

<https://doi.org/10.17116/rosakush20181805149>

Преимущества раннего/своевременного старта менопаузальной гормональной терапии с позиции теории эуэстрогенемии

Д.м.н. С.В. ЮРЕНЕВА*, асп. А.В. ДУБРОВИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» (дир. — акад. РАН, проф. Г.Т. Сухих) Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время все больше внимания уделяется вопросам женского здоровья как глобальному приоритету здравоохранения. Заболевания, связанные с естественным старением, у женщин проявляются в среднем через 10 лет после наступления менопаузы. Интерес к сердечно-сосудистым заболеваниям в постменопаузе в значительной степени сосредоточен на влиянии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на риски развития и исходы коронарных нарушений и инсульта. Установлено, что «приливы жара» ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно последним научным данным, эстрогены играют важную роль в поддержании функциональных и морфологических параметров сосудистой стенки. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что МГТ обеспечивает определенный уровень кардиопротекции при ее назначении в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе. Предложена новая концепция эуэстрогенемии: оптимальная концентрация эстрогенов, при которой обеспечивается/поддерживается нормальное функционирование эстрогеновых рецепторов (так называемая функциональная плотность) в нерепродуктивных органах-мишенях. Длительная гипоэстрогенемия приводит к первичному дефекту функционирования эстрогеновых рецепторов с дальнейшим уменьшением их количества (снижение функциональной плотности). Концепция эуэстрогенемии заставляет критически оценить оптимальное время начала гормональной терапии, при котором возможно получить протективное влияние на сосудистую стенку и центральную нервную систему. Для женщин, приближающихся к менопаузе и наиболее остро испытывающих связанные с этим периодом симптомы, преимущества применения МГТ перевешивают риски.

Ключевые слова: эуэстрогенемия, эстрогены, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистые заболевания.

Benefits of early/timely start of menopausal hormone therapy in the context of a theory of eu-estrogenemia

S.V. YURENEVA*, MD; A.V. DUBROVINA, Postgraduate Student

Acad. V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Increasing attention is now paid to women's health issues as a global health priority. Natural aging-associated diseases in women appear on average 10 years after the onset of menopause. Interest in postmenopausal cardiovascular diseases is largely focused on the impact of menopausal hormone therapy (MHT) on the risks and outcomes of coronary disorders and stroke. Hot flashes have been established to be associated with a high risk for cardiovascular diseases. According to the latest scientific data, estrogens play an important role in maintaining the functional and morphological parameters of the vascular wall. The obtained results of investigations suggest that MHT provides a certain level of cardioprotection in its use during the menopausal transition and early postmenopause. Investigators have proposed a new concept of eu-estrogenemia: the optimal estrogen concentration that provides/supports the proper function of estrogen receptors (the so-called functional density) in non-reproductive target organs. Chronic hypoestrogenemia leads to a primary functional defect of estrogen receptors with a further decline in their number (reduced functional density). The concept of eu-estrogenemia makes it critical to estimate the optimal time of hormonal therapy initiation, at which there can be a protective effect on the vascular wall and the central nervous system. The benefits of MHT outweigh the risks in women approaching menopause and most acutely experiencing the symptoms associated with this period.

Keywords: eu-estrogenemia, estrogens, postmenopause, menopausal hormone therapy, cardiovascular diseases.

Многие женщины в период менопаузального перехода и постменопаузы страдают от ухудшения качества жизни в связи с вазомоторными симптомами и заболеваниями, ассоциированными со снижением уровня эстрогенов в организме. Согласно последним данным American Heart Association [1], в настоящее время инфаркт миокарда (ИМ) и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ежегодно диагностируются у 35 из 1000 женщин в возрасте от 45 до 54 лет, у 60 из 1000 женщин в возрасте от 55 до 64 лет и

у 70 из 1000 женщин в возрасте от 65 до 74 лет. Эстрогены играют важную роль в регуляции метаболических процессов у женщин. В последнее время очень часто возникает вопрос об оптимальном времени начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Для достижения максимальной пользы и минимизации рисков при применении МГТ важно учитывать временное «окно терапевтических возможностей». Данные последних рандомизированных клинических исследований по влиянию МГТ на сердеч-

но-сосудистую систему (ССС) [2—9] изменили подходы к применению МГТ у женщин с дефицитом эстрогенов. Результаты этих исследований легли в основу новой концепции эуэстрогенемии (ЭУ—Э) [10].

Начиная с 1963 года Т. Wilson и R. Wilson [цит. по 11] пропагандировали назначение эстрогенов у женщин в постменопаузе в течение длительного периода времени для сохранения красоты и здоровья. Впоследствии МГТ стала применяться с целью профилактики остеопороза и болезней ССС. ССЗ являются ведущей причиной смерти у женщин [12]. В Европе 22% всех женщин умирают от ишемической болезни сердца (ИБС), и 52% смертей европейских женщин составляют другие ССЗ (в том числе инсульт и другие) [13]. При этом использование МГТ в качестве первичной профилактики ССЗ в настоящее время не нашло отражения в рекомендациях кардиологов.

Показаниями для назначения МГТ являются наличие вазомоторных симптомов и генитоуринарного синдрома, а также профилактика остеопороза. Правильно ли назначать МГТ исключительно по этим показаниям в пострепродуктивную фазу жизни женщины с учетом влияния МГТ на эстрогеновые рецепторы (ЕР), расположенные как в репродуктивных, так и нерепродуктивных органах-мишенях, игнорируя остальные преимущества применения половых гормонов? Если менопауза — это физиологический и естественный спутник старения, тогда для чего мы лечим вазомоторные симптомы, генитоуринарный синдром и остеопороз?

С целью объяснения пределов терапевтических возможностей влияния МГТ на ЕР в зависимости от времени начала лечения были предложены «временная гипотеза» [7] и «окно терапевтических возможностей» [13]. При кратковременном дефиците эстрогенов, сохраненной функциональной плотности ЕР и раннем назначении МГТ достигается ожидаемое терапевтическое воздействие на органы-мишени (эндотелий сосудов, костная ткань, нейроны ЦНС). В противоположность этому, длительная гипоестрогенемия приводит к дисфункции ЕР и измененному ответу последних на введение экзогенных эстрогенов и, как следствие, позднее начало МГТ не достигает ожидаемого эффекта [10]. Данная концепция была подтверждена в исследовании на Яванских обезьянах (Т. Clarkson и соавт. [7—9], на грызунах [цит. по 14]), а также в крупных работах других авторов [2, 3]. Дебют гипоестрогенемии приходится на период репродуктивного старения или недостаточности овариального резерва. При назначении МГТ в фазу менопаузального перехода возможно восстановление оптимального функционального состояния ЕР во многих органах и системах. Более позднее назначение МГТ («реэстрогенизация»), как показали результаты исследований [2, 3], не всегда приводит к восстановлению функции ЕР. Теория ЭУ—Э выступает за раннее назначение экзогенных эстрогенов для поддержания оптимального функционирования ЕР в связи с постепенным снижением концентрации эстрадиола в течение репродуктивного периода женщины [11].

Временная гипотеза и эуэстрогенемия

Согласно исследованиям Т. Clarkson и соавт. [7, 8] на самках Яванских обезьян, прием эстрогенов предотвращал развитие атеросклероза у овариэктомированных особей, если ГТ начиналась в течение первых 2 лет после овариэктоми (в эквиваленте до 6 лет у людей), но не защищала от атеросклеротических изменений сосудов, по прошествии бо-

лее 2 лет после овариэктоми (в эквиваленте более 6 лет у людей). Т. Clarkson и соавт. также изучали функциональное состояние ЕР при гипоталамическом стрессе у недоминирующих самок с овуляторной дисфункцией и гипоестрогенемией. В фолликулярную фазу у обезьян снижалась концентрация E_2 в плазме крови (<80 пг/мл при стрессе, а в контрольной группе у доминирующих самок в спокойном состоянии — 240 пг/мл), увеличивался риск развития абдоминального ожирения, снижалась концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (28 мг/л у обезьян в состоянии стресса в сравнении с 48 мг/л в контрольной группе). При введении животным ацетилхолина наблюдалось аномальное сужение сосудов, увеличивался размер атеросклеротических бляшек (0,225 мм² у самок в состоянии стресса против 0,030 мм² в контрольной группе) [7, 8]. Эти результаты позволили авторам сделать вывод, что воздействие E_2 на состояние сосудистой стенки зависит от стадии репродуктивного старения женщины и степени прогрессирования субклинического атеросклероза [7].

В проведенном исследовании [15] было проанализировано влияние ультранизких доз E_2 — 0,5 мг и дидрогестерона (ДГ) — 5 мг на скорость пульсовой волны и маркеров сердечно-сосудистого риска. В исследование были включены 28 женщин в постменопаузе. В 1-й группе пациентки принимали пероральный E_2 0,5 мг и ДГ 5 мг ежедневно в течение 12 мес. В контрольной группе МГТ не назначали. На старте терапии и через 12 мес измеряли скорость пульсовой волны, липидный профиль, индекс НОМА (homeostatic model assessment, гомеостатический индекс инсулинорезистентности) и маркеры сосудистого воспаления. Через 1 год на фоне применения МГТ получено достоверное снижение скорости пульсовой волны, тогда как в контрольной группе данный показатель не изменился. При приеме E_2 0,5 мг/ДГ 5 мг статистически значимо уменьшался индекс НОМА. Маркеры сосудистого воспаления в крови: триглицериды, растворимая форма молекулы межклеточной адгезии — 1 (sVCAM-1), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) на фоне терапии не изменялось. Авторы [15] пришли к выводу, что ультранизкая доза E_2 0,5 мг и ДГ 5 мг оказывает благоприятное влияние на функциональное состояние сосудистой стенки и инсулинорезистентность.

Согласно последним научным данным [16], время начала приема МГТ по-разному влияет на метаболизм углеводов. В проспективном исследовании наблюдали две группы женщин в постменопаузе, которым назначали трансдермальную форму E_2 . В 1-ю группу были включены женщины с длительностью менопаузы до 6 лет, во 2-ю — с длительностью более 10 лет. При обобщающем исследовании, проведенном через 1 мес лечения у женщин 1-й группы, увеличивалась скорость достижения эугликемии. Во 2-й группе положительного влияния на метаболизм глюкозы не наблюдалось. Результат данного исследования поддерживает гипотезу о зависимости степени выраженности воздействия E_2 на метаболизм углеводов от длительности менопаузы [16].

«Окно терапевтических возможностей» и эуэстрогенемия

Научные исследования на грызунах [цит. по 14] продемонстрировали наличие «окна терапевтических возможностей» воздействия МГТ на нервную систему. Они наблюдали за возникновением инфаркта мозга после окклюзии средней мозговой артерии у четырех групп овариэктомии-

рованных мышей, которым назначали E_2 в ранний или поздний период постменопаузы, либо получавших плацебо. При непрерывном воздействии E_2 у мышей снижался объем поврежденной ткани при инфаркте мозга после окклюзии средней мозговой артерии по сравнению с мышами, у которых был прекращен прием E_2 или имело место его позднее назначение, а также получавших плацебо. Кроме того, «реэстрогенизированные» мыши получали дополнительные преимущества нейрозащиты: меньшую зону инфаркта, меньшее повреждение коры головного мозга и стриатума. Согласно полученным данным исследования, E_2 оказывал протективное действие на ткань головного мозга за счет $ER\alpha$, обусловленное подавлением воспаления. Так, E_2 регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин -6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Исследователи также пришли к выводу, что применение E_2 в сроки, близкие к овариэктомии, является эффективным в отношении нейропротекции и противовоспалительного действия.

В исследовании J. Liu и соавт. [17] на грызунах оценивали влияние ДГ на пространственное обучение, память и когнитивные функции на модели овариэктомизированных крыс. В эксперимент были включены 80 крыс: в первой когорте — взрослые особи 7 мес (фаза менопаузального перехода), во второй — престарелые 18 мес (постменопауза). Каждая когорта была разделена на пять групп: 1-я — без терапии, с маткой; 2-я — без терапии, без матки; 3-я — без матки, получали 2 мг E_2 ; 4-я — без матки, получали 2 мг E_2 /10 мг ДГ; 5-я — без матки, получали 10 мг ДГ. Через 20 нед терапии и в группах контроля были выполнены два классических поведенческих теста: открытого поля и водного лабиринта Морриса. Прежде всего результаты настоящего исследования подтвердили, что овариэктомия приводит к когнитивной дисфункции. Овариэктомия значительно ухудшала способность к пространственной ориентации и память у взрослых грызунов (эквивалентно фазе менопаузального перехода), но эффект был значительно слабее у пожилых крыс (эквивалентно постменопаузе). Было показано благоприятное влияние 2 мг E_2 и 10 мг ДГ на когнитивные функции при применении у взрослых самок (эквивалентно фазе менопаузального перехода). Применение 2 мг E_2 и 10 мг ДГ оказывало нейропротективное воздействие, которое коррелировало с увеличением уровня аллопрегненолона. Полученные результаты демонстрируют, что терапия 2 мг E_2 и 10 мг ДГ эффективна и безопасна для предотвращения снижения познавательной активности и когнитивных нарушений у взрослых особей крыс (эквивалентно фазе менопаузального перехода). Согласно данным последних научных исследований на животных, нейропротективное действие эстрогенов отмечалось только у молодых самок, начавших получать экзогенные эстрогены сразу после овариэктомии. Это, возможно, объясняется активностью $ER\alpha$ и мРНК, регулирующих гены, важные для когнитивной функции [18, 19]. В анализе 2 длительных проспективных когортных исследований R. Vove и соавт. [20] была выявлена статистически значимая взаимосвязь между временем наступления менопаузы (ранняя/хирургическая) и скоростью снижения когнитивных функций. Так, в наибольшей степени страдали функции эпизодической ($p=0,0007$) и семантической* памяти ($p=0,0003$). Ранний

* — от греч. *semantikos* — смысловой, относящийся к значению слова.

возраст менопаузы также был ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера ($p=0,038$). Использование МГТ, при условии начала в первые 5 лет после овариэктомии, замедляло развитие когнитивных нарушений [20].

Полученные данные свидетельствуют о преимуществе раннего старта МГТ для сохранения когнитивного резерва.

Роль митохондрий в эстрогениндуцированной нейропротекции

Согласно данным J. Simpkins и соавт. [21], митохондрии играют ключевую роль в эстрогениндуцированной нейропротекции. Эстрогены предотвращают гибель клеток с помощью поддержания функционально интактных митохондрий. Эстроген защищает от возникновения оксидантного стресса (окислительный) путем сохранения функции аденозинтрифосфата (АТФ), предотвращая выработку активных форм кислорода (АФК), препятствуя повышению клеточного и митохондриального кальция, сохранения мембранного потенциала во время инсульта. Бринстонская лаборатория подтвердила выводы S. Nouer и соавт. [22] о том, что митохондрии окисляют глюкозу, используя альтернативное топливо (кетоны) 100:1 в присутствии эстрогена у молодых женщин. Клинические наблюдения пациентов с болезнью Альцгеймера показали, что соотношение потребления глюкозы и кетонов составляло 2:1, в то время как в контрольных группах зрелого возраста — 29:1 [23, 24]. В перименопаузе снижается взаимодействие эстрогенов с мембранными, ядерными и митохондриальными рецепторами в специфических нейронных сетях, что отражает «уязвимость» головного мозга в отношении будущего нарушения когнитивной функции и даже развития деменции. Эстрогены выступают в роли важного регулятора биоэнергетической системы головного мозга, поэтому в ответ на выраженные колебания, а затем резкое снижение уровня половых гормонов может нарушаться обмен глюкозы в сторону образования кетонных тел в качестве альтернативного «топлива», если не срабатывают различные механизмы адаптации/компенсации на разных уровнях взаимодействия эстрогенов с ЕР [24, 25].

У женщин в постменопаузе, не принимающих гормональную терапию, уровень эстрогенов в крови низкий. При этом отмечается нарушение функционального состояния $ER\alpha$. Также снижается выработка АТФ. Вместо этого митохондрии используют кетоны, в результате чего образуется β -амилоид. Бринстонские исследования [23, 24] в области митохондриальной биоэнергетики говорят о пользе раннего старта приема эстрогенов в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы (в течение первых 6 лет).

Эстрогены имеют возрастное плеiotропное влияние на митохондрии. У молодых женщин E_2 способствует сохранению числа митохондрий и предотвращает их дисфункцию: например, истощение АТФ и снижение мембранного потенциала [26]. Репродуктивное старение (гипоэстрогения) заметно ускоряет развитие дисфункции митохондрий. Митохондриальная дисфункция — основная причина снижения метаболизма головного мозга, в том числе при болезни Альцгеймера.

В проведенном исследовании [27] было выявлено существенное снижение риска развития болезни Альцгеймера у женщин, получающих МГТ по сравнению с теми, кто не получал МГТ. Важным условием данного благоприятного эффекта была длительность гормональной терапии — не менее 10 лет. У женщин зрелого возраста, находящихся

за пределами «окна терапевтических возможностей», происходят накопление стареющих клеток и изменение нормальной реакции ЕР на эстроген и МГТ [27, 28]. Данный плейотропный эффект предполагает, что главная физиологическая цель МГТ — здоровое функциональное состояние митохондрий и поддержание ЭУ — Э. С точки зрения этой теории, становится понятным, что нельзя реэстрогенизировать состарившиеся митохондрии. Данный вывод согласуется с исследованиями, не показавшими никакой пользы и установившими возможные отрицательные последствия применения гормональной терапии у женщин в возрасте от 65 до 79 лет [29].

Сердечно-сосудистая система и эуэстрогенемия

Интерес к ССЗ в постменопаузе в значительной степени сосредоточен на влиянии гормональной терапии на риск развития коронарных нарушений и инсульта.

Рассмотрено влияние МГТ на возможность замедления атеросклеротического процесса. 643 пациентки (с маткой) получали МГТ в виде перорального микронизированного эстрадиола в дозе 1 мг в день и вагинального геля, содержащего 4% прогестерон в количестве 45 мг по 10 дней ежемесячно. Полученные данные свидетельствуют о возможности замедления атеросклеротического процесса после 6 лет терапии, по данным измерения толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (но не степени кальцификации венечных артерий), при условии начала терапии в течение первых 6 лет после начала менопаузы и об отсутствии подобного эффекта при начале гормональной терапии у женщин с длительностью менопаузы более 10 лет [4].

Целью проспективного наблюдательного исследования, проводившегося в 6 медицинских центрах США [30], явилось изучение динамики развития субклинического атеросклероза с помощью неинвазивных методов обследования до появления клинических симптомов и признаков ССЗ в мультиэтнической популяции лиц обоего пола в возрасте от 35 до 84 лет.

В рамках этого исследования [30] был проведен анализ данных женщин в постменопаузе, не имевших клинических проявлений ССЗ.

На момент начала исследования отложения кальция в коронарных артериях уже отмечались у 581 (43%) женщины. Полученные данные показали, что с каждым годом откладывания начала МГТ после наступления менопаузы имело место повышение в линейной прогрессии показателя кальцификации коронарных артерий (coronary artery calcium — САС), и эти изменения были необратимы [30]. Результаты исследования были доложены на ежегодной конференции Общества кардиоваскулярной компьютерной томографии (Society of Cardiovascular Computed Tomography (23 июня 2016, Орlando, США). Ведущий исследователь, д-р N. Nezarat так резюмировал полученные результаты: «найлены доказательства, что, чем раньше начата МГТ, тем менее выраженными будут отложения кальция в коронарных сосудах и проявления атеросклероза в будущем». Вазомоторная нестабильность может возникать до наступления менопаузы, и это идеальное время для оценки возможности начала применения Е₂ для профилактики развития дисфункции эндотелия и поддержания здорового функционирования ССС.

Приливы и толщина интима—медиа сонной артерии

R. Thurston и соавт. [31] обследовали 295 некурящих женщин в возрасте от 40 до 60 лет, с вазомоторными сим-

птомами и без них, без ССЗ, в периоде поздней перименопаузы и постменопаузы. Исследователи проводили функциональную оценку приливов с помощью мониторинга теплообмена кожи, ТИМ сонной артерии и атеросклеротических бляшек. У женщин, предъявляющих жалобы на вазомоторные симптомы до 5 раз в сутки, с помощью стерильного кожного датчика было достоверно выявлено в среднем 12 приливов за 24 ч. В группе без приливов датчики фиксировали низкочастотные изменения температуры и кожной проводимости с частотой 0—5 за 24 ч. Более частые вазомоторные симптомы были ассоциированы с большей величиной ТИМ сонной артерии для каждого дополнительного прилива жара ($p=0,0001$), индексом атерогенности с бляшкой и без нее ($p=0,04$) и сопровождалась субъективными жалобами на «приливы жара» ($p=0,002$). Согласно полученным данным, у женщин с ежедневными вазомоторными симптомами можно получить информацию о сердечно-сосудистой системе, оценивая частоту «приливов жара», помимо стандартных факторов риска и измерения Е₂ в сыворотке крови. У женщин зрелого возраста частота приливов является маркером уязвимости сосудистой стенки. Интерпретируя полученные данные в свете теории эуэстрогенемии, ученые утверждают, что гипоестрогенемия в период менопаузального перехода проявляется в том числе дисфункцией эндотелия, и схожа с сосудистыми проявлениями при гипоталамически обусловленной овуляторной дисфункции, описанной T. Clarkson и соавт. [7—9]. Своевременная/ранняя МГТ способна восстановить ЭУ—Э и, возможно, оказывает благоприятное влияние на эндотелий сосудов.

Влияние МГТ на генерацию тромбина и фибринолитическую активность

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является одним из побочных эффектов гормональной терапии [32]. ВТЭ встречается с частотой около 1 на 1000 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и увеличивается с возрастом [33]. Наиболее высокий риск развития ВТЭ наблюдается в течение первого года после начала приема гормонов [32]. В проспективном контролируемом исследовании M. Ríóg и соавт. [34] оценивали влияние различных доз пероральной МГТ на продукцию тромбина и фибринолитическую активность. В исследование были включены 120 женщин в постменопаузе. Они были разделены на две группы, исходя из интенсивности климактерических симптомов, после оценки врачом при медицинском опросе. 1-я группа ($n=60$) состояла из женщин с тяжелыми климактерическими симптомами, которые получали низкодозированную комбинационную МГТ — 1 мг 17β-Е₂ и 5 мг ДГ (Femoston conti), а 2-я группа ($n=60$) состояла из пациенток с климактерическими симптомами легкой и средней степени тяжести, которые получали ультранизкие дозы комбинационной МГТ — 0,5 мг 17β-Е₂ и 2,5 мг ДГ (Femoston mini). Исходно и после 12 мес терапии проводили общее физическое обследование, измеряли массу тела, рост и АД. Также определяли показатели гемостаза (уровень фибриногена, ингибитора активатора плазминогена — 1, протромбин), гормоны крови (ТТГ, ФСГ, эстрадиол) и содержание высокочувствительного С-реактивного белка. Ни у одной из женщин не было зарегистрировано ВТЭ или тяжелых осложнений в течение периода исследования. Исходно не было обнаружено существенных различий между группами в демографических характеристиках или в любой из исследованных переменных. Применение 1 мг 17β-Е₂ и 5 мг ДГ было ассо-

цировано с более высокой концентрацией фибриногена и протромбина (на 30,4%; $p=0,04$). Подобных изменений не было обнаружено в группе получавших ультранизкие дозы МГТ: 0,5 мг 17β - E_2 и 2,5 мг ДГ. Ультранизкодозированная МГТ продемонстрировала нейтральное влияние на показатели гемостаза, что является свидетельством эффективности и безопасности при назначении ее женщинам в постменопаузе [34].

Прекращение МГТ и функциональное состояние ССС

Эффекты МГТ в отношении сердечно-сосудистой системы были также рассмотрены в Датском исследовании профилактики остеопороза [35]. В него были включены 1006 пациенток, с недавно наступившей менопаузой, в возрасте до 60 лет и с сохраненной маткой, рандомизированных и получавших в циклическом режиме 2 мг 17β - E_2 перорально и 1 мг норэтистерона ацетата в течение 10 дней ежемесячно, либо плацебо. Главными конечными точками исследования были совокупность летальных исходов и госпитализаций по поводу инфаркта миокарда или остановки сердца, а также показатели безопасности в отношении риска развития ССЗ и нарушений. Было установлено, что при прекращении МГТ после 10-летнего курса значение этого показателя у женщин, которые получали МГТ, было снижено (ОШ = 0,48, 95% ДИ 0,26–0,87).

В ходе открытого наблюдения за участницами исследования в течение 2,7 года после его окончания у женщин, получавших гормональную терапию, было отмечено повышение в 3,3 раза числа наблюдений желудочковой аритмии, потребовавшей реанимационных мероприятий, по сравнению с женщинами, получавшими плацебо [36]. Результаты недавнего крупномасштабного популяционного исследования показали, что у женщин, прекративших МГТ, в течение 1-го года после отмены отмечалось повышение смертности в результате ишемической болезни сердца в 2,3 раза по сравнению с женщинами, продолжившими МГТ [37]. Более того, этот риск был значимо выше у женщин моложе 60 лет на момент начала или прекращения лечения. Однако полученные данные подверглись критике в связи с тем, что авторы [38] не исключили из исследования женщин, перенесших нефатальный инфаркт миокарда или инсульт до прекращения приема МГТ. В 2018 г. M. Venetkoski и соавт. [38] провели новое исследование в той же популяции, но исключили из него женщин, перенесших инфаркт миокарда или инсульт до прекращения приема МГТ. Длительность последующего наблюдения пациенток возросла до 4 лет, но полученные результаты не имели значимых отличий от опубликованных первоначально. Сравнение показателей смертности от ССЗ у женщин после отмены МГТ с популяционными данными женщин того же возраста показало их значимое повышение в течение первого года после отмены у женщин моложе 60 лет в том случае, если длительность использования терапии составляла менее 5 лет (стандартизированный показатель смертности — standardized mortality ratio [SMR] — 1,52, 95% ДИ — 1,13–2,00) и более 5 лет (SMR — 2,08, 95% ДИ — 1,44–2,90). Риск смерти от инсульта также повышался в течение первого года после отмены МГТ у женщин моложе 60 лет, если МГТ применялась менее 5 лет (SMR — 2,62, 95% ДИ — 2,07–3,28) или более 5 лет (SMR — 3,22, 95% ДИ — 2,29–4,40). Повышения риска сердечно-сосудистой смертности не наблюдалось у женщин моложе 60 лет через 1 год после прекращения лечения или у женщин старше 60 лет, прекративших МГТ [39]. Авторы данного исследования пред-

полагают, что взаимосвязь между прекращением приема МГТ и ССС до конца неясна. Однако резкое повышение смертности по причине заболеваний ССС в течение 1-го года после отмены экзогенных эстрогенов позволяет предположить значение негеномных механизмов: снижение образования NO, приводящее к вазоконстрикции, активация воспалительного процесса, способствующая возникновению острого сердечно-сосудистого нарушения.

Кроме того, возобновление приливов после прекращения лечения может быть связано с повышением симпатической активности и приступов сердцебиения [40], а также способствовать развитию аритмии [41]. Основываясь на полученных данных, авторы подвергают сомнению безопасность неоправданного прекращения МГТ у женщин до 60 лет.

Заключение

Вопросы сохранения качества жизни, поддержания оптимального функционального состояния организма и замедления развития болезней, ассоциированных с естественным старением, приобретают огромное значение. Эпидемиологические и наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что МГТ обеспечивает определенный уровень кардиопротекции при ее назначении в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе. В настоящее время накопились новые данные, которые последовательно свидетельствуют об эффективности режимов МГТ с использованием E_2 в качестве первичной профилактики ИБС. Период менопаузального перехода и ранней постменопаузы является наиболее оптимальным временем начала приема МГТ, что позволяет сохранить оптимальное функциональное состояние ЕР. Более позднее назначение экзогенных эстрогенов не всегда эффективно. По мере увеличения длительности дефицита эстрогенов в организме утрачивается их защитное влияние на органы-мишени. Наиболее чувствительны к снижению уровня E_2 сосудистая стенка и ЦНС. Гипоэстрогемия ассоциирована с нарушением функционального состояния митохондрий, что ведет к дисфункции ЕР и снижению эффективности МГТ. Таким образом, женщины, которым МГТ назначена в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы по поводу различных менопаузальных симптомов, могут получить множество дополнительных «бонусов», повышающих качество жизни, сохранение функционального состояния ЕР и митохондрий, профилактику заболеваний ЦНС и ССС.

Проведенный анализ литературных данных показал, что основным показанием к назначению МГТ в настоящее время является наличие климактерических симптомов умеренной и тяжелой степени в постменопаузе. При этом следует оценивать риски и преимущества в каждом отдельном случае и выбирать минимальную эффективную дозу гормонального препарата. Для многих пациенток применение ультранизких доз МГТ может быть достаточным для уменьшения выраженности вазомоторных симптомов. Для женщин, получающих терапию в стандартной дозе, последовательный переход к низким, а затем — к ультранизким дозам может оказаться хорошим способом постепенной отмены гормональной терапии, без риска возобновления вазомоторных симптомов.

В настоящее время в России имеется линейка препаратов МГТ, содержащих 2 мг E_2 и 10 мг ДГ (фемостон 2) и 1 мг E_2 и 10 мг ДГ (фемостон 1), применяемых в цикличе-

ском режиме у женщин в перименопаузе, а также низко/ультранизкодозированные препараты — 1 мг E_2 — 5 мг ДГ (фемостон конти) и 0,5 мг E_2 — 2,5 мг ДГ (фемостон мини) для женщин в постменопаузе. Наличие широкого спектра препаратов, полностью отвечающих современным требованиям при назначении МГТ, позволяет адаптировать лечение пациенток с менопаузальными симптомами к потребностям и индивидуальному профилю риска развития заболеваний в долговременной перспективе. При своевре-

менном начале МГТ нет ограничений по длительности использования, но необходимо ежегодно оценивать пользу/риск и постепенно, с увеличением возраста, целесообразно снижать дозу препарата.

Конфликт интересов: Материал подготовлен при поддержке компании «ООО Эбботт Лабораториз». Компания не оказывала влияния на сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shah RV, Murthy VL, Allison MA, Ding J, Budoff M, Frazier-Wood AC, Lima JA, Steffen L, Siscovick D, Tucker KL, Ouyang P, Abbasi SA, Danielson K, Jerosch-Herold M, Mozaffarian D. Diet and adipose tissue distributions: The Multi-Ethnic study of atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:3:185-193. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.12.012>
- Padula AM, Pressman AR, Vittinghoff E, Grady D, Neuhaus J, Ackerson L, Rudd P, Avins AL. School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA Placebo adherence and mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Am J Med.* 2012;125:8:804-810. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.02.014>
- Noakes TD. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial: an inconvenient finding and the diet-heart hypothesis. *S Afr Med J.* 2013;103:11:824-825. <https://doi.org/10.7196/samj.7343>
- Harman SK, Black DM, Naftolin F. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:249-260.
- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374:1221-1231.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175:531-539.
- Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Atherosclerosis and vascular biologic responses to estrogens: histologic, immunohistochemical, biochemical, and molecular methods. *Methods Mol Biol.* 2016;1366:517-532. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3127-9_40
- Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates. *Psychosom Med.* 2015;77:3:267-278. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000163>
- Clarkson TB, Meléndez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause.* 2013;20:3:342-353. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182843aad>
- Turner RJ, Kerber IJ. A Theory of Eu-estrogenemia: A Physiological justification for optimal estrogen receptor function via hormone replacement therapy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22:6S:S253. Epub 2015 Oct 15 <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.876>
- Turner RJ, Kerber IJ. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause.* 2017;24:9:1086-1097. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000895>
- Mozaffarian D, Wang H, Naghavi M и соавт. Mortality and Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:10053:1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA.* 1998;279:688-695. [PubMed]
- Kerber IJ, Turner RJ. Eu-estrogenemia, KNDy neurons, and vasomotor symptoms. *JAMA Intern Med.* 2015;175:9:1586. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3577>
- Matsui S, Yasui T, Tani A, Kato T, Uemura H, Kuwahara A, Matsuzaki T, Arisawa K and Irahara M. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. Departments of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Technology, and Preventive Medicine, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan. *Climacteric.* 2014;17:191-196. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.856399>
- Pereira RI. Timing of estradiol treatment after menopause may determine benefit or harm to insulin action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;12:4456-4462.
- Liu J, Lin H, Huang Y, Liu Y, Wang B, Su F. Cognitive effects of long-term dydrogesterone treatment used alone or with estrogen on rat menopausal models of different ages. *Neuroscience.* 2015;290:103-114. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.042>
- Zhang QG. C terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP)-mediated degradation of hippocampal estrogen receptor- α and the critical period hypothesis of estrogen neuroprotection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;35:E617-E624.
- Rao YS, Mott NN, Wang Y, Chung WC & Pak TR. MicroRNAs in the aging female brain: a putative mechanism for age-specific estrogen effects. *Endocrinology.* 2013;8:2795-2806.
- Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, De Jager PL. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014; 82:3:222-229. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000033>
- Simpkins JA, Wang J, Wang X. Mitochondria play a central role in estrogen-induced neuroprotection. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005;4:69-83.
- Hoyer S. Abnormalities of glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;640:53-58.
- Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD. Decline in mitochondrial bioenergetics and shift to ketogenic profile in brain during reproductive senescence. *Biochem Biophys Acta.* 2010;1800:1121-1126.
- Yao J, Irwin R, Chen S. Ovarian hormone loss induces bioenergetic deficits and mitochondrial β -amyloid. *Neurobiol Aging.* 2012;33:8:1507-1521.
- Brinton RD, Yao J, Yin F. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:393-405.
- Velarde MC. Pleiotropic actions of estrogen: a mitochondrial matter. *Physiol Genomics.* 2013;45:106-109.
- Zandi PP. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA.* 2002;17:2123-2129.

28. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol*. 2011;69:163-169.
29. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-2958.
30. Nezarat N, Brumback L, Luo Y. Timing of hormone replacement therapy and coronary artery calcium progression: The Multi-Ethnic study of Atherosclerosis. Society of Cardiovascular Computed Tomography 2016 Annual Scientific Meeting; 2016; Orlando, FL. Abstract 94.
31. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Landsittel DP, Santoro N, von Känel R, Matthews KA. Menopausal hot flashes and carotid intima—media thickness among midlife women. 2016;47:2910-2915.
32. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;82:304-307.
33. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res*. 2014;43:21-32.
34. Magdalena Piróg, Robert Jach & Olga Kacalska-Janssen. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. Running title: Hemostasis and hormone therapy. Department of Gynecological Endocrinology, Jagiellonian University Medical College. Krakow. Poland.
35. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Kober L, Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. Danish Osteoporosis Prevention Study — DOPS. *BMJ*. 2012;345:e6409.
36. Pardini D. Hormone replacement therapy in menopause. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58:2:172-181.
37. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O. Risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:12:4588-4594. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1864>
38. Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*. 2018;25:4:375-379. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001023>
39. Hodis HN, Mack WJ. Cardiovascular risk after withdrawal of hormone therapy. *Menopause*. 2018;25:4:365-367. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001076>
40. Lantto H, Mikkola TS, Tuomikoski P, Viitasalo M, Väänänen H, Sovijärvi AR, Haapalahti P. Cardiac repolarization in recently postmenopausal women with or without hot flashes. *Menopause*. 2016;23:5:528-534. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000564>
41. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:2:109-150.

Поступила 24.07.18