



Эстрогенный компонент в профилактической стратегии менопаузальной гормональной терапии

П.В. Козлов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обсуждение данных клинических и экспериментальных исследований, посвященных некоторым нерепродуктивным эффектам эстрогенов и роли менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в обеспечении здоровья во время старения и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

Основные положения. Наибольшую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета имеет пероральная комбинированная МГТ, начатая в период менопаузального перехода. При этом высокий профиль безопасности МГТ обеспечивает комбинация биоидентичного эстрогена 17β-эстрадиола и метаболически нейтрального гестагена дидрогестерона в индивидуально подобранных режимах.

Заключение. Современная позиция профессиональных медицинских сообществ не подвергает сомнению необходимость раннего назначения МГТ с учетом показаний и противопоказаний с целью купирования менопаузальных расстройств и профилактики метаболических и нейродегенеративных нарушений.

Ключевые слова: менопауза, комбинированная гормонотерапия, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные нарушения, метаболический синдром.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Козлов П.В. Эстрогенный компонент в профилактической стратегии менопаузальной гормональной терапии. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 77–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-77-79

The Estrogen Component of Menopausal Hormone Therapy as a Preventive Strategy

P.V. Kozlov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss clinical and experimental research data, focused on some non-reproductive effects of estrogens and the role of menopausal hormone therapy (MHT) in ensuring women's health during aging and preventing age-associated diseases.

Key Points: Combination oral MHT is most effective in preventing cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and diabetes mellitus, when initiated during the menopause transition. Individually tailored regimens containing the bioidentical estrogen 17β-estradiol and dydrogesterone, a metabolically neutral gestagen, ensure highly safe MHT.

Conclusion: Professional medical communities currently have no doubt about the need for early initiation of MHT, taking into account all indications and contraindications, for arresting menopausal disorders and prevention of metabolic and neurodegenerative conditions.

Keywords: menopause, combination hormone therapy, cardiovascular diseases, neurodegenerative conditions, metabolic syndrome.

Conflict of interest: The author declares that he does not have any conflict of interests.

For citation: Kozlov P.V. The Estrogen Component of Menopausal Hormone Therapy as a Preventive Strategy. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 77–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-77-79

По данным ВОЗ, к 2030 году не менее 20% населения Земли будет старше 65 лет, а количество женщин в постменопаузе возрастет до 1,2 млрд¹. Таким образом, более трети жизни женщины проживут в постменопаузальном периоде, который характеризуется низкими уровнями циркулирующих половых стероидов, в первую очередь эстрогенов. Гипоэстрогения менопаузального периода является триггерным механизмом развития разнообразных вазомоторных и психосоматических расстройств, а также нейродегенеративных и метаболических нарушений.

Предполагается, что фенотипические половые особенности, в том числе увеличение продолжительности жизни женщин, меньшая подверженность возраст-ассоциированным причинам смерти, связаны прежде всего с протективными эффектами эстрогенов.

Помимо влияния на репродуктивную функцию, эстрогены дают многочисленные нерепродуктивные эффекты, обеспечивающие нормальную работу систем жизнеобеспечения и влияющие на состояние здоровья и продолжительность жизни, в том числе:

- нормализация углеводного обмена;

Козлов Павел Васильевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-9916-6128>. E-mail: drkpv@mail.ru

¹ Всемирная организация здравоохранения. База данных «Старение». URL: <https://www.who.int/topics/ageing/ru/> (дата обращения — 15.08.2020). — Прим. авт.



- усиление репаративной способности тканей печени, кожи и слизистых оболочек;
- торможение резорбции костей, обусловленной стимуляцией синтеза остеобластов, кальцитонина, vitD_3 -связывающего протеина и подавлением активности паратгормона, остеокластов и тироксина;
- антиатерогенное влияние на сердечно-сосудистый гомеостаз и метаболизм липопротеинов;
- антитромботическое действие на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, связанное с увеличением синтеза простаглицина, эндотелий-зависимого релаксирующего фактора и снижением секреции тромбоксана;
- регуляция иммунного ответа;
- нейропротекторное действие;
- снижение риска развития колоректального рака и др.

Некоторые эффекты эстрогенов, влияющие на качество жизни и профилактирующие тяжелые метаболические и нейродегенеративные расстройства, заслуживают отдельного рассмотрения.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Половые гормоны играют важную роль в регуляции настроения и развитии депрессивных расстройств [1]. Одним из механизмов влияния эстрогенов на психоэмоциональный статус является их взаимодействие с серотонинергической системой мозга, участвующей в регуляции настроения. Механизм положительного влияния E_2 на депрессивные расстройства в постменопаузе связан с увеличением уровня серотонина путем подавления экспрессии и снижения связывающего потенциала транспортного лиганда серотонина [2], а также с повышением чувствительности 5-HT_{2A} ($5\text{-hydroxytryptamine}_{2A}$) рецепторов к серотонину.

Эффективность комбинированной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в качестве стандарта медикаментозной коррекции психоэмоциональных нарушений не подвергается сомнению. Наличие депрессивных эпизодов в период менопаузального перехода увеличивает риск дальнейшего прогрессирования депрессии в постменопаузе у женщин, которые вообще не применяли МГТ или прекратили прием [3].

Своевременное начало МГТ и выбор препарата с минимальной дозой и эффективной комбинацией эстрогена и гестагенного компонента, например 17β -эстрадиол/дидрогестерон в циклическом (1/10 мг) или непрерывном (0,5/10 мг) режиме, купирует лабильное настроение, нарушение сна и депрессивные расстройства у женщин менопаузального возраста, сохраняя высокий профиль безопасности.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Постменопаузальный когнитивный дефицит проявляется забывчивостью, трудностями с концентрацией внимания и снижением вербальной памяти [4]. У женщин с ранней естественной или хирургической менопаузой отмечается и повышенный риск развития болезни Альцгеймера (БА) и связанных с ней когнитивных нарушений [5].

Ряд исследований *in vitro* показал, что стимуляция E_2 ведет к переработке амилоида в растворимую форму, а также активирует ферменты, разрушающие β -амилоид, например металлопротеиназу [6] и неприлизин [7].

Потенциальный протективный эффект эстрогенов в отношении развития БА может быть связан и с нормализацией углеводного обмена. Инсулин переносится в мозг спинномозговой жидкостью, где при нарушении толерантности происхо-

дят активация гликогенсинтаз-киназы- 3β (GSK- 3β), снижение экспрессии белков-переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-3) и метаболизма глюкозы, что ведет к гиперфосфорилированию бляшек β -амилоида [8].

Ряд клинических и экспериментальных исследований подтверждают, что комбинированная пероральная МГТ наряду с дозированными физическими тренировками значительно снижает инсулинорезистентность, повышает сывороточную экспрессию инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и мозгового нейротрофического фактора, стимулирующего нейрогенез, пластичность и дифференцировку нейронов и синапсов, улучшая когнитивные функции [9, 10].

Существует наиболее эффективный период начала терапии половыми гормонами в лечении когнитивных расстройств, связанных с менопаузой, соответствующий времени менопаузального перехода. Комбинированная МГТ, начатая в течение 5 лет после наступления менопаузы, способствует улучшению вербальной и зрительной памяти, уменьшает риск деменции и БА на 30%, особенно при продолжительности терапии более 10 лет. Напротив, у относительно здоровых женщин старше 65 лет назначение непрерывного режима МГТ повышает риск деменции [11, 12].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Половой диморфизм в фенотипах старения чаще проявляется в развитии метаболических нарушений, в том числе ожирения, СД 2 типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остеопороза.

Ожирение и метаболический синдром являются факторами риска многих возраст-ассоциированных заболеваний. Общая жировая масса у женщин, как правило, на 10–15% больше, чем у мужчин, на протяжении всей жизни с преобладанием жировой ткани в области бедер. Висцеральное ожирение у женщин развивается в период менопаузального перехода и в постменопаузе [13, 14].

Доказано, что комбинированная пероральная МГТ не связана с увеличением массы тела. Более того, на фоне терапии эстрогенами и дозированными физическими нагрузками накопление абдоминального жира и общей жировой массы в менопаузальном периоде снижается [15].

В отличие от СД 1 типа, инсулинозависимого аутоиммунного заболевания с ранней клинической манифестацией, СД2 является инсулин-независимым и возраст-ассоциированным заболеванием. Влияние эстрогенов, в том числе экзогенного 17β -эстрадиола, на углеводный обмен обусловлено повышением чувствительности и увеличением секреции инсулина, снижением уровня и нормализацией толерантности к глюкозе.

Раннее начало МГТ положительно влияет на гликемический профиль как здоровых женщин, снижая риск диабета, так и пациенток, уже страдающих СД2 [16, 17].

Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной комбинированной МГТ предпочтителен метаболически нейтральный дидрогестерон.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гипоэстрогения, сопутствующая менопаузальному периоду, повышает риск ряда возраст-ассоциированных ССЗ, в том числе сердечной недостаточности, гипертензии и ИБС.

Сердечная недостаточность развивается у более 10% населения старше 70 лет в развитых странах. Она чаще поражает женщин, однако выживаемость женщин выше, чем мужчин, и заболевание, как правило, возникает в более позднем возрасте.

Гипертоническая болезнь чаще затрагивает популяцию женщин пожилого возраста, и процент женщин, страдающих ею, примерно в 2 раза выше, чем мужчин. В репродуктивном возрасте женщины имеют более низкую частоту АГ и более благоприятный липидный профиль по сравнению с таковыми у мужчин соответствующего возраста, что связано с антиатерогенными эффектами эстрогенов [18, 19].

ИБС, также известная как коронарная болезнь, возникает при формировании внутри коронарных артерий атеросклеротических бляшек, что приводит к недостаточному кровоснабжению миокарда. Защитные механизмы в отношении развития ИБС у женщин могут быть обусловлены эстрогенной стимуляцией, обеспечивающей благоприятный липидный профиль, а риск ИБС на 30% ниже у женщин, получающих МГТ начиная с периода менопаузального перехода [20, 21].

Таким образом, сценарий развития ССЗ указывает на половой диморфизм. Антиатерогенное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистый гомеостаз и метаболизм липопротеинов связано с экспрессией рецепторов к ЛПНП и ускорением их распада, усилением обмена липопротеинов очень низкой плотности, повышением уровня ЛПВП, особенно фракций ЛПВП-2 и ЛПВП-3, снижением уровня общего холестерина, синтеза апопротеина А и активности печеночной липопротеинлипазы, а также антиоксидантным эффектом на липиды клеточных мембран.

Понимание половых различий и основополагающих механизмов развития ССЗ имеет решающее значение для адаптации терапевтических и профилактических стратегий.

Эффективность МГТ в профилактике ССЗ значительно зависит от времени начала терапии. При старте МГТ в период менопаузального перехода риск развития ССЗ значимо снижается. МГТ, начатая в течение 10 лет после менопаузы, существенно

го протективного влияния в отношении сердечно-сосудистых событий не оказывает. А начало гормональной терапии через 10–20 лет после менопаузы повышает риск ССЗ [15].

Необходимо подчеркнуть, что в профилактике метаболических нарушений наиболее эффективна пероральная комбинированная МГТ, а комбинация 17β-эстрадиола и дидрогестерона или прогестерона является наиболее безопасной и предпочтительной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные доказательные данные предполагают наличие протективного действия гормональной терапии при физиологической гипоестрогении менопаузального периода в отношении развития возраст-ассоциированных заболеваний [22, 23]. Знание механизмов влияния физиологических гормональных изменений на формирование патологических состояний менопаузального периода позволяет обосновать эффективные стратегии профилактики возраст-ассоциированных заболеваний.

Современная позиция профессиональных медицинских сообществ не подвергает сомнению необходимость раннего назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом показаний и противопоказаний с целью купирования менопаузальных расстройств и профилактики метаболических и нейродегенеративных нарушений.

Необходимо подчеркнуть, что наибольшую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, СД имеет пероральная комбинированная МГТ, начатая в период менопаузального перехода. При этом высокий профиль безопасности МГТ обеспечивает комбинация биоидентичного эстрогена 17β-эстрадиола и метаболически нейтрального гестагена дидрогестерона в индивидуально подобранных режимах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Albert K., Newhouse P. Estrogen, stress, and depression: cognitive and biological interactions. *Annu. Rev. Psychol.* 2019; 15: 399–423. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557
- Jovanovic H., Kocaska-Maras L., Rödestad A.F. et al. Effects of estrogen and testosterone treatment on serotonin transporter binding in the brain of surgically postmenopausal women — a PET study. *Neuroimage.* 2015; 106: 47–54. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.003
- Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E. et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(7): 714–26. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0111
- Georgakis M., Beskou-Kontou T., Theodoridis I. et al. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 106: 9–19. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2019.03.013
- Bove R., Secor E., Chibnik L.B. et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014; 82(3): 222–9. DOI: 10.1212/WNL.000000000000033
- Merlo S., Sortino M.A. Estrogen activates matrix metalloproteinases-2 and -9 to increase beta amyloid degradation. *Mol. Cell. Neurosci.* 2012; 49(4): 423–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2012.02.005
- Liang K., Yang L., Yin C. et al. Estrogen stimulates degradation of beta-amyloid peptide by up-regulating neprilysin. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(2): 935–42. DOI: 10.1074/jbc.M109.051664
- Robinson M.M., Lowe V.J., Nair K.S. Increased brain glucose uptake after 12 weeks of aerobic high-intensity interval training in young and older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(1): 221–7. DOI: 10.1210/jc.2017-01571
- Marosi K., Mattson M.P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25(2): 89–98. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.006
- Kohama S.G., Renner L., Landauer N. et al. Effect of ovarian hormone therapy on cognition in the aged female rhesus macaque. *J. Neurosci.* 2016; 36(40): 10416–24. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0909-16.2016
- Worsley R., Bell R.J., Gartoulla P. et al. Moderate-severe vasomotor symptoms are associated with moderate-severe depressive symptoms. *J. Womens Health (Larchmt).* 2017; 26(7): 712–18. DOI: 10.1089/jwh.2016.6142

- Song Y.J., Li S.R., Li X.W. et al. The Effect of estrogen replacement therapy on Alzheimer's disease and Parkinson's disease in postmenopausal women: a meta-analysis. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 157. DOI: 10.3389/fnins.2020.00157
- Li Y., Zheng H., Tian L. et al. Mediator role of abdominal obesity in the association of early menopause with diabetes among middle-aged and older Chinese women. *Menopause.* 2020; 27(9): 1037–41. DOI: 10.1097/GME.0000000000001573
- Hsu A.R.C., Ames S.L., Xie B. et al. Incidence of diabetes according to metabolically healthy or unhealthy normal weight or overweight/obesity in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2020; 27(6): 640–7. DOI: 10.1097/GME.0000000000001512
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018; 117: 6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
- The NAMS 2017 hormone therapy position statement advisory panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
- Regitz-Zagrosek V. Gender-specific aspects of chronic coronary artery disease in everyday practice. Results of the AURORA heart care study. *MMW Fortschr. Med.* 2020; 162(suppl.5): S21–7. DOI: 10.1007/s15006-020-0660-z
- Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: why we need gender medicine. *Internist (Berl).* 2017; 58(4): 336–43. DOI: 10.1007/s00108-017-0214-3
- Inaraja V., Thuissard I., Andreu-Vazquez C. et al. Lipid profile changes during the menopausal transition. *Menopause.* 2020; 27(7): 780–7. DOI: 10.1097/GME.0000000000001532
- Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2020; 135: 82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
- Jason K., Carr D., Washington T. et al. Multiple chronic conditions, resilience, and workforce transitions in later life: a socio-ecological model. *Gerontologist.* 2017; 57(2): 269–81. DOI: 10.1093/geront/gnv101
- Russell J.K., Jones C.K., Newhouse P.A. The role of estrogen in brain and cognitive aging. *Neurotherapeutics.* 2019; 16(3): 649–65. DOI: 10.1007/s13311-019-00766-9

Поступила / Received: 27.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 07.09.2020