

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Е. Межевитинова**, доктор медицинских наук,  
**Э. Довлетханова**, кандидат медицинских наук,  
**А. Ледина**, кандидат медицинских наук  
 НЦ АГиП им. В.И. Кулакова, Москва  
**E-mail:** eldoc@mail.ru

*В ряде исследований показано, что применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ), начатое в период перименопаузы, достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани, не повышает при длительном приеме (5 лет) риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также рака молочной железы. Кроме того, ЗГТ положительно сказывается на сохранении когнитивных функций.*

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, климактерический синдром, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, рак молочной железы, когнитивные функции, деменция.

В последнее десятилетие пристальное внимание уделяется здоровью женщин старших возрастных групп. Это связано с увеличением продолжительности жизни и улучшением социально-экономических условий жизни населения в большинстве экономически развитых стран мира [13].

Демографические показатели, полученные при переписи, подтверждают, что старение населения – устойчивая тенденция нашего времени. За последние десятилетия доля людей в возрасте старше 60 лет возросла с 11,6 до 15,0%. По современным представлениям, средний возраст менопаузы составляет 49 лет – 51 год, причем если 50 лет назад до менопаузы доживали 28% женщин и до 75 лет – 5%, то в настоящее время указанный рубеж переступают соответственно 90 и 55% женщин [8]. К тому же вместо пассивного восприятия неизбежных перемен в организме женщины, господствовавшего прежде, отмечен переход к концепции активного долголетия с сохранением привычного образа жизни. В связи с этим приобретают актуальность медицинские и социальные проблемы, связанные с менопаузой.

Известно, что у женщин в перименопаузальном периоде происходит снижение синтеза половых гормонов яичниками. Дефицит эстрогенов, с одной стороны, – закономерное физиологическое явление, а с другой – играет основную роль в возникновении нарушений в различных органах и системах и развитии климактерического синдрома (КС).

Согласно терминологии ВОЗ, менопауза представляет собой стабильное прекращение менструаций вследствие утраты фолликулярной активности яичников.

Развивающийся при КС симптомокомплекс осложняет физиологическое течение климактерического периода [5]. К основным проявлениям КС относятся нейровегетативные, обменно-эндокринные, психоэмоциональные проявления КС, сердечно-сосудистые, урогенитальные расстройства,

остеопороз, которые могут значительно ухудшать качество жизни женщины [6].

Данные о частоте КС неоднозначны; она зависит от особенностей изучавшихся популяций, региона проживания, этнической принадлежности женщин, методологических подходов при этой патологии [7, 11], а также от возраста обследованных и длительности периода постменопаузы. Если в пременопаузе она составляет 20–30%, непосредственно после менопаузы – 35–50%, то через 2–5 лет снижается до 2–3%. Индивидуальная длительность климактерия может варьировать от 1 года до 15 лет [5].

Особенности клинического течения и развития КС у женщин в значительной степени определяются резервными возможностями высших отделов ЦНС, изменениями гипоталамических структур, генетических особенностей организма, социальных и других факторов [4].

Среди наиболее типичных проявлений КС – приливы жара к лицу, голове и верхней половине туловища, потливость, учащенное сердцебиение, головокружение, эмоциональная лабильность, нарушения сна, парестезии, утомляемость и т.д. Нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения относятся к ранним проявлениям КС. Урогенитальные нарушения, которые встречаются у 80% женщин, возникают в среднем через 4–5 лет после наступления менопаузы. При этом могут отмечаться зуд, кровотечения или диспареуния, рецидивирующие вагинальные инфекции, болезненное и непроизвольное мочеиспускание. К поздним проявлениям КС относятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и остеопороз [5, 12].

Проведенные исследования показали, что вазомоторные симптомы лидируют среди расстройств, связанных с менопаузой, и являются ведущей причиной обращения к врачу. Кроме того, в разных возрастных группах мотивы для визита к врачу свои: у женщин до 40 лет – это страх перед изменением внешности (64%), в более старшем возрасте – неудовлетворенность состоянием здоровья (77%) и желание сохранить привычное качество жизни (89%) [13]. Воспринимая собственное здоровье как состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только как отсутствие болезни, женщина, обращаясь к врачу, стремится поддержать тот высокий уровень качества жизни, который был в период, предшествовавший климактерическому.

Официальная позиция Европейского общества по изучению менопаузы и андропаузы (EMAS) обращает внимание не столько на проблемы качества жизни в перименопаузальном периоде, сколько признает необходимым изменение образа жизни в сочетании с использованием ЗГТ с целью улучшения качества жизни при КС, сексуальных проблемах и остеопеническом синдроме [8].

Поскольку при патологическом климаксе могут развиваться нарушения в различных органах и системах организма, КС можно отнести к междисциплинарной проблеме. Практически всем пациенткам, страдающим КС, показаны комплексное обследование и консультация врачей смежных специальностей. В то же время ведущая роль врача акушера-гинеколога в лечении больных с КС обусловлена необходимостью выбора соответствующих гормональных или альтернативных методов лечения и дозового режима лекарственных препаратов.

Вопросы наблюдения и лечения женщин в климактерическом периоде продолжают широко обсуждаться. Для терапии женщин с патологическим течением климакса

применяются различные методы воздействия: традиционная гормональная терапия, альтернативные методы медикаментозного лечения (антидепрессанты, транквилизаторы, сердечно-сосудистые средства, препараты кальция, магния, антиоксиданты, витамины), фитопрепараты и фитогормоны, плазмаферез, лечебная физкультура, гомеопатия и другие средства [4].

Наиболее эффективным способом лечения климактерических расстройств остается заместительная терапия эстрогенами, так как значительная часть изменений в организме женщины после наступления менопаузы обусловлена угасанием функции яичников и дефицитом эстрогенов.

Целью ЗГТ является фармакологическая замена утраченной гормональной функции яичников. ЗГТ — единственная терапия климактерических расстройств с доказанной эффективностью. При выборе режимов гормонотерапии учитывают возраст, данные анамнеза, наличие показаний и противопоказаний, стоимость лечения.

В связи с тем что при анализе исследований по изучению эффективности ЗГТ получены разноречивые данные о безопасности применяемых препаратов, экспертной группой международного общества по менопаузе выработаны современные показания к ЗГТ — с целью минимизации негативного влияния половых гормонов на сердечно-сосудистую систему и на риск возникновения опухолей [8].

При выборе препарата для ЗГТ учитывают [8]:

- фазу климактерия (пери- или постменопауза);
- клинические проявления КС (урогенитальные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы и т.д.);
- отношение женщины к менструально-подобной реакции;
- наличие или отсутствие матки;
- сопутствующую соматическую патологию (артериальная гипертензия — АГ, мигрень, тромбоз и/или тромбозы в анамнезе, заболевания печени и поджелудочной железы, патология молочных желез);
- профилактику остеопороза;
- улучшение качества жизни.

Эти факторы определяют путь введения препарата (перорально или парентерально), тип и дозу гормонов, режимы сочетания эстрогенов и прогестагенов.

Оптимальный срок для назначения ЗГТ — период перименопаузы, хотя в последние годы отмечается тенденция к более раннему ее началу. Обусловлено это ранним или преждевременным наступлением менопаузы (38–45 лет), длительными периодами вторичной аменореи в репродуктивном возрасте, первичной аменореей (кроме синдрома Рокитанского–Кюстнера), искусственной менопаузой (хирургической, при рентгено- и радиотерапии), ранними вазомоторными симптомами КС в перименопаузе, уrogenитальными расстройствами, риском остеопороза и ССЗ, болезнью Альцгеймера.

Перед назначением ЗГТ проводят обследование. Обязательны: 1) изучение гинекологического и соматического анамнеза; 2) УЗИ органов малого таза; 3) маммография.

Для лечения КС применяются следующие типы ЗГТ [4]:

- эстрогены в режиме монотерапии (17β-эстрадиол, эстрадиол валерат, конъюгированные эстрогены);
- комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом или непрерывном режиме;
- комбинированная эстроген-андрогенная терапия;

- монотерапия прогестагенами или андрогенами;
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов;
- тканеселективные регуляторы эстрогенной активности.

Принято выделять (В. Сметник, 2003) кратковременные и долговременные показания для ЗГТ:

- кратковременные: терапевтическое воздействие на нейровегетативные, урогенитальные, психологические, косметические симптомы;
- долговременные: профилактика остеопороза, ССЗ, депрессии, болезни Альцгеймера.

Противопоказаниями для ЗГТ являются:

- нарушения жирового обмена (врожденные или приобретенные);
- тромбозы и тромбоэмболические заболевания в стадии обострения;
- тромбоз глубоких вен;
- хронические или острые заболевания печени;
- влажные кровотечения неясного происхождения;
- внутриматочные кровотечения (до выяснения и устранения факторов, их вызывающих);
- злокачественная опухоль молочных желез;
- злокачественная опухоль эндометрия.

### РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ЗГТ

ССЗ являются ведущей причиной смерти среди женщин в США [12, 15]. Результаты обсервационных наблюдений свидетельствуют о наличии протективного эффекта ЗГТ в отношении ССЗ.

Однако проведенные рандомизированные клинические исследования не дают однозначного ответа на вопрос об эффективности терапии современными эстрогенами или эстроген-прогестинами в перименопаузе для первичной профилактики ССЗ или предупреждения иных отдаленных последствий дефицита эстрогенов [12].

Так, в систематическом обзоре и мета-анализе по оценке связи между ЗГТ и первичной профилактикой ССЗ, включая ИБС и инсульт, отмечено отсутствие доказанного протективного эффекта ЗГТ [10].

В ряде работ предотвращение ССЗ и заболеваний ЦНС путем клинических воздействий признается возможным, но требующим подтверждения.

В исследовании А. Караченцева и соавт. (2004) установлено, что используемые в ЗГТ прогестагены оказывают протективное действие в отношении сердечно-сосудистых и метаболических эффектов заместительных эстрогенов [3].

Отмечено, что при трансдермальном пути введения 17β-эстрадиола вероятность негативных сердечно-сосудистых эффектов ЗГТ значительно снижается, а также нормализуются показатели липидного обмена и фибринолиза [15]. Такой путь введения ЗГТ может быть применен у женщин с АГ в постменопаузе [3].

У женщин в постменопаузе с нормотонией ЗГТ не оказывает существенного влияния на АД, но при АГ ведет к уменьшению повышенного систолического и диастолического давления как в покое, так и при физической нагрузке [12]. Начало ЗГТ в перименопаузе улучшает показатели систолической и диастолической функций левого желудочка, повышает биоэлектрическую стабильность миокарда, снижает аритмогенность, позитивно влияет на ригидность и эластические свойства миокарда, липидный

спектр крови, показатели гемостаза и фибринолиза [17]. Назначение гормональных препаратов в постменопаузальном периоде повышает эффективность антигипертензивной терапии.

Оптимальной для профилактики и лечения ССЗ является эстроген-прогестагенная ЗГТ с применением трансдермальных форм 17 $\beta$ -эстрадиола или перорального приема эстрадиола валерата, а в качестве прогестеронового компонента – микронизированного прогестерона или его аналога дидрогестерона (дюфастона) либо прогестагена диеногеста [18]. Однако подчеркивается, что назначение ЗГТ в период поздней менопаузы нецелесообразно, вероятно, вследствие уже имеющихся органических повреждений и атеросклеротических изменений сосудов.

Кроме того, назначение в постменопаузе ЗГТ может повышать риск развития венозной тромбозной болезни, особенно в первый год использования [15].

### ОСТЕОПОРОЗ И ЗГТ

Одним из ведущих синдромов КС является нарушение баланса между процессами формирования и разрушения костной ткани. Влияние дефицита эстрогенов выражается в ускорении процессов резорбции и снижении костной массы.

ЗГТ широко используется для профилактики остеопороза и переломов. Проведенное с 1994 г. по май 2001 г. исследование с использованием баз данных Medline, HealthSTAR и Cochrane Library, включавшее данные систематического обзора и оценку использования (для предотвращения потери костной массы и переломов у здоровых женщин в постменопаузе) эстрогенов и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, показало, что лучшие результаты получены при использовании препаратов, содержащих эстроген.

Анализировали результаты только рандомизированных контролируемых и когортных исследований [10, 16]. Это позволило сделать вывод, что эстрогены способствуют снижению риска вертебральных и невертебральных переломов. В мета-анализе 22 исследований с применением эстрогена показано снижение количества невертебральных переломов до 27% (относительный риск – ОР – 0,73; доверительный интервал – 0,56–0,94). В 6 когортных исследованиях сообщалось о снижении ОР переломов бедра у женщин, получавших ЗГТ, на 20–35% [1, 16].

Данные рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов на плотность кости в поясничном отделе позвоночника, бедра, запястья свидетельствовали об увеличении плотности костной ткани в области бедра и позвоночника [2]. Представленные результаты подтверждают влияние эстрогена на повышение плотности костной ткани и защиту от переломов.

ЗГТ при снижении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в перименопаузальном периоде оказывает благоприятное защитное влияние на костную ткань, обладая как лечебным, так и профилактическим эффектом.

В исследовании И. Зазерской и соавт. [1] изучалось влияние длительной терапии (3 года) половыми стероидами на скорость костного обмена и МПКТ в раннем постменопаузальном периоде у женщин с пониженной костной массой. Продемонстрировано воздействие указанной терапии на костные структуры всего скелета, но

в большей степени – на поясничный отдел позвоночника, что подтвердило мнение о более выраженном влиянии эстрогенов на губчатую ткань кости. По мнению авторов, в результате 3-летней гормональной терапии отмечена обратная зависимость между исходным уровнем МПКТ и степенью прироста костной массы на фоне ЗГТ.

Суммируя приведенные данные, можно сделать вывод о подтверждении протективного действия ЗГТ на костную ткань.

### РИСК РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ЗГТ

Заслуживает внимания исследование по оценке риска рака молочных желез у женщин, применявших ЗГТ [9]. Были сделаны выводы о том, что монотерапия эстрогенами длительностью до 7 лет не повышала риск рака молочных желез. Более того, у женщин, находившихся на комбинированной ЗГТ (эстрогены с прогестероном или дидрогестероном) до постановки диагноза рака молочной железы, смертность от рака была ниже, чем у женщин не принимавших ЗГТ [9].

Однако при назначении комбинации эстрогенов с синтетическими гестагенами риск достоверно повышался. Он также увеличивался после 15 лет применения ЗГТ [11].

### ВЛИЯНИЕ ЗГТ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ДЕМЕНЦИЮ

При изучении влияния ЗГТ на профилактику когнитивных расстройств и деменции выявлено [14], что у женщин с ЗГТ в постменопаузе улучшились вербальная память и способность рассуждать, ускорялась реакция на внешние раздражители.

Мета-анализ показал снижение риска развития деменции в постменопаузальном периоде у женщин с ЗГТ. Большинство исследователей убеждены, что для профилактики деменции и болезни Альцгеймера необходимо начинать ЗГТ в период ранней менопаузы, так как положительное влияние эстрогенов (показатель ОР) зависит от возраста начала их применения.

Как показывают рандомизированные клинические исследования [13, 14], при начале ЗГТ в поздней постменопаузе (старше 65 лет) положительного ее влияния на когнитивные функции и деменцию не отмечается.

В настоящее время сохраняется общепринятая практика, включающая применение комбинированных препаратов (эстрогены+прогестин) или чистых эстрогенов у женщин после гистерэктомии, для купирования вазомоторных и урогенитальных нарушений, предупреждения остеопенических процессов и профилактики переломов, а также атрофических процессов в соединительной ткани и эпителии. Применение ЗГТ при КС можно рассценивать как профилактику ССЗ. Кроме того, достоверно снижается риск остеопороза и, соответственно, переломов различной локализации, а также риск развития деменции в постменопаузальном периоде.

Неоднозначность мнений в вопросе применения ЗГТ при КС связана с тем, что наряду с протективным его воздействием отмечаются и отрицательные побочные эффекты, которые ограничивают применение ЗГТ и заставляют более тщательно выбирать метод лечения КС.

Тем не менее ЗГТ является наиболее действенным методом при лечении климактерического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе.

## Литература

1. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дячук А.В. и др. Оценка эффективности применения половых стероидов в лечении остеопении и остеопороза в раннем постменопаузальном периоде (трехлетнее исследование) // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008; LVII (1): 66–75.
2. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. Обоснованность и относительная безопасность применения заместительной гормональной терапии для профилактики поздних менопаузальных осложнений // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010; LIX (2): 46–56.
3. Караченцев А.Н., Кузнецова И.В., Кобалава Ж.Д. и др. Заместительная гормональная и гипотензивная терапия в пери- и постменопаузе у больных с артериальной гипертензией // Акушерство и гинекология. – 2004; 6: 10–13.
4. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Малышева О.И. и др. Постменопаузальный остеопороз, контрацепция и заместительная гормонотерапия // Consilium. – 2000; 2 (6): 257–260.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М., 2008. – С. 475.
6. Сметник В.П., Kloosterboer H.J. Эволюция заместительной гормональной терапии // Климактерий. – 2003; 1: 3–7.
7. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. Этнические аспекты постменопаузы и эффективность заместительной терапии половыми стероидами // Акуш. и гин. – 2005; 6: 57–60.
8. Экспертная рабочая группа Международного общества по менопаузе. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause / Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе // Climacteric. – 2005; 7.
9. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. – 2008; 107 (1): 103–111.
10. Haines C. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women // Maturitas. – 2003; 45: 169–173.
11. Humphrey L. Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer. Systematic Evidence Reviews, 2002. № 14, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon.
12. Humphrey L., Takano L., Chan B. et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. Systematic Evidence Reviews, 2002, № 10, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon.
13. International Menopause Society HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues. 2008, March 29–30.
14. Leblanc E., Chan B., Nelson H. Hormone Replacement Therapy and Cognition Systematic Evidence Reviews, 2002. № 13, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
15. Miller J., Chan D. Nelson H. Hormone Replacement Therapy and Risk of Venous Thromboembolism. Systematic Evidence Reviews, 2002. № 11, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon. Rockville (MD).
16. Nelson H. Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis, Systematic Evidence Reviews, 2002. № 12 Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
17. Sitruc-Ware R., Husmann F., Thijssen J. et al. // Climacteric. – 2004; 7 (3): 108–196.
18. Warming L., Ravn P., Christiansen C. Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis // Maturitas. – 2005; 50: 78–85.

#### HORMONAL REPLACEMENT THERAPY IN TREATMENT FOR CLIMACTERIC SYNDROME

*E. Mejevitinova, MD; E. Dovletkhanova, Candidate of Medical Sciences;*

*A. Ledina, Candidate of Medical Sciences*

*V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow*

*A number of investigations have indicated that hormonal replacement therapy (HRT) initiated at perimenopause significantly suppresses bone resorption activity and fails to increase the risk of cardiovascular disease and breast cancer when used for a long time (for 5 years). In addition, HRT has beneficial effects on the preservation of cognitive functions.*

**Keywords:** hormonal replacement therapy, climacteric syndrome, osteoporosis, cardiovascular diseases, breast cancer, cognitive functions, dementia.

## КОЛЬЦЕВИДНАЯ ЦЕНТРОБЕЖНАЯ ЭРИТЕМА

**Е. Сорокина**, кандидат медицинских наук,  
**С. Масюкова**, доктор медицинских наук, профессор  
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ  
**E-mail:** dermatology-giuv@mail.ru

*Обобщены сведения об этиологических факторах и звеньях патогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье, особенностях ее клинических проявлений и данные гистологического изучения поверхностных и глубоких форм заболевания. Освещены проблемы дифференциальной диагностики центробежной эритемы с другими кольцевидными дерматозами.*

**Ключевые слова:** эритема кольцевидная центробежная Дарье, кольцевидные высыпания, дифференциальная диагностика.

Эритема кольцевидная центробежная (ЭКЦ) Дарье представляет интерес с точки зрения сложности ее дифференциальной диагностики. Под кольцевидной эритемой (термин впервые применен Дарье в 1916 г.) понимают одиночные или множественные кольцевидные и фигурные эритематозные высыпания, характеризующиеся хроническим течением, регрессирующие через 1–2 нед или длительно существующие на одном месте [10]. Все фигурные эритемы чаще всего обозначают термином «эритема кольцевидная центробежная». Ее называют также персистирующей эритемой, дугообразной персистирующей эритемой, фигурной персистирующей эритемой [2], что связано с различиями в локализации высыпаний, в их конфигурации, а также с разными вариантами эволюции кольцевидной эритемы. Патогенез заболевания неясен, в целом оно может рассматриваться как реактивный процесс.

На протяжении почти 100 лет многие авторы пытались анализировать возможные причины ЭКЦ, но в большинстве случаев триггерные факторы не могли быть идентифицированы. В литературе эритема кольцевидная описана как полиэтиологическая аллергическая реакция. Была постулирована теория реакции гиперчувствительности по множеству экзогенных и эндогенных факторов. Факторы окружающей среды могут являться причиной периодических рецидивов. Отсутствие высыпаний на открытых участках тела (лицо, кисти) и их наличие на участках, не подверженных инсоляции, свидетельствует о том, что ультрафиолетовое облучение не имеет отношения к этиологии заболевания. Часто эритема ассоциируется с инфекционными болезнями, гормональными дисфункциями, аутоиммунными заболеваниями, с приемом некоторых пищевых продуктов и лекарственных препаратов (салицилаты, антималярийные препараты, циметидин, амитриптилин), а также с онкологическими заболеваниями [7, 18, 20, 23, 24, 28, 32, 34]. Рядом авторов выявлена частая ассоциация ЭКЦ с грибковой инфекцией (до 50% случаев), с другими дерматозами неинфекционной этиологии (до 20% случаев) [22]. Рассматривают ее и как аллергический феномен в со-