

## Ведение пациенток с маточными кровотечениями на фоне менопаузальной гормональной терапии

А. З. Хашукоева<sup>\*, 1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Бурденко<sup>\*</sup>, кандидат медицинских наук

А. В. Оверко<sup>\*</sup>

Т. Е. Рыжова<sup>\*\*</sup>

М. С. Сафониная<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>\*\*</sup> ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Тенденции по увеличению продолжительности жизни, которые наблюдаются в последние десятилетия, напрямую затрагивают деятельность акушера-гинеколога ввиду того, что женщинам необходимо не только прожить долгую жизнь, но и снизить количество заболеваний, развитие которых нередко связано с наступлением периода менопаузального перехода и постменопаузы. Задача врачей — помочь пациенткам максимально мягко войти в период постменопаузы, минимизировав проявления климактерического синдрома. В настоящее время наиболее эффективным методом терапии ранних климактерических симптомов является менопаузальная гормональная терапия. В статье рассмотрены современные подходы к проведению менопаузальной гормональной терапии при возникновении менопаузальных расстройств, подходы к подбору менопаузальной гормональной терапии с учетом особенностей каждой конкретной пациентки. Рассматриваются терапевтические эффекты и возможности менопаузальной гормональной терапии, проблемы ее приемлемости, а также ведение пациенток в постменопаузальном периоде с маточными кровотечениями.

**Ключевые слова:** женщины, менопауза, гормональная терапия, маточные кровотечения.

**Для цитирования:** Хашукоева А. З., Бурденко М. В., Оверко А. В., Рыжова Т. Е., Сафониная М. С. Ведение пациенток с маточными кровотечениями на фоне менопаузальной гормональной терапии // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 29-34. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.006

## Management of patients with uterine bleeding during menopausal hormone therapy

A. Z. Khashukoeva<sup>\*, 1</sup>, M. V. Burdenko<sup>\*</sup>, A. V. Overko<sup>\*</sup>, T. E. Ryzhova<sup>\*\*</sup>, M. S. Safonina<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>\*\*</sup> Russian Clinical and Research Center of Gerontology N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Abstract.** The trends in life expectancy that have been observed in recent decades directly affect the activities of an obstetrician-gynecologist due to the fact that women need not only to live a long life, but also to reduce the number of diseases, the development of which is often associated with the onset of the menopausal transition and postmenopause. The task of doctors is to help patients to enter the postmenopausal period as gently as possible, minimizing the manifestations of the climacteric syndrome. Currently, the most effective method of treating early climacteric symptoms is menopausal hormone therapy. The article discusses modern approaches to the conduct of menopausal hormone therapy in the event of menopausal disorders, approaches to the selection of menopausal hormone therapy, taking into account the characteristics of each individual patient. The therapeutic effects and possibilities of menopausal hormone therapy, the problems of its acceptability, as well as the management of postmenopausal patients with uterine bleeding are considered.

**Keywords:** women, menopause, hormonal therapy, uterine bleeding.

**For citation:** Khashukoeva A. Z., Burdenko M. V., Overko A. V., Ryzhova T. E., Safonina M. S. Management of patients with uterine bleeding during menopausal hormone therapy // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 29-34. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.006

**В** условиях развития современного мира наметилась устойчивая тенденция к увеличению продолжительности жизни людей, которая наблюдается во всех странах независимо от того, относятся ли последние к развитым или находятся на этапе развивающихся. Многочисленные медико-социальные исследования подтверждают тот факт, что сегодня люди живут значи-

тельно дольше. По всей видимости, этого удалось достичь благодаря бурному развитию медицины в целом и здравоохранения в частности, а также ведению грамотной социальной политики, которая позволяет внедрять результаты многоуровневой работы по улучшению здоровья нации в повседневную жизнь человечества. По прогнозам различных специалистов в будущем количество людей в возрастной категории старше 60 лет существенно возрастет, а к 2050 г., возможно, даже превысит количество детей практически

<sup>1</sup> Контактная информация: azk05@mail.ru

вдвое. Безусловно, столь существенное увеличение продолжительности жизни не может не воодушевлять. Однако только лишь достижение долголетия не является окончательным этапом модернизированной медико-социальной политики. Принципиально важной задачей, стоящей перед большим количеством специалистов, является не только продление жизни каждого конкретного человека, но и улучшение ее качества. Это весьма значимо для людей старшего возраста, которые представляют собой немалую группу социально активных граждан, деятельность которых, профессиональная в том числе, влияет на развитие экономики каждого конкретного государства.

Соответственно количество женщин, входящих в период климактерия, также увеличивается с течением времени. Поэтому тенденции по увеличению продолжительности жизни, которые наблюдаются в последние десятилетия, напрямую затрагивают деятельность акушера-гинеколога ввиду того, что женщинам необходимо не только прожить долгую жизнь, но и снизить количество заболеваний, развитие которых нередко связано с наступлением периода менопаузального перехода и постменопаузы. Известно, что современные женщины 40% своей жизни будут проводить в периоде постменопаузы, из которых 85% столкнулись хотя бы с одним проявлением климактерического синдрома [2]. А учитывая высокую социальную активность женщин, перед врачами стоит большая задача — помочь пациенткам максимально мягко войти в период постменопаузы, минимизировав проявления климактерического синдрома. Известно, что климактерический синдром значительно снижает работоспособность и увеличивает вероятность пропусков работы по больничным листам на 82% [3]. Соответственно при возникновении менопаузальных расстройств всем женщинам, у которых нет противопоказаний, рекомендуют проведение менопаузальной гормональной терапии, подбор которой осуществляется персонализированно с учетом всех особенностей каждой конкретной пациентки.

Наиболее оптимальным временем начала гормональной терапии является перименопаузальный период. Иначе его называют «окном терапевтических возможностей», потому что именно в этот временной отрезок, охватывающий срок менопаузального перехода, менопаузу и 1 год постменопаузы, появляются и прогрессируют первые симптомы климактерического синдрома, которые беспокоят пациенток. Начав коррекцию гормонального дефицита именно в это время, можно предупредить развитие тяжелых соматических заболеваний, манифестация и быстрое развитие которых приходится в основном на поздний постменопаузальный период. Поэтому своевременное назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) способно предотвратить или смягчить негативные влияния гипоестрогенного состояния. К сожалению, в нашей стране ситуация с назначением МГТ оставляет желать лучшего. К 2020 г. в РФ проживало около 79 млн женщин, из них почти 16 млн — в возрасте 44–59 лет. В периоде постменопаузы находятся порядка 7 млн. При этом около трети из них могут иметь среднетяжелое или тяжелое течение климактерического синдрома. Безусловно, у примерно 20% женщин имеются те или иные противопоказания к проведению МГТ, однако подавляющее большинство женщин могут осуществлять гормональную коррекцию. Тем не менее на сегодняшний день лишь 355 тыс. пациенток в России принимают гормональную терапию, что составляет всего 1,3% от того количества женщин, которое должно быть охвачено лечением [14].

В течение физиологической перестройки женского организма, когда происходит истощение овариальных фолликулов, ведущее к угасанию функции яичников, снижению производства эстрогена и десенсибилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси обратной связи [1], выделяют несколько этапов. Первым из них является период менопаузального перехода, который начинается в возрасте 40–45 лет и продолжается вплоть до полного прекращения менструаций. Именно в это время могут возникать первые неприятные ощущения, связанные с гормональным дисбалансом — психосоматические и вазомоторные нарушения, которые выражаются в появлении приливов жара, чередующихся с ознобом, и ночной потливости [4], а также в изменении настроения, нарушении сна, артериальной гипо- или гипертензии. Стоит отметить, что эти симптомы, которые встречаются наиболее часто — у 50–80% женщин в климактерии [4], впервые могут возникнуть и в ранней постменопаузе, проскочив перименопаузу. Интересным фактом также является то, что появление вазомоторных и других симптомов менопаузы ассоциировано с большим риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в постменопаузальном периоде [5]. Во время менопаузального перехода отмечаются гормональные изменения — при продолжающихся менструациях на 2–3 день кровяных выделений фиксируют повышение концентрации ФСГ, уровень которого превышает таковой в репродуктивном периоде. При этом концентрация эстрадиола и простагландина E2 снижается.

Следующий этап репродуктивного старения — наступление менопаузы, которое можно оценить лишь ретроспективно после 12 месяцев отсутствия кровяных выделений из половых путей. Далее следует постменопауза, в которой выделяют раннюю стадию, которая по мнению разных авторов длится от 5 до 8 лет, и позднюю стадию. В постменопаузе вазомоторные симптомы уходят уже на второй план, уступая своеобразием первенство таким нарушениям, как урогенитальные и сексуальные расстройства, ухудшение состояния кожных покровов и других придатков кожи, которые относят к средневременным симптомам, возникающим приблизительно через 2–5 лет после последней менструации. Продолжаются изменения в гормональном профиле: прогрессивно увеличивается концентрация ФСГ, снижаются уровни ингибина В, АМГ и простагландина E2. В период поздней постменопаузы вазомоторные симптомы уже практически не беспокоят пациенток, наиболее ярко представлены проявления поздних нарушений, которые манифестируют в виде кардиоваскулярных заболеваний, остеопороза и выраженной дислипидемии.

Климактерический синдром, характеризующийся появлением различных симптомов, обусловленных состоянием гипоестрогении, представляет собой огромную медико-социальную проблему ввиду того, что он регистрируется у подавляющего большинства женщин в той или иной степени выраженности. По своей сути климактерический синдром есть не что иное, как нарушенная адаптация к снижению уровня половых гормонов. Всего у 15–20% женщин, вступающих в фазу репродуктивного старения, практически не возникает жалоб. Иными словами, у таких пациенток течение климактерии происходит по физиологическому пути. Однако большинство пациенток требуют к себе повышенного внимания, так как климактерический синдром имеет среднетяжелое или даже тяжелое течение, что существенно снижает качество жизни.

## Терапевтические эффекты МГТ и здоровье пациенток

Учитывая влияние, которое оказывает климактерический синдром на здоровье пациенток, подбор и назначение МГТ являются абсолютно обоснованными и должны быть первой линией терапии [9]. К тому же своевременно назначенное лечение не просто улучшает состояние женщин, но и достоверно снижает количество заболеваний в периоде поздней постменопаузы.

В настоящее время МГТ является наиболее эффективным методом терапии ранних климактерических симптомов. Гормональная коррекция продемонстрировала высокую эффективность в отношении приливов и повышенного потоотделения. Кроме того, МГТ положительно влияет на такие симптомы, связанные с гипоестрогенией, как проблемы со сном, перепады настроения, чувство подавленности и диспареуния [13].

Доказано, что МГТ эффективна в отношении возникновения остеопороза [10], который в особо выраженных случаях приводит к инвалидизации женщин. Известно, что более 85% всех эпизодов снижения минеральной плотности костей приходится именно на период постменопаузы [6]. Наиболее грозное осложнение, возникающее на фоне остеопороза, — перелом шейки бедра, который невозможно корригировать консервативными методами лечения. Таким образом, при переломе шейки бедра потребуются длительная и не самая простая операция по эндопротезированию, проведение которой не всегда удастся осуществить. В случае отсутствия оперативного лечения чуть меньше половины пациенток становятся инвалидами после переломов такого уровня сложности. Дефицит эстрогенов также оказывает большое влияние на состояние кожи и хрящевых образований, в том числе межпозвоночных дисков. Кожный покров теряет свой тургор, также увеличивается количество остеоартритов. Это обусловлено тем, что эстрогены принимают активное участие в метаболизме соединительных тканей всего организма. Во время постменопаузы соединительнотканного компонента становится существенно меньше, ввиду чего наблюдается старение всех структур, в которые он входит. Поэтому назначение МГТ может улучшить состояние здоровья женщин, а в некоторых случаях ряд патологических процессов, происходящих на фоне гипоестрогении, сделать обратимыми. Снижение уровня эстрогенов также оказывает колоссальное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Помимо непосредственного участия в обменных процессах в соединительной ткани, входящей в состав всех структур СССР, эстрогены через собственные рецепторы оказывают влияние на функционирование гладкомышечных структур сосудистой стенки, эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. Экзогенное поступление эстрогенов при их дефиците в климактерическом периоде доказанно уменьшает риск развития различных ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца, а следовательно снижает показатели смертности от этой группы заболеваний, что подтверждено положением Глобального консенсуса. Положительное влияние МГТ также отмечено с позиции когнитивных функций пациенток. При условии начала терапии в ранней постменопаузе или в период перименопаузы возможно уменьшение риска развития сенильной деменции и болезни Альцгеймера. Однако в более поздние сроки начала лечения положительный эффект МГТ в отношении когнитивных функций не отмечен.

Интересные исследования были проведены по поводу влияния МГТ на здоровье женщин в отношении риска появления

сахарного диабета (СД). Проблема СД 2 типа является очень актуальной для женщин старшего возраста ввиду того, что уменьшение концентрации Е2, которое наблюдается уже в период менопаузального перехода, приводит к увеличению риска развития СД 2 типа на 47%, что подтверждают многочисленные исследования [7]. А появление любого климактерического симптома, независимо от степени его тяжести, связано с повышением частоты развития СД 2 типа на 18%. Вероятность появления заболевания возрастает параллельно с тяжестью и продолжительностью симптомов, независимо от наличия или отсутствия ожирения, которое является неотъемлемым спутником диабета [8]. Исходя из данных, представленных рядом авторов, женщины, принимающие комбинированный режим МГТ, реже болеют СД 2 типа, чем пациентки, не использующие гормональную терапию. При использовании монотерапии эстрогенами риск заболеваемости диабетом был также ниже, чем в популяции, однако применение только эстрогенов оказалось менее эффективным в сравнении с комбинированной схемой (12% против 21%). Иначе говоря, при применении МГТ у женщин с климактерическими симптомами возможны снижение риска СД 2 типа и улучшение липидного профиля [11, 12]. Между тем МГТ пока не рассматривают как метод профилактики возникновения СД ввиду недостаточного количества исследований в этом направлении. При уже имеющемся СД назначение МГТ не противопоказано. В этом случае необходимо обратить внимание на то, чтобы гестаген, входящий в состав препарата, был нейтральным в метаболическом плане. Поэтому предпочтение в данном случае стоит отдавать препаратам, содержащим в своем составе дидрогестерон. Применение гестагенов с андрогенным эффектом способствует повышению толерантности к глюкозе, концентрации свободных жирных кислот и прогрессированию ожирения абдоминального типа [15].

Одним из наиболее важных моментов, связанным с проведением МГТ, является относительная безопасность терапии в плане злокачественных заболеваний эндометрия. Именно страх возникновения онкологического процесса нередко отталкивает пациенток от приема МГТ, потенциальная польза которой значительно превышает потенциальный риск. Стоит отметить, что по мнению большого числа специалистов циклический прием МГТ даже снижает риск возникновения рака эндометрия в сравнении с теми пациентками, которые никогда не принимали гормональные препараты. Относительно вероятности развития рака шейки матки на фоне МГТ также существует доказательная база, данные которой свидетельствуют о том, что риск заболевания не возрастает, а некоторые исследователи утверждают, что он даже снижается. Исходя из приведенных сведений можно заключить, что назначение МГТ при наличии показаний для ее проведения с учетом всех противопоказаний действительно способно существенно улучшить большое количество показателей здоровья женщин как в ближайшее время, так и в отдаленном будущем [16].

Одним из краеугольных моментов назначения МГТ является срок лечения: препараты данной группы должны быть назначены пациенткам, возраст которых не превышает 60 лет, а длительность менопаузы составляет менее 10 лет. В противном случае пользы от проводимого лечения не будет абсолютно никакой, а риски по возникновению тех или иных осложнений, которые характерны для МГТ, существенно возрастут. Если же терапия назначена своевременно при отсутствии противопоказаний

к ее проведению, то вероятность появления осложнений от МГТ весьма невысока; при отмене лечения риски не будут превышать среднепопуляционные.

## Терапевтические возможности МГТ

МГТ включает в себя большое количество гормональных препаратов, применение которых эффективно при терапии климактерического синдрома. Кроме того, существуют также различные режимы приема МГТ, поэтому благодаря их наличию у врачей есть достаточное количество различных вариантов, среди которых можно выбрать наиболее адаптированный к конкретной пациентке. Гормональное лечение с целью коррекции климактерического синдрома можно принимать в виде монотерапии эстрогенами или прогестагенами. Эстрогенотерапию осуществляют приемом эстриола, эстрадиола валерата или 17 $\beta$ -эстрадиола. Однако такой режим МГТ допустим только для женщин, у которых была ранее удалена матка. В противном случае применение эстрогенов при сохраненной матке сопряжено с высоким риском развития гиперпластических процессов эндометрия и, как следствие, рака эндометрия. Поэтому женщинам с интактной маткой непременно нужно принимать эстрогены в комплексе с прогестагенами. Гестагены в качестве монотерапии могут быть использованы у пациенток в перименопаузе, когда требуется регуляция цикла или же существуют гиперпластические процессы эндометрия, возникшие на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении.

Второй режим МГТ — это использование комбинированной терапии в циклическом режиме двухфазными препаратами, которые имеют в своем составе как эстрогеновый, так и прогестагеновый компоненты. Начало такой терапии комбинированными препаратами возможно в фазу менопаузального перехода или в перименопаузу. Также в качестве МГТ можно применять монофазную комбинированную терапию в непрерывном режиме, в которую также входят эстроген и прогестаген, но уже в значительно меньших дозировках [19]. В зависимости от выбранного режима МГТ у женщин имеются или отсутствуют циклические кровяные выделения из половых путей. При проведении циклической терапии наблюдаются регулярные кровяные выделения из половых путей, представляющие собой менструальноподобную реакцию. Непрерывный режим монофазной комбинированной терапии предполагает отсутствие ежемесячных кровяных выделений.

## Проблемы приемлемости МГТ

Большой проблемой современной медицины является негативное отношение к гормонотерапии, в частности к той, которая назначается женщинам, находящимся в перименопаузальном и постменопаузальном периодах жизни [17]. Нередко пациентки относятся к такому виду терапии с большими подозрениями и опасениями, в связи с чем существует низкая приверженность к лечению. Помимо колоссальной проблемы гормонофобии, которую в нашей стране пока что не удается победить и которая в большинстве случаев является абсолютно необоснованной, ситуация с применением МГТ осложняется тем, что не только пациентки боятся развития осложнений и различных побочных эффектов, но и врачи других специальностей вносят свою лепту в негативное отношение к МГТ из-за отсутствия достаточных знаний [20].

Одним из таких моментов, отталкивающих от использования гормонотерапии, является риск возникновения аци-

клических кровотечений из половых путей на фоне лечения. Надо сказать, что вероятность возникновения кровотечения крайне мала, особенно в постменопаузе. Однако даже малая вероятность появления кровяных выделений пугает пациенток, особенно тех, у кого менстуральная функция уже отсутствует. Стоит отметить, что появление ациклических кровяных выделений при циклическом применении МГТ в период менопаузального перехода возможно в течение первых нескольких месяцев, когда происходит адаптация организма к экзогенному поступлению гормонов. В дальнейшем ациклические кровотечения, если таковые и возникли, должны прекратиться. Пациентки, принимающие МГТ, должны находиться на динамическом наблюдении, которое предполагает мониторинг эффективности лечения и нежелательных проявлений на фоне МГТ через 6–8 недель после начала лечения. В дальнейшем пациентки должны посещать врача каждые полгода в течение первого года терапии, а затем лишь 1 раз в год при условии хорошей переносимости лечения. С целью минимизации вероятности появления ациклических кровяных выделений препарат для МГТ должен иметь достаточно низкую дозу эстрогенов, но не менее того уровня, который обладает терапевтическим эффектом относительно менопаузальных симптомов.

При использовании непрерывного комбинированного режима МГТ, который показан женщинам в период постменопаузы, также возможно возникновение кровотечений из половых путей той или иной степени выраженности. У большинства женщин на фоне непрерывной менопаузальной терапии наблюдается аменорея, однако у некоторых все же возникают кровяные выделения в первые месяцы лечения, что, как уже упоминалось ранее, возникает крайне редко.

На данный момент времени пока нет абсолютно четкого понимания, по какой причине происходят кровотечения на фоне непрерывной комбинированной МГТ у женщин в постменопаузе. Безусловно, некоторые звенья патогенеза уже изучены, но зачастую они могут объяснить причину кровотечения лишь в общих чертах. Поэтому врачам, сталкивающимся с появлением кровотечения на фоне непрерывной комбинированной МГТ, достаточно непросто решить задачу по ведению таких пациенток.

## Ведение пациенток в постменопаузальном периоде с маточными кровотечениями на фоне приема МГТ

Особо пристального внимания заслуживают пациентки постменопаузального периода. В период постменопаузы вообще не должно быть кровяных выделений из половых путей, даже самых скудных, так как их появление — тревожный симптом, ориентирующий на онконастороженность. Появление кровяных выделений у женщин в постменопаузе на фоне приема МГТ имеет не меньшее значение. И если в первом случае тактика врача ясна, то во втором есть ряд затруднений. К сожалению, на данный момент времени нет единого разработанного и утвержденного алгоритма ведения пациенток с маточными кровотечениями на фоне приема МГТ. Тем не менее врачи должны четко понимать, какие шаги необходимо предпринимать, исходя из создавшейся клинической ситуации. Несмотря на то, что выявлены и объяснены некоторые аспекты патогенеза маточного кровотечения, все же этих знаний пока недостаточно, чтобы разработать протокол ведения таких пациенток. В этой связи необходимо проводить активные



исследования по вопросам патогенеза кровотечений в постменопаузе на фоне МГТ.

Как уже упоминалось ранее, кровотечения, хоть и редко, могут возникнуть в первые месяцы приема МГТ. Однако само наличие таких симптомов должно насторожить врачей. Несмотря на то, что перед назначением МГТ пациентки проходят тщательное и детальное обследование с включением инструментальных и лабораторных методов исследования, а также с проведением консультаций у различных специалистов, за короткий срок лечения могут сформироваться патологические процессы, которые будут обуславливать наличие тревожных симптомов.

При появлении кровяных выделений из половых путей на фоне гормональной коррекции гипоестрогении необходимо повторно тщательно обследовать пациентку с целью выяснения причины кровотечения. Помимо клинических, биохимических и коагулологических исследований анализов крови, пациентки также должны пройти УЗИ органов малого таза. В случае наличия каких-либо патологических изменений при УЗ-сканировании женщину с кровяными выделениями в постменопаузе следует госпитализировать с целью проведения оперативного лечения, в которое будет входить гистероскопия с последующим раздельным диагностическим выскабливанием слизистой цервикального канала и стенок полости матки, а также отменить гормональную терапию.

Дальнейшее назначение МГТ напрямую связано с результатами гистологического исследования. При возникновении гиперплазии эндометрия требуется лечение данного патологического процесса с последующей оценкой дальнейшей тактики ведения пациентки. В случае необходимости коррекции состояния пациентки в отношении климактерического синдрома и при наличии противопоказаний к МГТ, которым в данном случае будет являться гиперпластический процесс, можно использовать альтернативные методы лечения препаратами на основе растительных компонентов, которые способны оказывать симптоматический эффект [18].

Если при проведении обследования по поводу появления кровяных выделений из половых путей не было выявлено органической патологии, МГТ можно продолжить с обязательной корректировкой дозы препарата, не забывая о необходимости дальнейшего обследования у врачей других специальностей, например, у терапевтов. В этом случае можно повторно назначить МГТ под тщательным контролем за состоянием пациентки. Однако в данном случае рекомендовано использовать более низкие терапевтические дозы.

### Терапевтические возможности

На сегодняшний день у врачей есть немалое количество лекарственных средств, которые можно использовать в качестве МГТ. Наиболее широко распространена линейка препаратов Фемостон®. На фармацевтическом рынке представлены 4 вариации препарата, которые отличаются друг от друга количеством действующих веществ, входящих в состав препарата, благодаря чему можно подобрать оптимальную терапию для каждой конкретной пациентки с учетом всех ее индивидуальных особенностей. Возможность титрования препарата качественно выделяет Фемостон® перед всеми другими торговыми марками. Состав препарата также имеет ряд преимуществ: в Фемостон® входят дидрогестерон, представляющий собой аналог натурального прогестерона, и микронизированный 17β-эстрадиол. Микронизированный 17β-эстрадиол оказывает наименее выраженное неблагопри-

ятное действие на гепатоциты, чем другие эстрогенные компоненты, входящие в состав препаратов для лечения климактерического синдрома. Дидрогестерон также имеет большое количество положительных характеристик. Несмотря на то, что он максимально близок к натуральному прогестерону, имеющиеся структурные отличия обуславливают его метаболическую стабильность и высокую активность при пероральном применении. Кроме того, он не влияет на фармакокинетические параметры 17β-эстрадиола. Данные многочисленных проведенных исследований свидетельствуют о том, что дидрогестерон не повышает риск возникновения рака молочной железы и даже стимулирует апоптоз раковых клеток в отличие от синтетических гестагенов [21, 22]. Также применение дидрогестерона не показало статистического повышения риска венозных тромбозов независимо от возраста пациенток, индекса массы тела, длительности или режима приема препарата [23]. Кроме того, дидрогестерон является безопасным в отношении риска развития рака эндометрия и не имеет негативного влияния на метаболизм [24, 25]. Также дидрогестерон не влияет на уровень андрогенов, в то время как другие гестагены могут увеличивать их уровень, что будет обуславливать возникновение гиперандрогенных состояний [26].

При купировании климактерических симптомов в постменопаузе наиболее рационально применять Фемостон® конти, который содержит 1 мг микронизированного 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона. Этот препарат назначается в непрерывном режиме после соответствующего и тщательного обследования пациенток с проведением дополнительного обследования через 6-8 недель после начала приема, который потом следует повторить через 6 мес. В случае хорошей переносимости и высокой эффективности препарата через некоторое время можно перейти на еще более мягкую форму — Фемостон® мини, в котором содержание активных веществ в 2 раза меньше, чем в Фемостон® конти. Один из принципов МГТ состоит в том, чтобы вести пациентку на максимально низких, но при этом эффективных дозах препарата. Поэтому если в течение длительного времени, а именно более 6 месяцев терапии отсутствуют проявления климактерического синдрома, рационально перейти на препарат с меньшими концентрациями действующих веществ.

Низкодозированные препараты линейки Фемостон® благоприятно влияют на различные проявления климактерического синдрома. Они доказанно уменьшают резорбцию костной ткани, тем самым значительно снижают риск патологических переломов. Также они оказывают благоприятное действие на метаболизм, увеличивая количество ЛПВП и уменьшая концентрацию ЛПНП, снижают количество гомоцистеина, который может оказывать негативное влияние на ССС. Кроме того, отмечено положительное влияние препаратов на липидный профиль. Таким образом, применяя комбинированную МГТ в непрерывном режиме, удается достичь кардиопротективного эффекта, что качественно отражается в снижении количества ССЗ в постменопаузальном периоде. У подавляющего большинства пациенток, длительно принимающих низкодозированные препараты линейки Фемостон®, не возникает увеличения массы тела, не возрастают риски по развитию рака молочных желез и эндометрия, а также крайне редко встречаются эпизоды маточных кровотечений, что подтверждают многочисленные исследования. Одно из последних было посвящено изучению эффективности и безопасности препарата Фемостон® мини.

В результате были получены сведения о хорошей переносимости терапии во всех группах исследования. Данных за возникновение рака молочных желез не было, и лишь в одном случае были получены сведения о развитии простой гиперплазии эндометрия. Таким образом, применение ультранизкодозированной терапии с использованием 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона в разных подгруппах пациенток продемонстрировало достаточную эффективность и абсолютную безопасность в терапии климактерического синдрома [27]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Perlman et al. The etiology of menopause: not just ovarian dysfunction but also a role for the central nervous system // *Global Reproductive Health*. 2018; 3: e08.
- Gartoulla P., Bell R. J., Worsley R., Davis S. R. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability // *Maturitas*. 2016; 87: 33-39.
- Griffiths A., Ceausu I., Depypere H. et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women // *Maturitas*. 2016; 85: 79-81.
- Юренина С. В. Современные подходы к коррекции менопаузальных расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 88 с.  
[Yureneva S. V. Sovremennyye podkhody k korrektsii menopauzal'nykh rasstroystv. [Modern approaches to the correction of menopausal disorders.] M.: GEOTAR-Media, 2019. P. 88.]
- Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., Kavousi M., Franco O. H. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417. eCollection 2016.
- Хамошина М. Б., Бриль Ю. А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 20 с.  
[Khamoshina M. B., Bril' Yu. A. Menopauzal'nyye rasstroystva: variativnost' terapevticheskikh podkhodov. [Menopausal disorders: variability of therapeutic approaches] M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2014. P. 20.]
- Park S. K., Harlow S. D., Zheng H., et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes // *Diabet. Med*. 2017; 34: 531-538.
- Gray K. E., Katon J. G., LeBlanc E. S., et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? // *Menopause*. 2018; 25 (5): 520-530.
- Baber R. J., et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016; 19: 109-150.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2017; 24: 728-753.
- Anagnostis P. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2020; 135: 82-88. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32209279.
- Slopien R., et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2018; 117: 6-10.
- Informed Health Online. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2006. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279309/?report=printable. Accessed April 3, 2019.
- Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии // ОРГЗДРАВ. 2020, 4.  
[Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo effekta pri priyeme menopauzal'noy gormonal'noy terapii [Assessment of the demographic, social and economic effect of taking menopausal hormone therapy] // ORGZDRAV. 2020, 4.]
- Anagnostis P., Bitzer J., Cano A., et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2020; 135: 82-88.
- Зайдиева Я. З. Маточные кровотечения в климактерии на фоне заместительной гормональной терапии: эффект прогестогенов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13 (5): 28-31.  
[Zaydiyeva YA. Z. Matochnyye krvotecheniya v klimakterii na fone zamestitel'noy gormonal'noy terapii: effekt progesteronov [Uterine bleeding in menopause against the background of hormone replacement therapy: the effect of progestogens] // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013; 13 (5): 28-31.]
- Татарова Н. А., Айрапетян М. С., Жигалова Е. В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода // РМЖ. 2017; 2: 98-103.  
[Tatarova N. A., Ayrapetyan M. S., Zhigalova Ye. V. Startovaya terapiya klimaktericheskogo sindroma perekhodnogo menopauzal'nogo perioda [Initial therapy of climacteric syndrome of the transitional menopausal period] // RMJ. 2017; 2: 98-103.]
- Зайдиева Я. З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии // РМЖ. Мать и дитя. 2017; 12: 873-878.  
[Zaydiyeva Ya. Z. Al'ternativnaya terapiya menopauzal'nykh rasstroystv u zhenshchin v klimakterii [Alternative therapy of menopausal disorders in women in menopause] // RMJ. Mat' i ditya. 2017; 12: 873-878.]
- Клинические рекомендации (протокол лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» (утв. президентом Российского общества акушеров-гинекологов). М., 2018. 40 с.  
[Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) «Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhraneniye zdorov'ya zhenshchin v zreloem vozraste» (utv. prezidentom Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov). [Clinical guidelines (treatment protocol) «Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood» (approved by the President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists)] M., 2018. P. 40.]
- Cutimanco-Pacheco V., Arriola-Montenegro J., Mezones-Holguin E., Niño-García R., Bonifacio-Morales N., Lucchetti-Rodríguez A., Ticona-Chávez E., Blümel J. E., Pérez-López F. R., Chedraui P. Menopausal symptoms are associated with non-adherence to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected middle-aged women // *Climacteric*. 2020; 23 (3).
- Yang Z., Hu Y., Zhang J., Xu L., Zeng R., Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (2): 87-92.
- Gompel A., Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment // *Climacteric*. 2018; 21 (4): 326-332.
- Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *Br. Med. J*. 2019; 364: k4810.
- Sjögren L. L., Mørch L. S., Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review // *Maturitas*. 2016; 91: 25-35.
- Yang Z., Hu Y., Zhang J., Xu L., Zeng R., Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (2): 87-92.
- Капеева Е. Н. Тромбозы и гестагены // Доктор.Ру. 2019; 7 (162): 57-64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64.  
[Kareva E. N. Trombozy i gestageny [Thrombosis and gestagens] // Doktor.Ru 2019; 7 (162): 57-64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64.]
- Tsiligiannis S. et al. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms // *Maturitas*. 2020.