

Проблемы пери- и постменопаузы

В рамках проекта Школы «Гинекологическая эндокринология и менопауза: алгоритмы принятия решений» 25 апреля 2023 года состоялся образовательный семинар по вопросам ведения пациенток в пери- и постменопаузе. Эксперты обсудили методы коррекции менопаузальных расстройств, фармакологию фитоэстрогенов, а также вопросы консультирования пациенток с избыточной массой тела в пери- постменопаузе.

Challenges in Peri- and Postmenopause

An educational workshop was held on April 25, 2023 within the project "The School 'Gynaecological Endocrinology and Menopause: Decision-Making Algorithms'", which was dedicated to the management of peri- and postmenopausal patients.

The experts (E.I. Ermakova, E.N. Kareva, Yu.B. Moskvicheva) discussed methods of menopausal disorder correction, phytoestrogen pharmacology, and consultation of overweight patients in peri- and postmenopause.

Инновационные методы коррекции менопаузальных расстройств

Ермакова Елена Ивановна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе.

Ежегодно продолжительность жизни женщин во всем мире увеличивается. Средний возраст наступления менопаузы, по данным крупнейшего метаанализа, составляет около 49 лет, а это значит, что современные женщины проводят от 30 до 40% жизни в состоянии постменопаузы. Несмотря на универсальность эндокринных изменений в ходе репродуктивного старения, менопаузальные симптомы у разных женщин различаются по своей продолжительности, специфичности, степени тяжести. В отличие от вазомоторных симптомов другие климактерические проявления (метаболические, сердечно-сосудистые и костно-мышечные заболевания, когнитивные и урогенитальные нарушения) прогрессируют и способны привести к раннему началу значительного числа возраст-ассоциированных заболеваний.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) обладает доказанной эффективностью в коррекции климактерических расстройств, профилактике болезней старения. Однако не всегда специалист может назначить гормональные препараты ввиду различных субъективных и объективных факторов. К объективным факторам относятся противопоказания и побочные эффекты, к субъективным — предубеждения и фобии в отношении МГТ. Важно отметить, что перед назначением МГТ следует обязательно оценивать факторы риска.

Если у женщины имеется совокупность значимых факторов риска, например ожирение третьей степени, неконтролируемая гипертония и отягощенный семейный анамнез по венозно-тромбоэмболическим состояниям, то, скорее всего,

специалист должен подобрать альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств.

Показания к применению альтернативной терапии климактерических расстройств:

- легкая степень климактерических нарушений;
- абсолютные противопоказания к МГТ;
- сочетание относительных противопоказаний к МГТ и факторов риска;
- отказ пациентки от гормональной терапии;
- предстоящее оперативное лечение;
- COVID-19 тяжелой степени (из-за возможности тромбоэмболических осложнений);
- период обследования;
- add-back терапия при назначении агонистов лютеинизирующего гормона — рилизинг-гормона;
- период менопаузального перехода;
- возраст пациентки старше 60 лет и длительность менопаузы более 10 лет.

Наиболее распространенное средство альтернативной коррекции менопаузальных расстройств — фитоэстрогены. Они представляют собой разнородную группу природных нестероидных растительных соединений. Благодаря сходству строения с эстрадиолом они могут вызывать как эстрогенный, так и антиэстрогенный эффект в тканях и органах. К фитоэстрогенам относятся флавоны и изофлавоны, лигнаны, куместаны и стильбены. К последней группе приковано наиболее пристальное внимание исследователей

во всем мире, поскольку ресвератрол — ее основной представитель — эффективен не только в отношении вазомоторных симптомов, но и в профилактике болезней старения.

Ресвератрол — природный фитоалексин. Он продуцируется более чем 70 видами растений в ответ на различные стрессовые воздействия. В природе существуют две формы ресвератрола: цис-форма и транс-форма. Именно транс-форма характеризуется наибольшей биологической активностью и химической стабильностью. Транс-ресвератрол, в отличие от «традиционных» фитоэстрогенов, способен связываться как с α -, так и с β -эстрогенными рецепторами.

Многие исследования посвящены влиянию ресвератрола на метаболический синдром. Показано, что ресвератрол может имитировать состояния, близкие к ограничению калорий, и увеличивать расход энергии за счет биогенеза митохондрий. Он уменьшает накопление жира в печени, оказывает ингибирующее воздействие на адипокины, снижает инсулинорезистентность. Ресвератрол усиливает метаболизм жировой ткани за счет увеличения активности липогенных ферментов и регулирует энергетический обмен в мышцах.

Достаточно хорошо изучено влияние ресвератрола на сердечно-сосудистую систему. Ресвератрол, подобно эстрогенам, уменьшает уровни атерогенных ЛПНП и увеличивает содержание ЛПВП. Он также оказывает противовоспалительное действие на кардиомиоциты, усиливает фибринолиз за счет снижения уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Он способен повышать активность эндотелиальной синтазы, что приводит к усилению продукции оксида азота, и оказывает вазодилатирующий эффект.

Представляют научный интерес и исследования действия ресвератрола на когнитивные способности. Некоторые работы показывают, что ресвератрол регулирует процесс апоптоза в нервных клетках, вызывает высвобождение нейротрофических факторов и способствует выживанию нейронов и олигодендроцитов.

Несколько исследований свидетельствуют, что ресвератрол ингибирует агрегацию и отложение β -амилоида, вызывает его деградацию и удаление, что устраняет первопричину болезни Альцгеймера.

Выявлено значительное влияние ресвератрола на запоминание и нейровизуализацию. Прием этого фитоэстрогена приводил к значительному повышению функций гиппокампа, ключевой области, участвующей в сохранении информации.

По результатам масштабного рандомизированного исследования влияния ресвератрола на плотность костной ткани, его прием в течение 12 месяцев ассоциировался с повышением минеральной плотности как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Прием ресвератрола способствовал снижению уровней маркеров костной резорбции по сравнению с таковыми в группе плацебо.

Таким образом, ресвератрол, помимо эстрогеноподобных эффектов, оказывает мультитаргетное воздействие на организм, которое достигается благодаря его химической структуре и высокому сродству к рецепторам. Ресвератрол является мощным антиоксидантом. Общеизвестно, что оксидативный стресс — неотъемлемый компонент патогенеза многих болезней старения и онкологических заболеваний. Ресвератрол препятствует реакциям перекисного окисления липидов и усиливает синтез антиоксидантных ферментов клетки. Кроме того, ресвератрол увеличивает синтез сиртуинов, особенно сиртуинов первого класса, и снижает активность основного транскрипционного фактора NF- κ B в клетке, который контролирует экспрессию генов.

Длительное время невозможно было создать эффективный препарат на основе ресвератрола из-за его высокой способности к модификации внутри организма. Только благодаря нанотехнологиям удалось разработать формы, которые в разы повышают биологическую доступность транс-ресвератрола: сублингвальные таблетки и сублингвальный спрей. В настоящее время в РФ доступны обе формы.

Эффективность сублингвального транс-ресвератрола оценена в нескольких клинических исследованиях. Показано, что количество приливов снижается практически в 4 раза и в 2–3 раза — других климактерических проявлений: перебоев в работе сердца, расстройств сна, депрессивного настроения, раздражительности, тревожности, дискомфорта в области суставов и мышц, сухости во влагалище и проблем с мочевым пузырем.

Таким образом, сублингвальная форма транс-ресвератрола — это инновационное средство для поддержания здоровья женщин в период менопаузы и менопаузального перехода. Транс-ресвератрол не только купирует вазомоторные симптомы, но и благоприятно воздействует на сердечно-сосудистую, опорно-двигательную, эндокринную, нервную системы. Он способен уменьшать риск раннего развития возраст-ассоциированных заболеваний. ■

Фармакология фитоэстрогенов: мультицелевой фокус

Карева Елена Николаевна, д. м. н., профессор кафедры фармакологии ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В клинической практике нередки случаи, когда пациентке по объективным причинам или из-за ее нежелания невозможно назначить МГТ. В таком случае можно рассмотреть применение фитоэстрогенов. Ресвератрол — один из наиболее хорошо изученных препаратов в этой группе.

Остановимся подробнее на эстрогенном компоненте механизмов действия ресвератрола. Он является активатором

рецепторов эстрогенов α и β . По сравнению с 17β -эстрадиолом ресвератрол действует менее активно на эстрогеновые рецепторы, выступая слабым агонистом. В этом и заключается его уникальное свойство — он способен работать в зависимости от клеточного контекста. Если слабый агонист попадает в ткань или клетку, где много 17β -эстрадиола, он конкурирует с эстрадиолом, связывается с рецепторами

и проявляет свой агонистический эффект. На практике мы получаем антиэстрогенное действие, потому что слабый эффект вытеснил сильный. Если же в клеточно-тканевом контексте нет эстрогенового сигнала (такие условия наблюдаются в периоде климактерия), то слабый агонист связывается с собственными рецепторами и проявляет полноценное эстрогенное действие, т. к. он влияет на рецепторы эстрадиола α и β .

Важно отметить, что ресвератрол обладает и целым набором свойств и эффектов, которые нехарактерны для 17β -эстрадиола. У ресвератрола огромное количество мишеней в тканях и органах, и его свойства: противовоспалительная активность, anti-age активность и т. д. — связаны с изменением уровней транскрипции различных генов. Среди его мишеней — киназы, факторы транскрипции, цитокины, ферменты, каспазы.

Наиболее интересной с научной точки зрения мишенью ресвератрола являются сиртуины. Это целое семейство ферментов, которые контролируют транскрипционную активность нашего генома, выполняют функции гистоновой деацетилазы и монорибозил-трансферазы. Сиртуины предотвращают включение тех генов, продукты которых в данный момент клетке не нужны или даже вредны. Кроме того, они участвуют в ремонте поврежденной ДНК. Ресвератрол активирует сиртуины первого типа. В результате мы получаем антиоксидантное действие, аутофагию, торможение онкогенеза, противовоспалительное действие, расширение сосудов, снижение риска метаболических заболеваний. Более обобщено, ресвератрол может способствовать нормализации углеводного и липидного обменов, а также митохондриального биогенеза.

Ресвератрол приводит к прямому торможению экспрессии RANKL, PPAR, помимо этого, у молекулы имеется антиоксидантная активность благодаря усилению продукции супероксиддисмутазы. Таким образом, фитоэстроген устраняет оксидативный стресс и влияет на процессы апоптоза.

Через сиртуин ресвератрол реализует свои противозростные эффекты — вазо-, кардио- и нейропротекцию. Кроме того, если в экспериментальных условиях так называемой стресс-индуцированной старости (стимуляции гибели митохондрий) в качестве средства профилактики использовать ресвератрол, то он предотвратит разрушение митохондрий, отодвинет стресс-индуцированное развитие старости клеток. Именно благодаря такому механизму действия на митохондрии и проявляется anti-age влияние ресвератрола.

Нужно отметить, что разнообразные эффекты ресвератрола достигаются при разных дозах. В самых малых дозах

ресвератрол работает как препарат для устранения менопаузальных симптомов, а в самых высоких — уже как противовоспалительное средство.

Существуют так называемые наномолярный и микромолярный диапазоны доз. В разных дозах проявляются антиоксидантное, агонистическо-антагонистическое действие на рецепторы эстрадиола, влияние на клеточную пролиферацию и прочие эффекты.

Ресвератрол, по данным многих исследований, эффективен при лечении рака молочной железы, простаты, легких, кишечника, поджелудочной железы, толстой кишки, а также нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера.

У ресвератрола очень индивидуально варьируют фармакокинетика и биодоступность. Для увеличения биодоступности препарата нужно выбрать такой путь его введения, чтобы миновать печень, и сублингвальный путь является наиболее подходящим для доставки молекулы, однако важно отметить, что ресвератрол плохо растворяется в воде. В нашем организме со слизистой ротовой полости всасываются только водорастворимые вещества. Современные способности нанофармакологии позволили сгенерировать новые лекарственные формы на основе ресвератрола. Они позволяют обеспечить полноценное всасывание препарата и высокую биодоступность. Наиболее востребованной и интересной для доставки ресвератрола в организм оказалась наноэмульсия.

Nanoemulsion Delivery System использована в создании двух лекарственных форм. Это сублингвальные таблетки, т. е. те же наноэмульсии, только в виде растворимой в полости рта таблетки, и сублингвальный спрей, тоже с наноэмульсиями. Возникает вопрос: если мы способны направить через слизистую ротовой полости, минуя печень, жирорастворимое и водонерастворимое вещество, то почему бы не добавить еще два жирорастворимых компонента, необходимые для поддержания здоровья и качества жизни женщины? Поэтому к препарату ресвератрола добавлены витамины D_3 и E. Эти три компонента взаимно улучшают фармакокинетику друг друга.

В качестве средства базовой терапии климактерических проявлений с высокой биодоступностью назначают сублингвальные таблетки, в качестве средства скорой помощи при обострении приливов — сублингвальный спрей.

Сублингвальный транс-ресвератрол может назначаться для коррекции менопаузальных расстройств как в дополнение к МГТ, так и в качестве самостоятельного средства тем пациенткам, которым МГТ противопоказана, или тем, кто ее опасается. ■

Консультирование пациенток с избыточной массой тела в пери- постменопаузе. Взгляд диетолога

Москвичева Юлия Борисовна, к. м. н., диетолог отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сегодня много говорится о профилактике избыточной массы и ожирения. Снижение избыточной массы тела (ИМТ) способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и других метаболи-

ческих нарушений. Однако самые грозные нарушения — онкологические заболевания женской половой сферы, и здесь избыток массы играет крайне негативную роль.

Если у пациентки окружность талии больше 80 см, это может сигнализировать об избыточной жировой массе. Биоимпедансометрия — доступный метод, помогающий не пропустить за нормальным ИМТ формирующееся андрогенное ожирение.

Когда мы говорим о стратегических задачах нормализации массы, нужно иметь в виду, что очень важно не только снизить массу, но и удержать достигнутый результат. Следует ориентировать пациенток на длительное лечение. В период перименопаузального перехода для женщин с ожирением может быть полезной бариатрическая хирургия, чтобы в постменопаузе они не страдали от сосудистых и метаболических нарушений.

На фоне снижения уровня эстрогена возрастает инсулинорезистентность, могут возникать нарушения пищевого поведения, что приводит к избыточной массе тела и ожирению по висцеральному типу. Все это способствует повышению рисков сердечно-сосудистых болезней, остеопороза и т. д. Поэтому именно перименопауза является ключевым временем для коррекции массы. В данный временной промежуток особенно важно каждой женщине корректировать свой привычный рацион. Что можно рекомендовать? Начать следует с редуции рациона на 600 ккал, но сохранение ценности калоража должно быть не менее 1500 ккал, даже для дам, ведущих малоподвижный образ жизни.

Полезно рекомендовать пациентке вести дневник питания, а также практиковать дробное питание. Порционная система, полноценный и хороший завтрак с достаточным содержанием белка, который дает возможность не передать, не соблазняться сладким, могут оказаться хорошим решением для коррекции уже имеющихся предпочтений по рациону.

Калорийность рациона должна соответствовать возрасту и энергозатратам. Соотношение белков/жиров/углеводов — 1 : 1 : 4. Сложных углеводов должно быть достаточно много, чтобы чувствовать сытость. Необходимы разнообразие продуктов и сезонность питания.

И еще один важный аспект. Саркопеническое ожирение (состояние, когда уменьшается мышечная ткань и нарастает жировая) зачастую ассоциируется с нарушением пищевого поведения. Эстрогены четко влияют на желание женщины что-нибудь съесть. Это связывают с предменстру-

альным синдромом, но сейчас уже доказано, что нарушения пищевого поведения могут развиваться у женщин в пери- и постменопаузе. Существует голландский опросник пищевого поведения Dutch Eating Behavior Questionnaire, который определит, в каком пищевом статусе находится пациентка. Если у нее имеются какие-либо нарушения пищевого поведения, то ей может понадобиться помощь психотерапевта или психолога.

Последствия нарушения пищевого поведения могут выражаться в виде набора массы тела, дефицита микронутриентов и неврозов. У лиц с пищевой непереносимостью, у соблюдающих элиминационные диеты, у пациентов с ожирением, которые резко сели на диету, возможно возникновение дефицита витаминов D, E, группы B. Витамины группы B отвечают за состояние нервной системы, и при их дефиците усиливается нарушение пищевого поведения. На содержание микронутриентов также влияют заболевания ЖКТ и сопутствующая лекарственная терапия. При наличии каких-либо дефицитов следует рекомендовать пациенткам БАДы.

Особое внимание нужно обратить на минорные биологически активные вещества — индолы, пищевые волокна, фитонциды, фитостерины, фитоалексины. В группе фитоалексинов стоит выделить ресвератрол. Это природный фитоэстроген. Он содержится в кожуре темного винограда, чернике, малине, шелковице и арахисе. Но подобные продукты редко включаются в рацион питания в необходимом количестве. Современные достижения в фармацевтической промышленности позволили получать транс-форму ресвератрола из корня японского горца. Транс-ресвератрол поступает во все органы-мишени и обладает наибольшей биологической активностью и химической стабильностью. Для усиления влияния транс-ресвератрола на органы-мишени были созданы сублингвальные формы в виде спреев или таблеток, которые не подвергаются деструкции в ЖКТ, минуя первичное прохождение через печень.

Ресвератрол обладает эстрогеноподобным эффектом и антиоксидантными свойствами. Он способен снижать риск нейродегенеративных заболеваний, оказывает регулирующее влияние на пищевое поведение и метаболизм, что способствует профилактике избыточной массы и ожирения, препятствует развитию диабета, сердечно-сосудистых и онкозаболеваний у пациенток старших возрастных групп. ■