически не повышают риск возникновения тромбоза.

Профессор М.Р.Кузнецов представил результаты исследования, проведенного с целью оценки влияния стандарт-



ного и низкодозированного режимов МГТ на синтез тромбина и фибринолиз у женщин в постменопаузе. Терапия проводилась в течение 12 мес, 180 пациенток были рандомизированы на 3 группы: 1-я – женщины, принимавшие препараты стандартной МГТ – 17 $\beta$ -эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг; 2-я – женщины, принимавшие препараты ультранизкодозированной МГТ – 17 $\beta$ -эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг; 3-я – группа контроля. Согласно результатам работы ультранизкодозированные препараты для МГТ (в частности, 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, содержащиеся в препарате Фемостон® мини) показали положительное воздействие на систему гемостаза за счет активации фибринолиза и отсутствие влияния на синтез тромбина. Исследователи сделали вывод, что ультранизкодозированная МГТ безопасна для женщин с повышенным риском венозного тромбоза.

Протективное действие на эндометрий оказывают все входящие в состав препаратов МГТ прогестагены, однако они обладают разной рецепторсвязывающей активностью. Сравнивая дидрогестерон и дроспиренон, М.Р.Кузнецов обратил внимание коллег на то, что антиминералокортикоидный эффект последнего может привести к сгущению крови и, как следствие, вносит вклад в триаду Вирхова, что значительно увеличивает риск возникновения венозных тромбозов. Дидрогестерон в этом плане обладает более достойным профилем безопасности. Дроспиренон неселективно воздействует на рецепторы – кроме прогестероновых, связывается с андрогенными и минералокортикоидными, а также является одним из самых тромбогенных гестагенов в гормональной терапии, поскольку усиливает агрегацию тромбоцитов. В то же время дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы, реализуя к ним высокую аффинность, и не способствует увеличению риска артериальных и венозных тромбозов, а при минимальных дозах эстрогенов (в составе препарата Фемостон® мини) даже снижает этот показатель.

Выбор эстрогенного компонента МГТ тоже становится важным аспектом подхода к терапии. Известно, что эстрогены обладают протективным действием на сосудистый эндотелий: уменьшают пролиферацию гладкомышечных

клеток сосудов, улучшают процессы ремоделирования и пр. Добавление дидрогестерона позволяет усилить положительные эффекты эстрогенов на сосудистую стенку – в частности, улучшить потокопосредованную вазодилатацию. Современные данные свидетельствуют о том, что МГТ эффективна в отношении профилактики коронарных событий. Положительный эффект может зависеть от возраста начала терапии, типа и дозы гормональных компонентов, в особенности прогестагена. Данные исследований (участницы – 1006 женщин в возрасте 45–58 лет, которые через 7 мес после наступления менопаузы получали препарат на основе эстрадиола и норэтистерона ацетата в циклическом режиме по сравнению с пациентками, не получавшими терапии; исследование проводилось в течение 10 лет, наблюдение продолжалось 6 лет после окончания работы) подтверждают, что на фоне приема МГТ отсутствует увеличение риска инсульта, венозных тромбоэмболических осложнений или злокачественных новообразований (в том числе рака молочной железы). При этом время начала терапии имеет принципиальное значение: при назначении в возрасте до 60 лет показатели относительного риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф минимальны.

МГТ положительно влияет на липидный профиль крови: снижает уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, снижает концентрацию липопротеина А, уменьшает концентрацию атерогенных липопротеинов очень низкой плотности, увеличивает липопротеины высокой плотности и постпрандиальный клиренс липидов, снижает окисление липопротеинов низкой плотности. Анализ типа «случай–контроль» по данным общей врачебной практики Великобритании показал: применение комбинации 17 $\beta$ -эстрадиола и дидрогестерона в течение нескольких месяцев или нескольких лет не связано с повышением сердечно-сосудистого риска по сравнению с отсутствием МГТ или другими формами МГТ. Таким образом, правильно подобранное сочетание активных веществ в составе МГТ позволяет управлять сердечно-сосудистыми рисками в менопаузе, нивелируя воздействие назначаемых препаратов на гемостаз.

## Когнитивные функции в постменопаузе. Возможности гормональной терапии

Елена Анатольевна Сандакова,  
д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России

**А**трофические процессы, характеризующиеся увеличением объема желудочков мозга, у женщин начинаются уже после 50 лет, в момент угасания функции яичников, и прогрессируют быстрее, чем у мужчин. Гормональный фон является одним из множества факторов, влияющих на когнитивные функции. Забывчивость, проблемы с концентрацией внимания и другие когнитивные симптомы часто встречаются в зрелом возрасте. В период менопаузального перехода многие женщины сталкиваются с временными когнитивными нарушениями, выраженность которых варьирует у каждой женщины.

В разных отделах лимбической системы мозга, являющихся анатомической основой вегетативных и эмоциональных реакций, обнаружены эстрогеновые рецепторы ( $\alpha$  и/или  $\beta$ ). Эстрогены оказывают мощное воздействие на центральную нервную систему не только благодаря способности связываться со специфическими внутриядерными рецепторами, но и из-за разных мембранных негеном-

ных эффектов: активации фосфолипазы С и NO-синтазы, уменьшения оксидативного стресса в нейронах, изменения концентрации и доступности серотонина и норадреналина. Циркулирующие в крови стероиды влияют на функции лимбической системы, ответственной за эмоции, кратковременную и долговременную память, поведение.

Эстрогены оказывают выраженный противовоспалительный эффект, обладают антиоксидантным действием, повышают продукцию глиальными клетками ростовых факторов, участвующих в регенерации нервной ткани, увеличивают транспорт глюкозы в головной мозг и усиливают ее метаболизм, улучшают мозговой кровоток (повышают образование фермента NO-синтазы в эндотелии сосудов), оказывают защитное воздействие на синтез и обмен нейротрансмиттеров, участвующих в реализации когнитивных процессов. Прием эстрогенов вызывает улучшение познавательных функций и повышает настроение, улучшает устную память. Не менее важна и роль прогесте-





рона, рецепторы к которому имеются как в коре головного мозга, так и в подкорковых структурах. Нейроны и клетки глии коры головного мозга, а также клетки Пуркинье мозжечка синтезируют нейростероиды прогестагены, которые модулируют возбудимость головного мозга и влияют на многие нейронные функции. Хорошо изучено влияние прогестерона на пролиферацию шванновских клеток и миелинизацию, память, познание, нервную возбудимость, функции глиальных клеток, воспаление, нейрогенез и пролиферацию нервных клеток-предшественников. Прогестерон и его метаболиты непосредственно участвуют в эмоциональной и когнитивной переработке информации, снижают степень проявления депрессии и тревожности, возникающих на фоне функционального центрального дефицита серотонина, норадреналина и дофамина. Эти данные подтверждают многочисленные клинические исследования.

В свете этих эффектов интересно влияние на когнитивные функции препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Высказано предположение о протективной роли МГТ в отношении болезни Альцгеймера (БА) и позитивном влиянии при множественном склерозе. По данным анализа опубликованных данных, у женщин в постменопаузе, принимающих МГТ, улучшение когнитивных функций сопровождается общим улучшением самочувствия. В наиболее крупном исследовании Cache County Study изучено влияние МГТ на частоту БА в течение 3 лет среди женщин старшего возраста. Выявлено, что у женщин, принимавших МГТ, риск БА был ниже в сравнении с женщинами, не получавшими гормональную терапию, причем снижение риска было более выраженным у пациенток, начавших принимать МГТ в более молодом возрасте и/или в начале перименопаузы (соблюдена «временная гипотеза» начала МГТ); см. рисунок.

Результаты других работ показывают, что женщины, получающие МГТ, показывают лучшие результаты в решении задач, связанных с отсроченной опознающей способностью (узнавание и опознавание ранее показанных предметов). Однако не следует рекомендовать МГТ с целью первичной профилактики деменции и снижения познава-

тельной функции после 65 лет, поскольку в данной популяции женщин эта терапия может увеличить риск подобных нарушений.

В рекомендациях Международного общества по менопаузе (2016 г.) очень показательно озвучено влияние возраста на риск развития БА и деменции у женщин, получающих гормональную терапию с целью коррекции менопаузальных симптомов. Противоречивые данные относительно риска развития деменции, полученные в наблюдательных исследованиях по применению МГТ в среднем возрасте и в клинических исследованиях Woman's Health Initiative, могут отражать нераспознанные искажающие факторы в наблюдательных исследованиях, ошибочное обобщение результатов, полученных у пожилых женщин в постменопаузе, на более молодых женщин в постменопаузе, либо оба эти фактора. В 3 наблюдательных исследованиях изучались возможные различия, связанные со временем начала МГТ. В одном из них выявлено снижение риска БА при применении МГТ у более молодых, но не у пожилых женщин в постменопаузе. В другом описано уменьшение риска при применении МГТ в среднем возрасте, но не в пожилом возрасте, в противоположность этому показано повышение риска деменции при применении МГТ в пожилом возрасте, но не в среднем возрасте. В третьем сообщалось о снижении риска БА в случае начала МГТ в течение 5 лет после менопаузы и отсутствии влияния на риск в случае начала МГТ более чем через 5 лет после менопаузы. Эти данные наблюдательных исследований подтверждают гипотезу критического периода или выбора времени для МГТ в отношении риска БА.

Таким образом, выбирая препарат МГТ, важно использовать максимально низкие дозы эстрогенов, своевременно переходить с циклического на непрерывный режим терапии, отдавать предпочтение 17β-эстрадиолу (по сравнению с конъюгированными эстрогенами) и производным прогестерона, в том числе дидрогестерону (гестагены с антиандрогенными свойствами нежелательны). Благодаря разнообразию дозировок линейка препаратов Фемостон® помогает подобрать концентрацию указанных компонентов индивидуально для каждой женщины.

## Гипо- и гиперандрогения у женщин в климактерии

Яна Зайдиевна Зайдиева,

д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», рук. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ученый секретарь диссертационного совета при ГБУЗ МО МОНИАГ

Физиология менопаузального перехода характеризуется укорочением менструальных циклов или появлением ановуляторных и пролонгированных циклов, укорочением фолликулиновой фазы цикла, уменьшением числа или отсутствием фолликулов в одном из яичников, повышением уровня фолликулостимулирующего гормона и снижением антимюллера гормона и ингибина В, флюктуацией уровня эстрадиола, значения которого остаются в пределах широкого диапазона, колебанием уровня прогестерона в зависимости от наличия или отсутствия овуляции и постепенным снижением уровня тестостерона (см. рисунок). Концентрация андрогенов начинает снижаться в 20–30 лет и прогрессирует к 50 годам: так, уровень тестостерона в плазме крови у 20-летних и 40-летних женщин отличается в 2 раза.

Содержание глобулинсвязывающих половых стероидов снижается до наступления менопаузы и значительно повышается в постменопаузальный период. Низкий уровень глобулинсвязывающих половых гормонов у женщин в постменопаузе ассоциирован с более неблагоприятным липидным профилем (более высокие уровни триглицеридов и низкие – липопротеинов высокой плотности), висцеральным ожирением, является независимым маркером инсулинорезистентности, прогнозирует высокий риск сахарного диабета типа 2 в будущем.

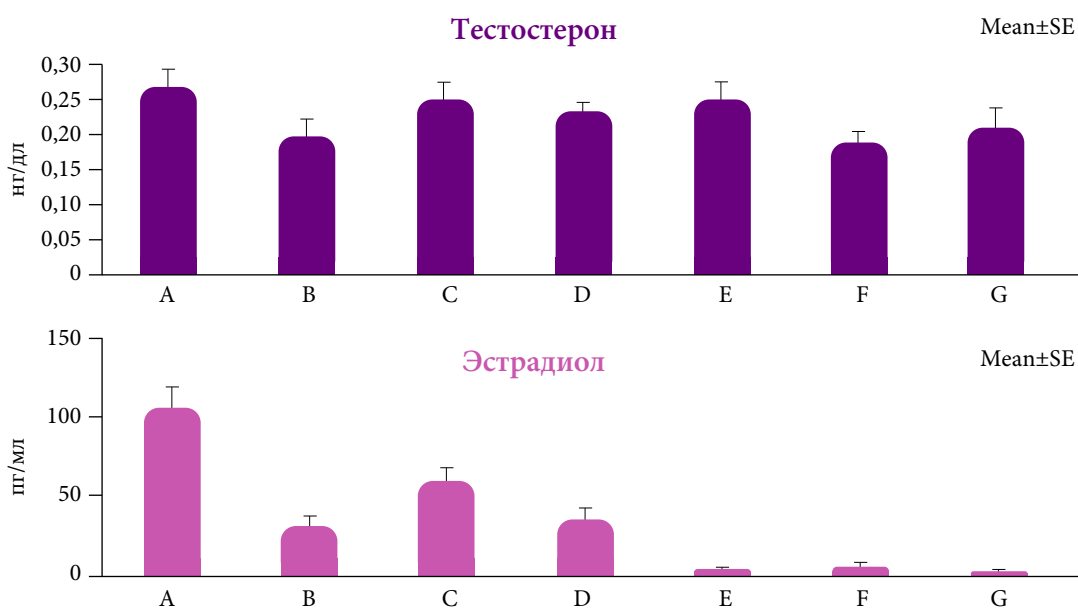
Дефицит эстрогенов приводит к вазомоторным нарушениям, расстройствам настроения, когнитивным нарушениям (деменции), появлению симптомов генитоуринарного синдрома, остеопорозу, атеросклерозу; дефицит андрогенов – к снижению либидо, висцеральному ожирению,

потере мышечной массы, снижению аппетита, когнитивным нарушениям.

Согласно постулатам Пристонской международной конференции (США, 2001) синдром дефицита андрогенов (гипоандрогения) у женщин должен быть определен как тип клинических симптомов и признаков при наличии сниженного свободного тестостерона и нормального уровня эстрадиола. Низкий уровень общего и биодоступного тестостерона ассоциирован с увеличением случаев ишемической болезни сердца. Эндогенный тестостерон у женщин в постменопаузе положительно связан с потокопосредованной дилатацией плечевой артерии и оказывает потенциальный протективный эффект на эндотелиальную функцию. Уровень свободного тестостерона обратно коррелирует с толщиной комплекса интима–медиа сонной артерии; общий и свободный тестостерон обратно связаны с атеросклерозом внутренней сонной артерии – чем выше уровень, тем меньше риск развития атеросклероза.

Касаясь принципов терапии гипоандрогении, профессор Я.З.Зайдиева отметила, что на сегодняшний день не существует доказательств в поддержку эффективности назначения тестостерона или дегидроэпиандростерона женщинам с низким уровнем андрогенов, за исключением женщин в постменопаузе с подтвержденным диагнозом гипоактивного сексуального расстройства, которое проявляется отсутствием интереса к сексу, что вызывает глубокое беспокойство. В настоящее время препараты тестостерона с физиологическими для использования у женщин дозами недоступны в Российской Федерации, и данных о безопасности длительной терапии тестостероном

Изменение уровня общего тестостерона и эстрадиола в период менопаузального перехода.



Группы: А – ранний репродуктивный период, В – поздний репродуктивный период, С – ранний менопаузальный период, D – поздний менопаузальный период, E – постменопауза 1 год, F – постменопауза 5 лет, G – постменопауза более 5 лет.

недостаточно. Существенно улучшает качество жизни пациентки с менопаузальным синдромом без каких-либо фатальных осложнений грамотно назначенная менопаузальная гормональная терапия (при отсутствии противопоказаний), в составе которой важно подобрать гестагенный компонент.

Все прогестагены оказывают протективное действие на эндометрий. Однако препараты прогестагенов обладают разной активностью по отношению к андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным или минералокортикоидным рецепторам, что связано с нежелательными эффектами: глюкокортикоидная активность (например, у прогестерона, медроксипрогестерона ацетата) приводит к нарушению углеводной активности, повышению массы тела, артериальной гипертензии; антиандрогенная активность (к примеру, у дроспиренона) усиливает и без того имеющийся андрогенный дефицит, что может привести к поте-

ре мышечной массы, снижению либидо и пр.; эстрогенная активность (норэтистерон) может способствовать возникновению гиперпластических эстрогензависимых процессов (рак молочной железы, эндометрия). В этом ключе стоит рассмотреть дидрогестерон – стереоизомер прогестерона.

По сравнению с прогестероном антиандрогенный потенциал дидрогестерона выражен меньше; эстрогенные, андрогенные и глюкокортикоидные эффекты практически отсутствуют. Кроме того, дидрогестеронсодержащие ультранизкодозированные препараты для менопаузальной гормональной терапии (в частности, комбинация 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, реализованная в составе препарата Фемостон® мини) показали высокую безопасность даже в отношении наиболее существенных осложнений гормональной терапии, в частности риска развития венозных тромбозов.

## Место гестагенов в гинекологии: фокус на эндометриоз

Тоби де Вильярс,  
проф. Стелленбосского университета (ЮАР), Департамент гинекологии

Эндометриоз – присутствие подобной эндометрию ткани за пределами матки, приводящее к хронической воспалительной реакции. Точная распространенность эндометриоза неизвестна: по разным оценкам, среди женщин репродуктивного возраста она составляет 2–10%, а среди женщин с бесплодием – до 50%. Специалисту стоит заподозрить эндометриоз при дисменорее, нециклической боли в тазу, диспареунии, повышенной утомляемости, негинекологических циклических симптомах у женщин репродуктивного возраста (дисхезии, дизурии, гематурии и кровотечений из прямой кишки, боли в плечах), уплотнении и/или узелках при осмотре таза, образованиях в области придатков (например, эндометриома яичника). До сих пор лапароскопия с гистологическим подтверждением оставалась «золотым стандартом» диагностики эндометриоза: согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, врачу следует провести хирургическую манипуляцию, подтвердить предпо-

лагаемый диагноз с помощью гистологии, на основании данных биопсии и гистологии исключить злокачественную опухоль у женщин, прооперированных по поводу эндометриомы яичников и/или глубокого инфильтративного заболевания.

Новая стратегия терапии заболевания такова: решать вопрос о целесообразности оперативного вмешательства нужно лишь при отсутствии положительного эффекта от консервативной терапии на протяжении 6 мес. Для лечения эндометриозассоциированной тазовой боли используют разные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты, прогестины, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона и пр. Согласно клиническим рекомендациям по эндометриозу Европейского общества репродукции человека и эмбриологии и Минздрава России (2016 г.), препаратами первой линии лечения эндометриоза являются гестагены (уровень рекомендаций А). Целью длительной терапии могут стать беременность, мено-

Дидрогестерон и диеногест – пероральные гестагены, доступные в России для лечения эндометриоза		
Потребность пациента и врача	Что дает дидрогестерон	Что дает диеногест
Препарат первой линии для лечения эндометриоза <sup>1</sup>	Да <sup>1</sup>	Да <sup>1</sup>
Режимы терапии	5–25-й день/непрерывный <sup>2</sup>	Только непрерывный <sup>3</sup>
Уменьшение боли	Да <sup>4</sup>	Да <sup>5,6</sup>
Лечение аномальных маточных кровотечений и контроль цикла	Да <sup>4</sup> Отличный контроль цикла (режим 5–25-й день)	Лекарственная аменорея, у 1/3 больных – прорывные кровотечения (31,5%) <sup>7</sup>
Восстановление репродуктивного потенциала	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не подавляет овуляцию в терапевтических дозах<sup>2</sup></li> <li>• Показаны для подготовки к беременности – у данных пациенток недостаточность лютеиновой фазы<sup>2</sup></li> <li>• Можно не отменять при развитии беременности (по показаниям)<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подавляет овуляцию<sup>3</sup></li> <li>• Необходимо отменить при наступлении беременности<sup>3</sup></li> <li>• Желательно приостановить прием за 3 мес до планируемого зачатия (для восстановления овуляции и эндометрия) – за это время могут вернуться симптомы эндометриоза</li> </ul>
Влияние на уровень эстрогенов	Нет – лабораторно <sup>2</sup> Нет – клинически <sup>2</sup>	Нет – лабораторно <sup>4,5</sup> Да (клиническая гипоестрогения): <ul style="list-style-type: none"> <li>• уменьшение минеральной плотности кости – при приеме 6 мес и более<sup>5</sup></li> <li>• акне – у 5% пациенток при приеме 6 мес и более<sup>5</sup></li> </ul>

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP259. <sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон® от 26.07.2017. <sup>3</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Визанна от 24.08.2017. <sup>4</sup>Makhmudova GM, Nazhmutdinova DK, Gafarova DKh, Lukmanova IuD. Efficacy of dufaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. Akush Ginekol (Sofia) 2003; 42 (4): 42–6. <sup>5</sup>Jong-Wook Seo, Dong-Yun Lee, Byung-Koo Yoon, Doo Seok Choi. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 212: 9–12. <sup>6</sup>Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health 2015; 7: 393–401. <sup>7</sup>Kim Soo Ah, Kim Suk Jin, Um Mi Jung et al. Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. Gynecol Endocrinol 2016; Suppl. 1 (32): 108.

пауза или стойкая ремиссия (более 6 мес без симптомов эндометриоза). Консервативное лечение назначается при наличии симптомов заболевания или в качестве эмпирической терапии, адъювантная – для предоперационной подготовки и профилактики рецидивов после хирургического лечения.

Для терапии эндометриоза в России регистрационное удостоверение получили два пероральных гестагена – дидрогестерон и диеногест, показавшие свою эффективность за счет селективного воздействия на пролиферацию клеток, инициацию апоптоза и молекулярных механизмов развития эндометриоза (см. таблицу). Выбор препарата всегда остается за специалистом, и при подборе терапии необходимо учитывать и репродуктивные планы пациентки, и состояние ее здоровья. Так, дидрогестерон (препарат Дюфастон) можно использовать как при прегравидарной подготовке, так и после наступления беременности для поддержки недостаточности лютеиновой фазы. Препарат

обеспечивает хороший контроль цикла, доступен для использования в разных режимах (с 5 по 25-й день цикла или непрерывный), не вызывает клиническую гипоэстрогению и потери минеральной плотности костной ткани.

Результаты клинических исследований показывают улучшение лапароскопических (исчезновение или уменьшение эндометриoidных очагов), пальпаторных данных и субъективных симптомов (газовой боли, дисменореи, диспареунии и пр.) после применения дидрогестерона.

Что касается реализации репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом, в терапевтических дозах дидрогестерон (Дюфастон) не подавляет овуляцию яичников и значительно увеличивает частоту наступления беременности после лечения пациенток с бесплодием при эндометриозе – до 50%. Препарат показан для прегравидарной подготовки при недостаточности лютеиновой фазы и может быть продолжен при наступлении беременности для снижения риска ее самопроизвольного прерывания.

## Менопауза и эндометриоз

Виталий Михайлович Кулешов,

д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», зав. гинекологическим отд-нием Центра планирования семьи г. Новосибирска, засл. врач РФ

Эндометриоз является хроническим заболеванием, наиболее частыми симптомами которого являются боль в области малого таза, дисменорея, диспареуния, кровотечения и бесплодие. Он поражает 6–10% (около 176 млн) женщин репродуктивного возраста во всем мире. Важнейшей проблемой являются несвоевременная диагностика и позднее начало терапии заболевания: иногда проходит 8–10 лет до того, как болезнь проявит себя.

Неприятным последствием лечения эндометриоза у женщин может стать менопауза, индуцированная медикаментозно или наступившая вследствие хирургического вмешательства (тотальной гистерэктомии, двусторонней оофорэктомии и др.). По данным некоторых исследований отмечено, что при сохранении яичниковой ткани после хирургического вмешательства по поводу эндометриоза риск рецидива заболевания, его симптомов и повторных операций выше в несколько раз. И, несмотря на концепцию органосохраняющих манипуляций и стартовой максимално длительной медикаментозной терапии эндометриоза, в случае необходимости оперативного лечения хирургические усилия должны быть направлены на полное устранение эндометриoidных поражений с целью минимизации риска рецидива.

«Золотым стандартом» лечения симптомов менопаузы традиционно считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая имеет решающее значение для облегчения вазомоторных проявлений и улучшения качества жизни пациенток. Некоторые исследователи полагают, что МГТ может реактивировать остаточный эндометриоз или способствовать образованию новых очагов у женщин

в климактерическом периоде с эндометриозом в анамнезе. Однако современные работы показывают, что рецидивирование заболевания возможно и без использования МГТ, поскольку высокая частота рецидивов (62%) была зарегистрирована на поздних стадиях эндометриоза при сохраненных яичниках. Некоторым пациенткам с эндометриозом (около 12%) даже в раннем возрасте необходимо проводить хирургическое лечение, что может привести к снижению овариального резерва, тяжелым симптомам менопаузы и повышенному риску остеопороза. Необходимо ли в таком случае назначать МГТ?

Менопаузальные симптомы влияют на жизнь многих женщин: гипоэстрогенный фон значительно ухудшает качество жизни и может вызывать такие симптомы, как нарушение сна, резкую смену настроения. Снижение системного уровня эстрогенов является фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой и костной системы. Использование МГТ снижает риск возникновения таких состояний, улучшает качество жизни женщин с менопаузальными симптомами и направлено на предотвращение вазомоторных реакций, атрофии уrogenитального тракта, снижения либидо, остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний в ранней менопаузе. Односторонняя или двусторонняя оофорэктомия, проведенная до наступления естественной менопаузы, связана с повышенным риском развития деменции и когнитивных нарушений; эти риски могут быть уменьшены при назначении МГТ до достижения среднего возраста естественной менопаузы.

Назначая МГТ женщинам в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе, многие специалисты задумываются,

Исследования	Дизайн исследования	Монотерапия эстрогенами	Комбинированная МГТ	ОР (95% ДИ)	Качество доказательства
Rattana chaiyapont и соавт., 2003 (n=90) ГЭ + БСОЭ	Обсервационное исследование	4/50 (8,0%) Премарин 0,625 мг/сут	0/40 (0,0%) Комбинированная МГТ (n=24) Циклическая МГТ (n=16)	ОР 7,24 (0,40 к 130,54)	Очень низкое
Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ГЭ – гиперплазия эндометрия, БСОЭ – билатеральная сальпингоофорэктомия.					

будет ли экзогенный эстроген активировать рост эндометриодных очагов, возможен ли рецидив эндометриоза, будет ли эстроген способствовать злокачественной трансформации оставшейся эндометриодной ткани? Ответить на эти вопросы постарались L.Gemmell и соавт., проведя систематический обзор публикаций, касающихся назначения разных видов МГТ женщинам с эндометриозом в анамнезе. Было показано, что риск развития рецидива эндометриоза на фоне приема МГТ несколько выше по сравнению с отсутствием терапии менопаузальных симптомов. Но в то же время те риски, которые обнаружили специалисты, были выявлены у женщин, использовавших монотерапию эстрогенами, а не комбинированную эстроген-гестагенную МГТ (см. таблицу).

Согласно полученным данным, раннее назначение МГТ после хирургического лечения эндометриоза привело к меньшим рискам рецидивирования заболевания по сравнению с более поздним назначением препаратов.

Текущие рекомендации подтверждают дефицит данных, касающихся назначения МГТ женщинам с эндометриозом в анамнезе, но, несмотря на некоторые риски, подчеркивают преимущества МГТ для пациенток с тяжелой симптоматикой менопаузального синдрома. Советуя МГТ молодым женщинам с менопаузой, наступившей в результате хирургического лечения эндометриоза, клиницисты должны соотносить преимущества от назначения МГТ с целью коррекции вазомоторных расстройств и профилактики остеопороза, а также благотворного влияния на сердечно-сосудистые риски с потенциальными рисками рецидива или малигнизации эндометриодных гетеротопий. У женщин с ранней естественной или хирургической менопау-

зой выгоды от приема МГТ могут превосходить риски: показано, что МГТ повышает минеральную плотность и прочность кортикальной костной ткани, снижает риск ишемической болезни сердца.

Согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе (International Menopause Society, North American Menopause Society, Российского общества акушеров-гинекологов), предпочтительными гестагенами в МГТ являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая, поэтому именно дидрогестерон оптимален в составе пероральной МГТ. Женщинам с выраженными менопаузальными симптомами и эндометриозом в анамнезе может быть назначен Фемостон® конти с последующим переводом на Фемостон® мини, что обеспечивает плавное снижение дозы эстрадиола с 1 до 0,5 мг и согласуется с современными рекомендациями о необходимости титрования дозы препарата для МГТ до минимально эффективной.

Кроме того, следует помнить, что при масталгии, нагрубании молочных желез на фоне применения эстроген-гестагенной терапии, не купируемых через 3 мес после начала лечения, а также при сексуальных нарушениях (в том числе не проходящих на фоне эстроген-гестагенной терапии) альтернативным методом лечения может выступать тиболон 2,5 мг в непрерывном режиме.

В любом случае врачу необходимо соотносить преимущества и риски приема МГТ с учетом индивидуальных факторов риска и выбрать подходящие методы лечения, направленные на купирование конкретных симптомов менопаузы.