

## Менопаузальный синдром: врач — художник или реставратор?



*Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, доктор медицинских наук, профессор*



*Шестакова Ирина Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов*

**Ж**енское население в современном мире прогрессивно стареет. По данным Росстата, средний возраст женщин России в 2011 г. составлял 41,1 года, в 2013 г. этот показатель достиг уже 41,8 года. Женское старение — это длительный и весьма разнородный процесс, который по-особому протекает у различных индивидуумов, но в то же время имеет ряд общих принципиальных характеристик, которые были выявлены в ходе крупных когортных проспективных исследований здоровья женщин среднего возраста, проведенных в последние 10 лет. Эти характеристики в 2011 г. были обобщены группой экспертов, усовершенствовавших шкалу STRAW (стадии репродуктивного старения женщин) до STRAW+10 (десять лет спустя). Ключевым моментом новых положений послужил факт, что основным признаком, позволяющим разграничить периоды жизни женщины, ассоциированные с «шагами репродуктивного старения», является характер менструального цикла. Его типичные нарушения с последующим полным прекращением менструаций (аменорея в течение года — менопауза) позволяют выделить у женщин среднего возраста период менопаузального перехода, перименопаузу, раннюю постменопаузу и позднюю постменопаузу, впоследствии переходящую в старость. Каждый из этих периодов жизни требует особого подхода с точки зрения возможностей и деятельности врача — специалиста, которого Википедия определяет как «лицо, посвятившее свои знания и умения предупреждению и лечению заболеваний, сохранению и укреплению здоровья человека». В контексте менопаузального синдрома это предупреждение и лечение заболеваний, сохранение и укрепление здоровья женщин среднего возраста, в том числе устранение симптомов менопаузальных расстройств, снижение риска болезней, ассоциированных с наступлением старости.

Термин «врачебное искусство» прочно вошел в нашу жизнь. Гуго Глязер емко сказал, что «медицина слагается из науки и искусства, и над ними простирается чудесный покров

героизма». Цитируя Википедию, «человек, занимающийся изобразительным и неизобразительным искусством» — это художник, а «специалист по сохранению и восстановлению» различных «предметов» называется реставратором (от лат. *restavratio* — восстановление). Так кто же врач, оказывающий помощь женщинам в пери- и постменопаузе, — художник или реставратор?

Менопаузальный синдром следует понимать как изменения, развивающиеся в организме женщины на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов, обусловленного генетически детерминированным процессом выключения функции репродуктивной системы. Основной лечебно-профилактической технологией, имеющей патогенетическую направленность, служит менопаузальная гормонотерапия (МГТ) — предмет споров и опасений гормонофобов и приверженцев господствующих в обществе мифов, как то: «климакс — не болезнь, и лечить его не нужно», «менопауза — это приливы», «на фоне приема гормонов обязательно будет прибавка веса», «гормоны вызывают рак», «применение гормонов приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям». Между тем в МКБ-10 есть отдельный раздел «Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде» (N95), т. е. это признанное заболевание, не имеющее социальных и географических границ. Его проявления в случае наступления естественной менопаузы имеют некоторую закономерность: вначале (как правило, в период менопаузального перехода) возникают ранневременные (обусловленные утратой обратной связи за счет снижения продукции эстрадиола яичниками), затем средневременные расстройства (утрата влияния эстриола). Обычно можно купировать эти симптомы и предупредить их прогрессирование на определенное время. Суть же прогресса — развитие со временем необратимых органических изменений в органах-мишенях, их «износ» на фоне существования без привычной поддержки эстрогенов — универсального фактора биологической

пролиферации. Эти изменения — субстрат поздневременных нарушений, появление которых знаменует начало конца бесперебойного функционирования репродуктивно значимых органов и систем: ЦНС (нарушения когнитивной функции, памяти, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистой системы (ИБС, атеросклероз, гипертония, метаболический синдром), костно-мышечной системы (остеопороз, остеоартроз), слизистых оболочек (относительно новый термин — «урогенитальный синдром менопаузы»).

Вместе с тем у конкретной пациентки совсем не обязательно будут все проявления, иногда это какой-то один синдром, иногда — несколько; последовательность появления симптомов и их интенсивность также могут варьировать. При этом женщины не всегда ассоциируют возникновение своих жалоб с наступлением климактерия, особенно если еще имеют место самопроизвольные менструации, пусть и нерегулярные. Зачастую они обращаются к самым разным специалистам, приобретают клейма разных диагнозов и, что весьма печально, получают длительное и не всегда безопасное лечение несуществующих болезней.

Наиболее понятным женщинам проявлением климактерического синдрома являются «горячие» приливы — приступообразно возникающий симптомокомплекс, в основе которого лежит дисфункция высшей вегетативной регуляции с развитием кардиоваскулярных, респираторных и температурных сдвигов. Клинически значимые приливы наблюдаются у 75% женщин климактерического возраста, причем у 25% они не прекращаются на протяжении всей ранней постменопаузы. Порой приливы выражены столь сильно, что снижают качество жизни пациенток до недопустимого уровня. Особую остроту проблеме придают ситуации, когда в силу ряда причин женщина не может или отказывается использовать классическую терапию эстрогенсодержащими препаратами, эффективность которых в настоящее время безоговорочно доказана [A], а прием ограничен четко определенными относительными или абсолютными противопоказаниями. На долю таких страдалиц остаются немедикаментозные мероприятия (коррекция рациона, психотерапия, физиолечение, рефлексотерапия), медикаментозная негормональная терапия и/или симптоматическое лечение (тофизопам, метаболические и гомеопатические средства), посиндромная терапия (метаболического, остеопенического, астенического синдромов, депрессии). Промежуточную нишу между медикаментозной негормональной терапией и патогенетически обоснованной МГТ традиционно занимают фитозэстрогены — изофлавоны, близкие по структуре и оказываемому действию к эстрогенам (особенно генистеин и дайдзеин).

Долгое время, по меткому выражению профессора В. Е. Радзинского, медицинское сообщество испытывало «сдержанный оптимизм, обусловленный зависимостью от технологий изготовления фитозэстрогенных препаратов», которые ограничивали их эффективность рамками 33–38%, сопоставимыми с эффектом плацебо. Однако исследования последних лет позволили некоторым препаратам получить доказательную базу в отношении эффективности и безопасности лечения менопаузальных расстройств. Ярким примером служит появление в 2013 г. систематического обзора 43 рандомизированных контролируемых исследований, которые включали 4084 участницы с приливами в мено-, пери- или постменопаузе. В частности, данные мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования позволили доказать более выраженное снижение частоты приливов за сутки у женщин, леченых синте-

тическим генистеином, по сравнению с плацебо (–51% — генистеин; –29% — плацебо;  $p < 0,05$ ). В зависимости от интенсивности приливов в соответствии с утвержденной инструкцией к применению рекомендуется принимать 30, 60 или 90 мг генистеина в сутки (Менорил, ФК «Акрихин»). Эффективность препарата обусловлена высоким качеством субстанции, а также активной агликолевой формой, обеспечивающей максимальную биодоступность вне зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта, что выгодно отличает Менорил от других средств, содержащих фитозэстрогены. Учитывая тот факт, что старт классической МГТ допустим лишь в пределах «окна терапевтических возможностей» (не позже 10 лет после наступления менопаузы), для клинициста особенно ценно то, что терапия генистеином возможна в разные периоды жизни, к тому же при его применении, помимо уменьшения частоты приливов, можно добиться нормализации артериального давления и либидо, купирования связанных с приливами астенических проявлений и цефалгий, улучшения настроения, позитивного влияния на костную ткань и кожу.

Индивидуальный выбор средств и технологий (или их сочетаний) для терапии менопаузальных расстройств, наряду со знаниями и умениями, требует от врача определенного искусства работы с конкретной пациенткой, «чувства меры», «соблюдения пропорций». Безусловно, ранневременные расстройства лечит врач-художник.

Однако средневременные симптомы менопаузы требуют от врача как искусства художника, так и умений реставратора. Во многом это обусловлено поздним обращением пациенток к гинекологу в связи с характерными жалобами. В настоящее время доказано, что при лечении уrogenитальной атрофии или рецидивирующих уrogenитальных инфекций в постменопаузе локальные формы эстрогенов имеют преимущества перед системной терапией. На территории РФ к применению разрешены только препараты эстриола — самого неактивного из всех эстрогенов, который более тропен к рецепторам нижнего отдела половых путей, ввиду чего в терапевтических дозах не вызывает пролиферации эндометрия. Даже в небольших дозах эстриол при местном применении активизирует пролиферацию вагинального и цервикального эпителия, улучшает кровообращение нижних отделов половых путей, в связи с чем повышается резистентность влагалища и шейки матки к инфекции. В этом отношении оптимальной дозой, востребованной в разные периоды жизни женщины, в соответствии с зарегистрированными показаниями, можно рассматривать 0,5 мг (соответствует препарату Овипол Клио). Позднее обращение пациентки сопряжено с развитием стойкой клинически выраженной атрофии, что влечет за собой различные варианты применения: собственно для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов уrogenитального тракта; для пред- и послеоперационной терапии у женщин в постменопаузе; перед применением влагалищных пессариев, а также в качестве диагностического средства перед взятием мазков. Последнее особенно ценно, поскольку «находки» в цитологических мазках у женщин с вагинальной атрофией могут маскировать интраэпителиальные изменения и даже рак. Напротив, атрофичный эпителий часто похож на атипичные клетки плоского эпителия. Поэтому при выявлении атипичных клеток у женщин с уrogenитальной атрофией необходимо провести терапию локальным эстриолом в течение 7 дней и затем повторить цитологическое исследование.

Позднеременные симптомы менопаузы подвластны только реставрации, но художественной. Одним из наиболее закономерных феноменов является развитие менопаузального метаболического синдрома — быстрой прибавки массы тела с наступлением менопаузы (на 5–10 кг и более за 6–12 месяцев или менее того), триггером которой является развитие дефицита половых гормонов. Отличительной чертой этого варианта метаболического синдрома признана обратимость симптомов на фоне адекватной МГТ (препараты, содержащие метаболически нейтральные прогестагены или прогестагены с антиандрогенной активностью) в течение первых 2 лет после его манифестации. Данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют, что назначение МГТ 30 женщинам в популяции позволяет предотвратить 1 случай развития сахарного диабета.

К наиболее обсуждаемым относят риски сердечно-сосудистых событий и рака. Согласно данным, основанным на доказательствах, полученным в последние 10 лет, МГТ, начатая в период пременопаузы, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20–50% при отсутствии таковых к началу терапии [А]. У участниц крупных когортных исследований выявлены тенденции к снижению частоты или отсутствию увеличения риска развития рака репродуктивных органов, прежде всего рака молочной железы (РМЖ). В то же время метаанализ, включивший 2,5 млн женщин, показал, что ожирение увеличивает риск РМЖ в 1,26–2,52 раза, а прибавка веса после 30–40 лет, особенно в перименопаузе, ассоциирована с еще большим его риском.

С другой стороны, ни одно исследование, посвященное здоровью женщин среднего возраста, не поставило под сомнение положительное влияние эстрадиола на костную ткань. Эстрадиол ингибирует синтез паратиреоидного гормона в паращитовидных железах, подавляет катаболический эффект тироксина в отношении костной ткани, усиливая синтез тироксинсвязывающего альбумина, повышает абсорбцию кальция костной тканью, синтез остеобластов, а также предотвращает резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов. Прогестагенный компонент МГТ также оказывает антирезорбтивное действие, конкурируя за рецепторы остеобластов к глюкокортикоидам и снижая тем самым торможение остеосинтеза. В связи с этим применение МГТ в течение 7–10 лет снижает риск патологических переломов до 50%. Для достижения макси-

мальной защиты скелета она должна быть начата сразу после овариектомии или наступления естественной менопаузы. Действие фитострогенов аналогично эстрогенному (подавление костной резорбции и профилактика остеопороза), но менее выражено. Вместе с тем некоторые фитопрепараты сегодня имеют самый высокий уровень доказательности [А] в отношении влияния на плотность костной ткани.

Принципы профилактики постменопаузального остеопороза и связанных с ним переломов на популяционном уровне, наряду с использованием КОК в репродуктивном возрасте и МГТ с периода перименопаузы, включают в себя регулярные физические нагрузки, профилактику падений, отказ от вредных привычек, а также адекватное потребление кальция и витамина D. Последний в настоящее время вызывает к себе повышенный интерес ученых и клиницистов ввиду выявления связи между дефицитом витамина D и метаболическими рисками, ассоциированными с ожирением и инсулинорезистентностью; в крупных когортных исследованиях отмечена зависимость между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и частотой развития сахарного диабета 2 типа. Обнаружение на  $\beta$ -клетках островкового аппарата поджелудочной железы специфических рецепторов позволило подтвердить, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, его недостаточность напрямую коррелирует с риском инсулинорезистентности и обратно пропорциональна уровню лептина. Поэтому одним из выгодных вариантов «реставрационной активности» врача в постменопаузе можно считать применение комплексного препарата, в состав которого входят генистеин, ресвератрол, витамин K<sub>1</sub> и витамин D<sub>3</sub> (Менорил плюс). Генистеин обеспечивает эффекты фитострогенов, ресвератрол — антиоксидантную поддержку и потенцирование эстрогеноподобного действия генистеина, витамин K<sub>1</sub> участвует в синтезе остеокальцина, а витамин D<sub>3</sub> регулирует минеральную плотность костной ткани.

В рамках терапии и профилактики менопаузальных расстройств врач «рисует и реставрирует». Если клиницист настоящий «художник», он использует «только сертифицированные краски», всю имеющуюся «палитру», добываясь необходимого оттенка цвета, отражающего индивидуальность каждой женщины. По желанию женщины он может нарисовать «портрет, пейзаж или этюд». В постменопаузе врач должен быть особенно осторожен и деликатен, используя самые современные технологии «реставрации», позволяющие восстановить и законсервировать «предмет». ■

## LIST OF ABBREVIATIONS

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
 ВПГ — вирус простого герпеса  
 ВПЧ — вирус папилломы человека  
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ИЛ — интерлейкин  
 ИППП — инфекции, передаваемые половым путем  
 ИФА — иммуноферментный анализ  
 ИФН — интерферон  
 КОК — комбинированные оральные контрацептивы

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра  
 ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция  
 ПАП-тест — тест Папаниколау  
 ПЦР — полимеразная цепная реакция  
 РНК — рибонуклеиновая кислота  
 ФНО — фактор некроза опухоли  
 ЦНС — центральная нервная система  
 Ig — иммуноглобулин  
 NK — natural killer cells (естественные клетки-киллеры)