

З.М. Дубоссарская, д. мед. н., профессор кафедры семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

# Осложнения репродуктивного старения женщин и возможности их устранения

Благодаря развитию медицины и применению научно обоснованных достижений современное человечество научилось продлевать человеческую жизнь. Осталось дело за малым: научить практических врачей улучшать качество жизни с осознанностью минимальных рисков применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на фоне модификации образа жизни с соблюдением международных и отечественных рекомендаций.

**Ключевые слова:** качество жизни, репродуктивное старение, менопаузальная гормональная терапия.



З.М. Дубоссарская

О возможностях создания концептуальной модели преодоления осложнений репродуктивного старения, особенно сердечно-сосудистых событий, остеопороза, цереброваскулярной патологии, на основе выделения факторов риска, позволяющей разработать протективную антиэйджинговую терапию не только для продления жизни женщины, но и для улучшения ее качества, рассказала заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры семейной медицины факультета последилового образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Зинаида Михайловна Дубоссарская.

**?** С учетом тенденции к увеличению продолжительности жизни женщины и того факта, что значительная ее часть проходит в периоде постменопаузы, медицинское сообщество все больше уделяет внимания вопросам, определяющим качество жизни пациенток в этот возрастной период. С какими трудностями сталкивается женский организм в условиях развития инволюции репродуктивной системы?

— По прогнозам ООН, глобальность проблемы демографического старения свидетельствует, что к 2025 г. доля пожилых людей составит 26,3%, а к 2050 г. — 38%, доля людей старческого возраста к 2025 г. составит 16% против 19,7% в 2050 г. Облик старости имеет «женское лицо»: в 2000 г. часть женщин старше 60 лет составила 24,6%, старше 80 лет — 3,2% от всего населения, тогда как мужчин старше 60 лет — 15,9%, а старше 80 лет — 1,1%.

Известно, что после менопаузы эстрогенная защита быстро уходит, а наличие некоррегированных факторов риска резко повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений в этот возрастной период. Существование иллюзии женской защищенности, состоящей в том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) развиваются у женщин на десятилетие позже, чем у мужчин, может ввести в заблуждение клинициста просто на основании гендерной принадлежности, что приведет к отсроченному оказанию помощи таким больным.

Не добавляет оптимизма и тот факт, что за последние десятилетия болезни системы кровообращения у женщин весьма помолодели. «Борьба за каждый удар сердца» в США снизила смертность от сердечно-сосудистых катастроф в возрасте старше 65 лет, однако в возрастной категории младше 55 лет этот показатель не изменился. По мнению экспертов, объяснить это обстоятельство можно отсутствием эффективной профилактической стратегии.

Согласно данным Европейского общества кардиологов, несмотря на более позднее появление ССЗ у женщин, общее количество смертей у них больше, чем у мужчин (55% против 43%). Частота ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин несколько возрастет уже в перименопаузальном периоде, но экспоненциально повышается в постменопаузе, что может отражать кумулятивное воздействие более ранних изменений факторов сердечно-сосудистого риска.

Именно поэтому главная задача врача состоит в максимально раннем выявлении женщин группы риска, чтобы начать своевременную профилактику, направленную прежде всего на замедление кардиометаболических изменений и субклинических

проявлений атеросклероза. Репродуктивное старение наступает исподволь. Биологические изменения, связанные с угасанием функции яичников, у женщин возникают еще до манифестации существенных нарушений менструальных циклов.

Согласно критериям рабочей группы по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW+10), поздний репродуктивный период подразделяется на две стадии. Для первой характерны регулярные менструации и отсутствие значительных колебаний концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в раннюю фолликулиновую фазу, а для второй — незначительные изменения менструальных циклов (чаще всего — их укорочение) на фоне прогрессирующего роста уровня ФСГ.

На практике стратификация менопаузального перехода затруднена в силу большого разнообразия клинических эндокринных характеристик отдельных менструальных циклов. В связи с этим широко распространен термин «перименопауза» — переходный период и первый год постменопаузы. Именно перименопаузу на протяжении нескольких лет сопровождают вазомоторные нарушения, изменения настроения, ухудшение качества сна, сексуальная дисфункция. Вазомоторная нестабильность отражает повышенную чувствительность сердечно-сосудистой системы к дефициту эстрогенов. Обнаружена взаимосвязь между такого рода симптомокомплексом и эндотелиальной дисфункцией, увеличением кальцификации аорты, утолщением комплекса интима-медиа сонной артерии и повышением уровня маркеров нарушения коагуляции и воспаления.

**?** Существуют ли возможности коррекции возраст-ассоциированных нарушений у женщин?

— Как образно выразилась С.В. Юренина с соавт. (2015), достичь менопаузы в физическом благополучии, минимизировать негативные влияния, повысить качество жизни и увеличить ее продолжительность возможно, главное — начать своевременно «подбрасывать хворост» рациональных сочетаний комбинированных оральных контрацептивов и МГТ, не давая угаснуть «мерцающему огню» эстрогенных влияний.

Биологическое старение — это непрерывный процесс, происходящий в течение жизни, который вызывает изменения в структуре и функциях всех органов, приводя к уменьшению резервной способности большинства систем. Существует множество теорий старения, одна из них — эндокринная, доказывающая, что именно снижение уровня половых гормонов является пусковым механизмом развития старения.

Повышение качества жизни женщин в пери- и постменопаузе, профилактика ССЗ и их осложнений, метаболических нарушений и остеопороза являются актуальными проблемами современной медицины во всех странах мира, независимо от уровня экономического развития. Сегодня существует множество лекарственных и немедикаментозных средств для коррекции менопаузальных осложнений, что значительно затрудняет выбор оптимального препарата, путей введения, дозирования. Однако гормонофобия, а также укоренившееся мнение о риске развития рака

эндометрия и молочных желез на фоне приема МГТ значительно ограничивают назначение эстроген-гестагенных препаратов. А между тем последние, в отличие от биологически активных добавок, эффективность которых приравнивается к плацебо, могут значительно повысить качество и продолжительность жизни женщин в период климактерия. Как часто отмечала в своих выступлениях профессор В.П. Сметник, «половые гормоны — это не только внешность, это возможность быть активной и получать удовольствие от жизни. Женщин, принимающих МГТ, отличает от сверстниц счастливый блеск глаз, радость жизни, аура счастья».

**?** Какие изменения в организме рассматриваются как предпосылка для назначения МГТ?

— Считаю целесообразным рассмотреть возрастные изменения как предпосылку патофизиологической стратегии необходимости применения МГТ по данным академика Г.М. Бутенко (2002):

- возраст-ассоциированная полиморбидность: болезни сердца, головного мозга (инфаркт миокарда, инсульт); злокачественные новообразования; патология опорно-двигательного аппарата (остеопороз, остеоартроз); заболевания центральной нервной системы (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера); сахарный диабет 2-го типа; инфекции с хроническим течением;

- изменения в нейроэндокринной системе, проявляющиеся в нарушении ритма секреции стероидных гормонов, их связывания и переноса транспортными системами крови, взаимодействия с рецепторами и пострецепторными системами. При этом происходит сбой в выделении рилизинг-гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса, которые действуют через тропные гормоны гипофиза на железы-мишени, выделяющие периферические гормоны;

- нарушение выработки вторичных посредников в печени — инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, в клетках иммунной системы — цитокинов при одновременном снижении уровня эстрадиола и усилении спонтанной фоновой и индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) клетками фагоцитарного ряда.

Увеличивается продукция цитокинов, что обуславливает особую склонность к возникновению в стареющем организме вялотекущих хронических воспалительных заболеваний, имеющих неожиданные последствия в форме поражения сосудов, клеток головного мозга, нарушения ремоделирования кости, развития воспалительных заболеваний суставов. Происходят изменения функции шишковидной железы (эпифиза) — атрофия, кальциноз, искажение периодичности выделения мелатонина, что сопровождается десинхронизацией работы многих органов и систем организма в течение суток (циркадные ритмы), а также при смене сезонов года (циркануальные ритмы). Возникает моноклеточная инфильтрация островков поджелудочной железы, коры надпочечников, яичников, что может быть свидетельством инволютивных изменений иммунной системы.

Продолжение на стр. 4.

## Осложнения репродуктивного старения женщин и возможности их устранения

Продолжение. Начало на стр. 3.

Это сопровождается возрастным снижением гормональной активности вилочковой железы, снижением уровня цитокина интерлейкина 7, ключевого для размножения и дифференцировки тимоцитов. При этом наблюдается уменьшение количества половых гормонов, гормонов щитовидной железы, что сопровождается не только повышением уровней адренокортикотропного гормона, ФСГ, лютеинизирующего гормона, глюкокортикоидов, но и нарушением последовательности и периодичности выброса соматотропного гормона, рилизинг-гормонов гипоталамуса.

Существует связь иммунитета с заболеваемостью и смертностью — установлено прогностическое значение снижения анamnестического иммунного ответа на широко распространенные микробные антигены в форме реакции на кожные пробы или реакции лимфоцитов *in vitro*, повышение уровня аутоантител к ряду органных антигенов, циркулирующих веществ и гормонов — пролактину, инсулину. Поэтому пожилые люди являются группой риска при пандемии COVID-19.

Неблагоприятным прогнозом считается изменение иммунного гомеостаза: снижение в крови CD4+ Т-клеток, CD19+ В-клеток, увеличение числа CD8+ Т-клеток при сниженной реакции на митогены и росте уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Указанное выше объясняет тот факт, что возрастные изменения не только приводят к возникновению патологии, ухудшению качества жизни, но и требуют применения золотого стандарта лечения — МГТ, ибо пожилые люди в 4-5 раз чаще болеют туберкулезом, в 6-7 раз чаще умирают от пневмонии, 90% умерших от гриппа — люди старше 65 лет, а каждое второе заболевание раком развивается после 60 лет.

**?** Изменениям в какой системе женского организма должно быть уделено особое внимание в процессе старения?

— Практически нет преувеличения в тезисе о том, что красота и здоровье человека напрямую зависят от состояния его сосудов. В теле среднестатистического пациента массой 70 кг суммарная длина сосудов составляет 60 тыс. миль, или 96,6 тыс. километров. Следовательно, эндотелий, выстилающий все это сосудистое пространство, логично считать самостоятельным органом эндокринной системы. Зона «эндотелиальной ответственности» включает множество важнейших функций: гемостаз, ангиогенез, передачу гормональных сигналов, привлечение нейтрофилов в очаг воспаления, фильтрацию жидкостей и пр. В контексте событий в сердечно-сосудистой системе (и, соответственно, риска преждевременной смерти) наиболее значимы регулирующие влияния эндотелия на сосудистый тонус и характеристики кровотока.

Старение артериальной стенки — основная причина артериальной гипертензии и других болезней системы кровообращения. Снижение синтеза оксида азота и нарушение его биодоступности под действием общеизвестных факторов риска (курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и пр.) составляют сам фундамент эндотелиальной дисфункции. Ее формирование — суммарный показатель действия атерогенных факторов старения, в т.ч. репродуктивного, у каждой конкретной женщины с учетом генетического наследия и образа жизни. Одно из первых проявлений износа эндотелия — дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, формирующий нелокализованную за грудиной боль и/или одышку, главным образом при напряжении, и это еще нельзя называть классической стенокардией напряжения. У женщин с такими симптомами риск развития ИБС, частным проявлением которой как раз и бывают стенокардия и инфаркт миокарда,

в последующие 5-7 лет повышается вдвое. В связи с этим им жизненно необходимы коррекция уже существующих факторов риска и изменение образа жизни.

Таким образом, пристальное внимание в процессе старения женщин должно быть уделено профилактике возникновения ССЗ. ИБС, тромбоэмболию глубоких вен и инсульт называют «тихой эпидемией». Хотя ИБС принято считать «мужской» болезнью, она является наиболее широко распространенной причиной заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и среди женщин.

**?** Есть ли различия в клинических проявлениях, течении и последствиях ИБС у женщин и мужчин?

— Несомненно, что для женщин более характерна нестабильная стенокардия, в то время как у мужчин чаще отмечаются ее острые приступы. Женщины более тяжело выздоравливают после инфаркта: во-первых, потому, что нередко получают медицинскую помощь с запозданием, во-вторых, процессы тромболизиса у них менее выражены и развиваются медленнее. Кроме того, женщины, как правило, имеют больше факторов риска и более высокую частоту осложнений, по-видимому, в связи с отличием патофизиологических механизмов течения заболевания. Развитие атеросклероза у женщин начинается позже по сравнению с мужчинами, и нормальная продукция яичниковых гормонов противодействует этим изменениям, в то время как дефицит эстрогенов способствует атеросклеротическим превращениям и развитию ИБС.

В молодом возрасте мужчины имеют наиболее высокий риск развития ИБС, однако с его увеличением этот показатель у женщин приближается к таковому у мужчин. Так, если в возрасте от 45 до 64 лет частота заболевания у женщин по отношению к мужчинам составляет 1:7, то после 65 лет — только 1:3. У значительного числа женщин выявляют атеросклеротические изменения сосудов при отсутствии клинических проявлений ИБС.

Смертность растет с увеличением возраста как среди мужчин, так и среди женщин. Однако если соотношение этого показателя «мужчины/женщины» в возрасте 35-44 года составляет 5:1, то в возрасте старше 75 лет — только 1,5:1. Одна из четырех женщин в возрасте 60 лет и старше, предположительно, умрет от ИБС. Каждая 50-летняя женщина имеет 46% риск развития ИБС и 36% риск смерти от него. Несмотря на то что частота ИБС у женщин увеличивается с наступлением менопаузы, эти изменения происходят не резко, а постепенно. Смертность от ИБС и онкологических заболеваний у молодых женщин примерно равна, однако после 65 лет смертность от ИБС начинает превалировать. Хотя ССЗ являются главной причиной заболеваемости и смертности, наибольшую тревогу у женщин вызывают онкологические заболевания, даже у лиц с высшим образованием, которые более информированы в этих вопросах.

**?** Каковы факторы риска развития ССЗ как наиболее широко распространенной причины заболеваемости и смертности населения независимо от гендерной принадлежности и одинаковы ли они для мужчин и женщин?

— Несмотря на некоторые наметившиеся в последние десятилетия тенденции, остаются четкие различия в уровне смертности от ССЗ и заболеваний сосудов мозга по странам мира. Так, наиболее высокий уровень смертности от ИБС зарегистрирован в США (166 на 100 тыс. женщин) и Канаде (133 на 100 тыс. женщин), а также в северных европейских странах. Страны Центральной и Восточной Европы по этому показателю занимают промежуточное место. Риск развития этих патологий отличается в разных странах и частях мира

у различных этнических групп населения в связи с особенностями их питания и стиля жизни. В связи с этим последние необходимо учитывать при обсуждении преимуществ и риска использования МГТ и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и при хирургической менопаузе. Факторы риска ССЗ являются общими для мужчин и женщин, а именно: наследственность, диета, ожирение, курение, нарушения липидного профиля, высокие уровни гомоцистеина и фибриногена, низкая физическая активность, сахарный диабет, гипертензия.

Однако у женщин присутствует уникальный фактор риска — менопауза. Женщины имеют более высокий относительный риск развития этих заболеваний, если у них диагностированы сахарный диабет, повышенный уровень триглицеридов, низкие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) или если они являются курильщицами. Частота ИБС выше в странах, население которых традиционно потребляет пищу с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и холестерина. Для лиц с высоким уровнем холестерина характерно раннее начало ИБС, а его снижение уменьшает риск развития этого заболевания. Что касается женщин, то для них более важными, чем уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), факторами риска ИБС являются снижение уровня ЛПВП и повышение концентрации триглицеридов.

До сих пор не установлено, какой фактор риска для женщин важнее — уровень ЛПВП или триглицеридов. Тем не менее уменьшение риска развития ИБС при использовании статинов говорит о том, что снижение уровня ЛПНП оказывает благоприятное воздействие на организм женщины. В исследованиях последних лет установлено, что изменение стиля жизни, сбалансированная диета, уменьшение массы тела, отказ от курения и физические нагрузки могут снизить риск и частоту возникновения ИБС. Кроме того, при наличии ССЗ женщинам показано назначение ацетилсалициловой кислоты, β-блокаторов и средств, снижающих уровень холестерина (статинов). Предположительно, именно благодаря защитному действию эстрогенов ССЗ у женщин начинают развиваться на 10 лет позднее.

Особое внимание обращает на себя состояние данной проблемы именно в Украине, где удельный вес женщин, вступивших в перименопаузу, — большая социальная и профессиональная ответственность врачей акушеров-гинекологов, которым сегодня приходится руководствоваться новой парадигмой: наступление у женщины периода перименопаузального перехода само по себе следует рассматривать как прямое показание для медикаментозной терапии и с обязательной модификацией способа жизни для «школы изысканного старения», по образному выражению профессора В.Е. Радзинского (2015).

**?** Каковы причины и механизмы старения, в частности женского организма?

— Различия средней продолжительности жизни в разных регионах, как полагают, объясняется не только влиянием генов, но и условиями окружающей среды, в т.ч. и особенностями пищевого рациона. Неправильное питание относят к одним из наиболее опасных факторов, ускоряющих процессы старения. Еще один важный аспект ускоренного старения — накопленный груз болезней. Большинство людей на самом деле умирают не от старения, а от возрастных заболеваний: последствий нелеченного атеросклероза, не выявленных онкологических проблем, не профилированной болезни Альцгеймера и др.

Естественный процесс угасания функции яичников с развитием дефицита эстрогенов оборачивается для каждой женщины многими рисками осложнений. Первое документированное свидетельство 1532 г. об исследовании проблем старения принадлежит персидскому врачу Мухаммаду ибн Юсуфу аль-Харави. Спустя 6 веков со дня написания его книги «Ainul Nayat» механизмы и причины старения до сих пор не ясны. Существует несколько гипотез, объясняющих этапы увядания организма. Одна из них — теория свободных радикалов — была предложена в середине прошлого века американским ученым Денхамом Харманом. По его мнению, старение человеческого тела — цена, которую люди платят за анаэробный метаболизм.

В клетках образование энергетически богатых АТФ происходит в митохондриях, где кислород с высвобождением энергии превращается в воду посредством нескольких биохимических процессов с попутным выделением высокорепреактивных молекул кислорода. Обычно активные формы кислорода так и остаются внутри митохондрий, однако некоторые из них могут проникать в цитоплазму клетки. В результате повреждаются жизненно важные биомолекулы (липиды, белки, ДНК). Поскольку митохондрии участвуют в утилизации активного кислорода, их количество также имеет первостепенное значение. С возрастом деление клеток снижается, что приводит к сокращению количества митохондрий. Сторонники митохондриальной гипотезы старения утверждают: именно от дыхательной емкости митохондрий зависит продолжительность жизни человека, поэтому недостаток этих незаменимых органелл приводит к биологической смерти организма.

**?** **Какие жалобы предъявляют пациентки, вступающие в период менопаузального перехода, а также в постменопаузе?**

— У большинства женщин во время менопаузального перехода возникают вазомоторные симптомы, о которых сообщают до 85% пациенток. При этом в 55% случаев они манифестируют в начале нарушения менструального цикла. Метаанализ 10 исследований с общим количеством 35 445 участников подтвердил среднюю 4-5-летнюю продолжительность приливов, при этом они начинались примерно за год до последней менструации (Col N.F. et al., 2009; Reed S.D. et al., 2014). Вазомоторные симптомы, приливы жара могут длиться дольше, чем считалось ранее, — от 10 до 15 лет и более, иногда до конца жизни.

Снижение качества жизни далеко не единственный негативный результат приливов. Современные методы нейровизуализации позволили установить, что в момент притока крови к мозгу во время приливов резко уменьшается кровообращение в отдельных областях головного мозга, в т.ч. отвечающих за механизмы памяти в гиппокампе. Кратковременные эпизоды ишемии могут стать основой развития дегенеративных процессов в головном мозге с последующим возникновением сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. Приливы также считаются индикатором ССЗ, латентно протекающих и прямо коррелирующих с субклиническими их признаками — нарушением функции сосудистого эндотелия, кальцификацией аорты, увеличением толщины интимы медиа сонной артерии, повышением уровня прокоагулянтных факторов, развитием дислипидемии. У женщин с приливами отмечается более высокий уровень систолического артериального давления (АД), что является независимым фактором риска развития ССЗ и их осложнений.

Во время наступления менопаузы более 50% женщин сообщают о нарушениях сна. Объективно подтверждена фрагментация сна — частые пробуждения, коррелирующие с высокой частотой умеренных/тяжелых приливов, что, в свою очередь, связано с повышением уровня АД. Отмечается значимая корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности у женщин. Отмечается, что корреляция между уровнем ночного АД и общей смертностью от сердечно-сосудистых событий у женщин достоверно выше, чем у мужчин.

Несколько крупных когортных исследований показали повышенный риск лабильности настроения и тревоги во время менопаузального перехода и примерно трехкратное повышение риска развития депрессии во время постменопаузы: примерно 20% женщин склонны к депрессии (Karlamangla A.S. et al., 2017). Доказано, что депрессия — это результат нарушений регуляции моноаминергических путей в центральной нервной системе (в серотонинергических и норадренергических отделах), находящихся под влиянием изменений уровня эстрогенов. В обзоре N. Santoro et al. (2015) отмечается, что низкий уровень эстрогенов в перименопаузе является важным фактором развития депрессии у некоторых женщин, но полностью не объясняет повышенный риск депрессии в этой популяции. Кроме того, эти данные указывают на возможность антидепрессивного действия эстрадиола у женщин в перименопаузальный период, но в постменопаузальном периоде депрессия не отвечает на терапию эстрогенами.

Многие женщины жалуются на изменения когнитивных функций во время перименопаузы, при этом 62-82% из них сообщают об ухудшении памяти и концентрации внимания. В целом когнитивные симптомы более распространены в постменопаузе, нежели на ранних стадиях перехода к менопаузе. Это подтверждается обсервационным исследованием 2124 участников со средним возрастом 54 года и продолжительностью наблюдения 6,5 года (Espeland M.A. et al., 2013). Показано, что когнитивные функции снизились в среднем на 4,9% за 10 лет, а средние показатели вербальной эпизодической памяти — на 2% за тот же период. Трудности с концентрацией внимания тесно коррелируют с приливами, тревогой, депрессивным настроением, нарушением сна и негативным восприятием своего здоровья (Drogos L. et al., 2013).

В постменопаузе отмечается наиболее повышенная частота урогенитальных нарушений и остеопороза, положительно коррелирующая с возрастом. Однако в последних исследованиях установлено, что урогенитальная атрофия наблюдается уже в перименопаузе, на что необходимо обращать внимание практикующим врачам.

**?** **Что подразумевает современный подход к ведению пациенток в период климактерия, предъявляющих вышеуказанные жалобы?**

— В последние годы проводится глубокий анализ клинических исследований и международных рекомендаций по менеджменту пациенток с климактерическим синдромом (КС). Это дало основание для создания группой ведущих эндокринологов-гинекологов (де Вильерс Т., Татарчук Т.Ф. и соавт.) Национального консенсуса по ведению пациенток в период климактерия (2016), в котором на основании принципов доказательной медицины были обновлены международные руководства по менеджменту менопаузы и назначению МГТ. Особое внимание привлекает состояние данной проблемы в Украине, где удельный вес женщин, применяющих МГТ, в различных регионах составляет 2-3% от числа тех, кто в ней нуждается.

Современный опыт полувекowego применения МГТ позволил сформулировать основные ее принципы:

- своевременный старт в период перименопаузы с учетом терапевтического окна;
- не более 10 лет применения в период постменопаузы;
- использование препаратов в минимально эффективной дозе с поправкой на наличие нарушений системы репродукции в анамнезе и экстрагенитальной патологии при осуществлении превентивной коррекции возможных дисфункций;
- назначение половых стероидов, аналогичных натуральным.

Больше внимания следует уделять не только обоснованию показаний к проведению МГТ, но и исходному состоянию здоровья женщины с оценкой факторов риска сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. На тяжесть КС влияют наличие и характер сопутствующей экстрагенитальной патологии. Частота сосудистых заболеваний головного мозга у женщин в климактерический период составляет 43%. У пациенток с тяжелым течением КС наблюдается более раннее формирование тяжелых форм цереброваскулярной патологии, при этом эффективным способом ее коррекции служит назначение МГТ.

С каждым годом увеличивается количество женщин, вступающих в период менопаузы с уже существующими эндокринологическими заболеваниями, из которых наиболее распространенными являются метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и патология щитовидной железы.

Таким образом, перед началом МГТ каждая пациентка должна быть отнесена к одной из следующих категорий, которые были четко обозначены в работах Я.З. Зайдиевой (2007): здоровая женщина; здоровая женщина с факторами риска развития ССЗ и остеопороза; здоровая женщина с латентными проявлениями этих заболеваний; пациентка, у которой уже диагностированы соматические заболевания.

В литературе дискутируется целесообразность и особенности применения статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, их влияние на организм женщины в целом и на фоне МГТ. К сожалению, до сих пор

среди медицинского сообщества существует такой феномен, как «Йентл-синдром» (Yentl Syndrome). Этот термин был введен доктором Б. Хили в 2001 г. и связан с названием пьесы, в которой женщине пришлось переодеться в мужчину, чтобы получить доступ к различным социальным достижениям. Суть «Йентл-синдрома» состоит в том, что врачи общей практики, кардиологи менее склонны назначать женщинам статины, ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и проводить инвазивные процедуры в сравнении с пациентами мужского пола. И, очевидно, только использование стандартизированных рекомендаций из зарубежных гайдлайнов при назначении терапии (МГТ, ЗГТ, статинов) позволит врачам «излечиться» от этого синдрома.

При назначении МГТ зарубежные эксперты рекомендуют учитывать возможную потребность в контрацепции у этой категории пациенток. Женщинам моложе 50 лет защита от наступления нежелательной беременности показана на протяжении как минимум 2 лет после менопаузы. В отечественных рекомендациях по этому вопросу сказано следующее: ввиду того что примерно 90% женщин прекращают менструировать к 55 годам, эксперты считают возможным именно до этого возраста продолжать использование комбинированных оральных контрацептивов лицами (с ежегодным контролем ФСГ с 50 лет и при необходимости с переходом на МГТ), не имеющими соответствующих противопоказаний, а затем уже обращаться к возможностям МГТ. Профилактика и лечение остеопороза, остеоартроза требует отдельного обсуждения.

**?** **В каких случаях назначение МГТ противопоказано?**

— Преимущества МГТ перед ее отсутствием неоспоримы. И все же, несмотря на доказанную пользу, гормонофобия — реальность современного общества. При этом не только пациентки, но и сами врачи как в Украине, так и за рубежом добровольно отказываются от МГТ. Не вдаваясь в причины столь категоричного отношения к гормональным препаратам, стоит признать следующий факт. Как и любое другое лечение, МГТ имеет ряд противопоказаний: кровянистые выделения неясного генеза; рак молочной железы и эндометрия; острый гепатит; острый тромбоз глубоких вен; острая тромбоэмболия; аллергия к ингредиентам МГТ; кожная порфирия. Следует отдельно выделить противопоказания к некоторым половым гормонам: эстрогенам — рак молочной железы, рак эндометрия (в анамнезе), тяжелая дисфункция печени, порфирия; гестагенам — менингиома. Относительными противопоказаниями к назначению МГТ являются миома матки, мигрень, венозный тромбоз и эмболия (в т.ч. в анамнезе), семейная гипертриглицеридемия, желчекаменная болезнь, эпилепсия, рак яичников (в т.ч. в анамнезе).

Применение гормональных препаратов противопоказано лицам с ишемией головного мозга, так как при МГТ увеличивается риск развития ишемического инсульта.

МГТ следует использовать с осторожностью у женщин с депрессией и сопутствующими вазомоторными симптомами, поскольку они с меньшей вероятностью реагируют на терапию эстрогенами. Препаратов с эстрогенами также следует избегать при лечении депрессивных симптомов у женщин в постменопаузе из-за отсутствия доказанной эффективности и повышенного риска побочных эффектов.

Итак, уже накоплены убедительные данные в пользу назначения экзогенных эстрогенов (под гестагенным прикрытием) на стадии переходного периода с целью сокращения вреда дисфункции эндотелия и снижения угрозы ССЗ, в т.ч. фатальных. Такая тактика позволяет практикующему акушеру-гинекологу — и никакому другому специалисту! — обратить вспять процесс сосудистого ремоделирования и корригировать начальные этапы развития атеросклероза.

МГТ при возрастной перименопаузе и постменопаузе должна быть прерогативой переходного, а не старческого периода жизни женщины и рассматриваться в качестве проблемы мультидисциплинарного характера, поскольку дальнейшая разработка подходов к выбору МГТ или ЗГТ требует, кроме медицинских, и философских подходов.