



# Гормоны и сосуды: *pro et contra*

М.Р. Кузнецов<sup>1,2</sup>, О.В. Папышева<sup>2</sup>, Б.Б. Орлов<sup>2</sup>, И.В. Сорокина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** изложить современные представления о применении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для профилактики патологических состояний, возникающих у женщин в пери- и постменопаузе.

**Основные положения.** МГТ обладает мощнейшими профилактическими свойствами в отношении развития атеросклероза, сахарного диабета, абдоминального ожирения, сосудистой и дегенеративной деменции.

Пероральная форма МГТ в 4–5 раз эффективнее, чем трансдермальные. При назначении МГТ следует учитывать терапевтическое окно — не более 5–10 лет после наступления менопаузы. Для снижения риска развития венозных тромбозомболических осложнений предпочтительно использовать натуральный эстроген в минимально возможной дозировке, из гестагенов наиболее безопасен дидрогестерон.

**Заключение.** Своевременно назначенная МГТ позволяет профилактировать развитие многих опасных для жизни патологических состояний, а правильный выбор препаратов для МГТ — существенно снизить тромботические риски.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальная гормональная терапия, атеросклероз, сахарный диабет, деменция, венозные тромбозомболические осложнения, эстрогены, дидрогестерон.

**Вклад авторов:** Кузнецов М.Р. — написание текста (аспекты сосудистой и дегенеративной деменции), утверждение рукописи для публикации; Папышева О.В. — написание текста (введение, нарушения липидного и углеводного обмена, ишемическая болезнь сердца); Орлов Б.Б. — написание текста (венозные тромбозомболические осложнения); Сорокина И.В. — подборка литературных источников.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Кузнецов М.Р., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В. Гормоны и сосуды: *pro et contra*. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 85–90. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-85-90

# Hormones and Vessels: Pros and Cons

M.R. Kuznetsov<sup>1,2</sup>, O.V. Papyшева<sup>2</sup>, B.B. Orlov<sup>2</sup>, I.V. Sorokina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

<sup>2</sup> S.S. Yudin City Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 4 Kolomensky Proyezd, Moscow, Russian Federation 115446

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To describe the current understanding of menopausal hormone therapy (MHT) as a means to prevent perimenopausal and postmenopausal disorders.

**Key Points:** MHT provides extremely powerful protection against atherosclerosis, diabetes mellitus, abdominal obesity, and vascular and degenerative dementia.

Oral MHT is four to five times more effective than transdermal MHT. A therapeutic window of no more than five-ten years after the onset of menopause should be respected in prescribing MHT. Minimal doses of natural estrogen are preferable for reducing the risk of venous thromboembolic events, while dydrogesterone is the safest gestagen.

**Conclusion:** MHT, initiated in a timely fashion, prevents many life-threatening disorders, and the correct choice of medications significantly reduces the risk of thrombotic events.

**Keywords:** menopause, menopausal hormone therapy, atherosclerosis, diabetes mellitus, dementia, venous thromboembolic events, estrogens, dydrogesterone.

**Contributions:** Dr. M.R. Kuznetsov contributed to writing the article (section about vascular and degenerative dementia) and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. O.V. Papyшева contributed to writing the article (introduction and sections about impairment in lipid and carbohydrate metabolism and ischemic heart disease). Dr. B.B. Orlov contributed to writing the article (section about venous thromboembolic events). Dr. I.V. Sorokina selected published source materials.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kuznetsov M.R., Papyшева O.V., Orlov B.B., Sorokina I.V. Hormones and Vessels: Pros and Cons. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 85–90. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-85-90

Кузнецов Максим Робертович (**автор для переписки**) — профессор РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Института кластерной хирургии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7146-1348. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6926-6809>. E-mail: [mrkuznetsov@mail.ru](mailto:mrkuznetsov@mail.ru)

Папышева Ольга Виуленовна — к. м. н., главный врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 115446, Россия, г. Москва, Коломенский пр-д, д. 4. E-mail: [viulen@mail.ru](mailto:viulen@mail.ru)  
(Окончание на с. 86.)



Согласно отчету Федеральной службы государственной статистики (2011), каждая пятая женщина боится принимать препараты на основе половых гормонов в связи с возможным развитием осложнений, в первую очередь связанных с сердечно-сосудистой системой [1]. Чаще используются данными препаратами в виде гормональной контрацепции молодые женщины. Женщины среднего и пожилого возраста относятся к ним более настороженно. В то же время при наступлении менопаузы происходит глобальная перестройка в организме женщины, приводящая к инициации многих патологических процессов. Помимо вазомоторных симптомов, проявляющихся сразу и значительно снижающих качество жизни пациенток, постепенно и малозаметно развиваются более опасные для жизни осложнения, такие как остеопороз, саркопения, метаболический синдром, сахарный диабет (СД) атеросклероз различной локализации (коронарные, церебральные и периферические артерии). Осложнения данных заболеваний могут стать причиной преждевременной смерти. При этом начинают прогрессировать патологические состояния и со стороны головного мозга: нарушения сна, тревожность, депрессия, мигрень, деменция и др. [2].

По данным исследования GBD (Глобальное бремя болезней), основными причинами смерти в экономически развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания, онкологические болезни, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), СД [2]. При этом приоритетность смертельных заболеваний у женщин различается в зависимости от их возраста, что связано с длительностью временного периода после наступления менопаузы.

Как видно из представленных в *таблице 1* данных, в группах женщин 50–69 и ≥ 70 лет лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, что связано с крайне негативным влиянием менопаузы на развитие атеросклероза. На ее фоне происходит целый комплекс патологических изменений прямого и косвенного действия на артерии: нарушается липидный обмен, развиваются инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и висцеральное ожирение, активируется ренин-ангиотензиновая система, снижается уровень NO-синтазы, усиливается оксидантный стресс, повышается ригидность артерий, формируется эндотелиальная дисфункция и т. д. [3].

Не следует забывать и о таком факторе, как снижение физической активности, которое тоже способствует развитию ожирения. Если набор веса в среднем возрасте — это просто проявление старения, не связанное с менопаузальными гормональными изменениями, то снижение уровня эстрогенов в менопаузальном периоде может способствовать накоплению абдоминальной жировой ткани [4–7]. Показано, что у женщин без метаболических нарушений и с нормальным ИМТ (< 25 кг/м<sup>2</sup>), но с окружностью талии более 80 см повышен риск развития рака молочной железы (РМЖ): ОР = 1,38; 95%-й ДИ: 1,09–1,75. По всей видимости, повышенный риск РМЖ и других онкологических болезней связан с хроническим воспалением, возникающим на фоне ожирения [8]. Увеличение веса приводит также ко многим психологическим проблемам. В частности, снижается самооценка, возникают сексуальная дисфункция, депрессия и в целом психологический дистресс [4].

Назначение же менопаузальной гормональной терапии (МГТ) положительно влияет на гомеостаз глюкозы и липидов за счет воздействия на β-клетки поджелудочной железы, скелетные мышцы, печень и жировую ткань. Это приводит к уменьшению абдоминального жира, улучшению метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину, снижению заболеваемости СД 2 типа [9–11]. В одном из метаанализов, включавшем 107 исследований, показано, что у женщин, изначально не имеющих СД, МГТ уменьшает заболеваемость на 30%, а у женщин с диабетом МГТ снижает уровень глюкозы крови натощак на 11,5%, а индекс инсулинорезистентности — на 36%. При этом пероральная терапия оказывала более выраженное положительное влияние на показатели углеводного обмена [12].

Еще в одном исследовании представлены результаты наблюдения за женщинами, которые в течение 2 лет во время менопаузы принимали эстрадиол/дидрогестерон 1/10 в циклическом режиме перорально. Получено статистически значимое снижение уровня глюкозы крови натощак (с 5,13 ± 0,07 до 4,87 ± 0,06 ммоль/л, p < 0,05) и инсули-

Таблица 1 / Table 1

**Ведущие причины смерти женщин в постменопаузе [2]**

**The leading causes of death in postmenopausal women [2]**

Возраст / Age	
50–69 лет / 50-69 years	70 лет и более / 70 and older
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease
Инсульт / Stroke	Инсульт / Stroke
Рак молочной железы / Breast cancer	Болезнь Альцгеймера / Alzheimer's disease
Рак легких / Lung cancer	Инфекции нижних дыхательных путей / Lower respiratory tract infections
Колоректальный рак / Colorectal cancer	Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease
Цирроз печени / Hepatic cirrhosis	Другие сердечно-сосудистые заболевания / Other cardiovascular disorders
Рак яичников / Ovarian cancer	Гипертоническая болезнь / Hypertensive disease
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	Рак легких / Lung cancer
Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer	Сахарный диабет / Diabetes mellitus
Рак желудка / Gastric cancer	Рак молочной железы / Breast cancer
Рак шейки матки / Cervical cancer	Хронические заболевания почек / Chronic kidney disease

Орлов Богдан Борисович — к. м. н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 115446, Россия, г. Москва, Коломенский пр-д, д. 4. E-mail: bborlov@mail.ru

Сорокина Инна Валерьевна — врач — сосудистый хирург ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 115446, Россия, г. Москва, Коломенский пр-д, д. 4. E-mail: innamir22@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 85.)

на ( $4,14 \pm 0,13$  до  $2,88 \pm 0,11$  МЕ/л,  $p < 0,01$ ), на основании чего авторы вынесли заключение, что МГТ при таком сочетании препаратов может предотвращать развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа [13].

В 2018 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества по мено- и андропauзе (англ. European Menopause and Andropause Society — EMAS) «Менопауза и сахарный диабет», в которых обобщены полученные результаты и, в частности, говорится [14]:

- МГТ оказывает положительное действие на гликемический профиль у женщин как без СД, так и с диагностированным СД 2 типа;
- своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2 типа;
- предпочтительна пероральная МГТ, так как она обладает наиболее выраженным эффектом в отношении углеводного обмена (за исключением случаев абсолютных противопоказаний);
- при наличии высокого риска тромбозов можно попробовать использовать трансдермальные формы МГТ;
- из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ предпочтительны метаболически нейтральные, не снижающие положительного влияния эстрогенов на углеводный обмен (такие как прогестерон и дидрогестерон).

На прошедшем в мае 2019 г. в Берлине Европейском конгрессе по мено- и андропauзе также подробно обсуждались вопросы эффективности и безопасности различных видов МГТ. Было показано, что при пероральном приеме эстрогены всасываются в кишечнике и портальной циркуляцией доставляются в гепатоциты, чем достигается супрафизиологическая концентрация в печени перед разбавлением внутри системной циркуляции [15–17]. Это позволяет положительно влиять на метаболизм липидов в гепатоцитах в виде повышения синтеза ЛПВП и элиминации из кровотока ЛПНП, а также на углеводный обмен в виде повышения чувствительности к инсулину. При трансдермальной терапии эстрогенами таких супрафизиологических дозировок в печени, сохраняющих терапевтическую дозу, достичь невозможно, поэтому трансдермальная терапия не может оказывать благоприятного действия на липидный и углеводный обмен. При этом следует отметить тот факт, что на примере МГТ с дидрогестероном показано статистически значимое повышение концентрации антиатерогенных ЛПВП в плазме крови [18, 19].

Вслед за рекомендациями по менопаузе и сахарному диабету EMAS в 2020 г. опубликованы новые рекомендации по менопаузе и дислипидемиям, в которых отмечено [20]:

- системные эстрогены при пероральном приеме в составе МГТ индуцируют значительное дозозависимое снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и липопротеина (а), а также увеличение концентрации ЛПВП;
- предпочтительными гестагенами в составе комбинированной МГТ являются метаболически нейтральные гестагены: дидрогестерон или прогестерон;
- пациенткам с выраженной триглицеридемией могут рекомендоваться трансдермальные формы эстрогенов в сочетании с метаболически нейтральными гестагенами (дидрогестерон или прогестерон);
- МГТ должна применяться совместно с основным видом терапии дислипидемий, с коррекцией питания и физических нагрузок.

Учитывая вышеизложенное, применение пероральных эстрогенов и дидрогестерона может рассматриваться как

терапия выбора у женщин с дислипидемией без выраженной триглицеридемии. Данные рекомендации еще раз подтвердили благоприятное влияние системной пероральной МГТ на метаболические нарушения.

Выявлено, что во время менопаузы повышаются уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и ФНО- $\alpha$ , и снижается концентрация противовоспалительного IFN- $\gamma$ . МГТ частично устраняет влияние старения на иммунитет за счет увеличения количества В- и Т-клеток и снижения уровней провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-6. Кроме этого, МГТ улучшает баланс цитокинов Th1/Th2. Все это позволяет лучше бороться с различными инфекционными и онкологическими процессами [21].

В одном из последних отечественных исследований обнаружено, что стандартная, низко- и ультранизкодозированная пероральная МГТ с дидрогестероном оказывает положительное влияние на уровни провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов, которые характерны для коморбидных пациентов с СД 2 типа, ХОБЛ и климактерическим синдромом, и помогает достигать индивидуальных целевых показателей гликемии [22].

Как отмечено выше, ИБС является основной причиной смерти женщин в постменопаузе. Поэтому именно на ИБС проводились многочисленные исследования влияния МГТ на развитие атеросклероза. В целом современные данные свидетельствуют об эффективности МГТ в отношении профилактики коронарных событий. При этом положительный эффект может зависеть от возраста женщины, времени начала терапии и длительности менопаузы, типа и дозы гормонов, в особенности гестагена.

Так, были проанализированы данные финского национального регистра за 2002–2009 гг., включавшего 91 130 женщин в постменопаузе; продолжительность наблюдения составила 378 602 пациенто-года, а длительность применения МГТ — от 1 года до 9 лет. Женщины были разделены на две группы в зависимости от возраста начала применения МГТ — до и после 60 лет [23]. Смертность у женщин, начавших принимать МГТ в более молодом возрасте (до 60 лет), была в 2,5 раза ниже, чем у женщин, начало лечения которых пришлось на более поздний срок (после 60 лет).

Это может быть связано с защитными эффектами МГТ в более молодом возрасте, когда еще нет сформированной атеросклеротической бляшки. В таком случае эстрогены усиливают вазодилатацию за счет увеличения концентраций NO и PGI $_2$ , уменьшается воспаление эндотелия в связи со снижением уровней САМs, MCP-1 и ФНО- $\alpha$ , снижается пролиферация гладкомышечных клеток, уменьшается активация тромбоцитов и перекисного окисления ЛПНП, в меньшей степени откладывающихся в сосудистой стенке. Назначение же МГТ при уже сформированной атеросклеротической бляшке, имеющей покрывку, чревато вредными эффектами, ведущими к ее нестабильности. Это обусловлено сниженной экспрессией и функцией эстрогеновых рецепторов, уменьшением эстрогенопосредованной вазодилатации на фоне повышения воспалительного процесса, уровня MMP и неоваскуляризации [24]. Именно поэтому крайне важно инициировать терапию в пределах окна терапевтических возможностей.

Отдельно следует остановиться на деменции, которая может носить сосудистый характер (быть следствием атеросклероза церебральных и прецеребральных артерий) и иметь дегенеративную природу, проявляющуюся болезнью Альцгеймера — третьей по частоте причиной смерти у женщин старше 70 лет (см. *табл. 1*). Показано, что наряду

с классическими симптомами одним из признаков репродуктивного старения выступают нарушения когнитивных способностей: внимания, восприятия, памяти, речи, интеллекта — возможностей познавать мир и взаимодействовать с ним [25]. При этом установлено, что переломный момент в снижении когнитивных способностей приходится на период перименопаузы [26]. В одном из исследований выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом на момент ранней овариектомии и возникновением деменции (ОР = 1,46; 95%-й ДИ: 1,13–1,90; p = 0,005), а также паркинсонизма (ОР = 1,68; 95%-й ДИ: 1,06–2,67; p = 0,003). С другой стороны, среди женщин, перенесших овариектомию до 45 лет, но получавших заместительную терапию эстрогенами до 50 лет (т. е. до того возраста, когда в среднем наступает менопауза), повышения риска развития когнитивных нарушений и деменции не отмечалось [27].

При наступлении менопаузы в головном мозге женщины происходит целый комплекс патологической разбалансировки нейромедиаторов (табл. 2), ведущий к формированию депрессивного состояния [28]. Назначение пероральных эстрогенов способно восстановить их нормальные уровни и уменьшить проявления депрессии.

Неоднократно проводились исследования, направленные на выяснение причины развития когнитивных нарушений у женщин после менопаузы. Так, в шведском проспективном популяционном исследовании, которое длилось 20 лет и включало 6103 женщины в возрасте 57,5 ± 5,9 года, изучалась связь атеросклероза с различными подтипами деменции и соответствующими заболеваниями. Авторы сделали вывод, что развившаяся у 462 человек деменция была связана с более высоким индексом интима-медиа сонной артерии, т. е. во многом была связана с атеросклерозом [29].

Еще в одном исследовании показано, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к снижению когнитивных функций ЦНС и является преморбидным фоном для форми-

рования тревожно-депрессивных расстройств, в то время как эстрогены обладают антидепрессивным эффектом. Своевременно начатая МГТ, воздействуя в том числе на стволовые клетки гиппокампа, профилирует развитие нейродегенеративных заболеваний и, по данным метаанализа, снижает риск развития болезни Альцгеймера [30].

Таким образом, в целом эстрогены оказывают целый комплекс благоприятных воздействий на головной мозг: улучшают обмен нейромедиаторов, повышают интеграцию нейронов, имеют нейротрофическое и нейропротективное свойства, способствуют повышению утилизации глюкозы клетками головного мозга, обладают антигипоксантами эффектами, увеличивают мозговой кровоток [31]. Кроме этого, эстрогены уменьшают патологические отложения амилоида — ключевого звена патогенеза болезни Альцгеймера — и подавляют активность клеток микроглии [32].

Тот факт, что около двух третей случаев болезни Альцгеймера развивается именно у женщин в постменопаузе, указывает на гендерный характер этого распространенного заболевания в отсутствие должного уровня эстрогенов. Для подтверждения этой гипотезы было проведено несколько исследований. В одном из них — проспективном когортном исследовании когнитивных функций и старения (США), длившемся 12 лет и включавшем 2114 белых женщин старше 65 лет, оценивалось влияние эстрогенов на когнитивный статус. Авторы пришли к заключению, что как более продолжительный репродуктивный период, так и применение МГТ ассоциируется с профилактикой когнитивных нарушений. При этом более раннее назначение МГТ (в пределах 5 лет после последней менструации) ассоциировано с улучшением когнитивной функции по сравнению с более поздним началом [29].

В другой работе — финском проспективном когортном исследовании, продолжавшемся 20 лет, с 1989 по 2009 г., изучалась связь между МГТ и болезнью Альцгеймера. По полученным данным, применение эстрогена в постменопаузе не имеет ассоциации с риском развития болезни Альцгеймера и, напротив, длительное применение МГТ статистически значимо ассоциируется со снижением этого риска [33].

Можно сделать следующий общий вывод: ранний период после менопаузы связан со снижением когнитивной функции, что подчеркивает потенциальную важность эстрогенов; начало МГТ вскоре после менопаузы и продолжение ее в долгосрочной перспективе снижают риск развития болезни Альцгеймера и других когнитивных нарушений.

Наряду с однозначной эффективностью МГТ в плане профилактики атеросклероза, СД, сосудистой и дегенеративной деменции, повышения иммунитета, снижения хронического воспаления и т. д., существует другая сторона медали — возможность венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), которая обуславливает страх женщин и врачей перед этой терапией. Однако риск таких осложнений при применении МГТ во многом зависит от вида эстрогена и его концентрации: как правило, синтетический эстроген значительно опаснее, чем натуральный, а увеличение дозировки эстрогена ассоциируется с повышением риска развития ВТЭО [34]. Это во многом связано с вазодилатирующими свойствами эстрогенов, обеспечивающими замедление тока крови в венах, а также с повышением содержания в крови некоторых факторов свертывания [35]. Следует отметить, что после года МГТ риск возникновения ВТЭО значительно снижается, поскольку за это время обычно реализуются скрытые тромбофилические состояния [34].

Таблица 2 / Table 2

**Динамика нейромедиаторов головного мозга на фоне менопаузы и менопаузальной гормональной терапии (МГТ)**

**Changes in concentrations of cerebral neurotransmitters during menopause and menopausal hormone therapy (MHT)**

Менопауза / Menopause		МГТ / MHT	
↓	Серотонин / Serotonin	↑	Серотонин / Serotonin
↓	Норадреналин / Noradrenaline	↑	Норадреналин / Noradrenaline
↑ ↓	Дофамин / Dopamine	↑ ↓	Дофамин / Dopamine
↑	Моноаминоксидаза / Monoamine oxidase	↓	Моноаминоксидаза / Monoamine oxidase
↓	γ-аминомасляная кислота / γ-aminobutyric acid	↑	γ-аминомасляная кислота / γ-aminobutyric acid
↓	Опиоидные пептиды / Opioid peptides	↑	Опиоидные пептиды / Opioid peptides
↑	β-адренергические рецепторы / β-adrenergic receptors	↓	β-адренергические рецепторы / β-adrenergic receptors



В отношении возможного развития венозного тромбоза большое значение имеют и гестагены. В одном из последних исследований, проведенных в Великобритании, осуществлялся анализ баз данных QResearch и Clinical Practice Research Datalink в 1997–2017 гг. методом «случай — контроль». Исследованием было охвачено значительное количество женщин ( $n = 80\ 396$ ) [36]. Результаты проведенной работы показали, что:

- МГТ эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном характеризуется минимальным, не имеющим статистической значимости повышением риска ВТЭО, в отличие от другой комбинированной МГТ;
- ни циклическая, ни непрерывная схема приема эстрадиола с дидрогестероном не сопряжена со статистически значимым повышением риска ВТЭО;
- использование МГТ с различными дозировками эстрадиола связано с низким риском ВТЭО при условии использования дидрогестерона;
- при МГТ с дидрогестероном у пациенток в возрасте 65–79 лет шанс развития ВТЭО меньше, чем при терапии с другими гестагенами;
- наиболее предпочтительной комбинацией МГТ у пациенток с избыточной массой тела является сочетание эстрадиола с дидрогестероном;
- комбинированная терапия с медроксипрогестероном ассоциирована с более высоким риском ВТЭО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. *Репродуктивное здоровье населения России: резюме отчета. 2011.* URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf) (дата обращения — 01.04.2020). [Federal State Statistics Service. *Reproductive health of the Russian population: Report Summary, 2011.* URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf) (Accessed April 1, 2020). (in Russian)]
2. Van Dijk G.M., Kavousi M., Troup J., Franco O.H. *Health issues for menopausal women: the top 11 conditions have common solutions.* *Maturitas.* 2015; 80(1): 24–30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.09.013
3. Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M., Mishra G.D., Pal L., Rees M. et al. *Menopause.* *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15004. DOI: 10.1038/nrdp.2015.4
4. Davis S.R., Castelo-Branco C., Chedraui P., Lumsden M.A., Nappi R.E., Shah D. et al.; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. *Understanding weight gain at menopause.* *Climacteric.* 2012; 15(5): 419–29. DOI: 10.3109/13697137.2012.707385
5. Samal S., Panigrahi P., Dutta A. *Social epidemiology of excess weight and central adiposity in older Indians: analysis of Study on global AGEing and adult health (SAGE).* *BMJ Open.* 2015; 5(11): e008608. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008608
6. Levine J.A. *Poverty and obesity in the U.S.* *Diabetes.* 2011; 60(11): 2667–8. DOI: 10.2337/db11-1118
7. Kinge J.M., Strand B.H., Vollset S.E., Skirbekk V. *Educational inequalities in obesity and gross domestic product: evidence from 70 countries.* *J. Epidemiol. Community Health.* 2015; 69(12): 1141–6. DOI: 10.1136/jech-2014-205353
8. Kolb R., Sutterwala F.S., Zhang W. *Obesity and cancer: inflammation bridges the two.* *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 29: 77–89. DOI: 10.1016/j.coph.2016.07.005
9. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E., Kazakos N., Kravariti M., Calis K.A. et al. *Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3907–13. DOI: 10.1210/jc.2004-0015
10. Kodama M., Komura H., Kodama T., Nishio Y., Kimura T. *Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density*

Статистически значимое повышение риска ВТЭО в описываемом исследовании отмечено при МГТ со всеми гестагенами, кроме дидрогестерона, в том числе с дроспиреноном и норгестрелом. Однако в связи с малым количеством участников исследования, принимавших норгестрел/левоноргестрел или дроспиренон, авторы анализировали эти препараты как один тип, что потенциально может исказить результаты [36]. Можно предположить, что отсутствие в базах данных информации о применении названных гестагенов (менее 1%) говорит о достаточно редком их использовании в когорте женщин Великобритании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) не только устраняет различные климактерические проявления, но и обладает мощнейшими профилактическими свойствами в отношении развития атеросклероза, сахарного диабета, абдоминального ожирения, сосудистой и дегенеративной деменции. Пероральная форма МГТ в 4–5 раз эффективнее, чем трансдермальные, однако для лечения необходимо использовать терапевтическое окно, составляющее не более 5–10 лет после наступления менопаузы. Для снижения риска развития венозных тромбозомболических осложнений предпочтительно использовать натуральный эстроген в минимально возможной дозировке, а из гестагенов самым безопасным и нейтральным является дидрогестерон.

*in Turner syndrome patients.* *Endocr. J.* 2012; 59(2): 153–9. DOI: 10.1507/endocrj.ej11-0267

11. Cartwright B., Robinson J., Seed P.T., Fogelman I., Rymer J. *Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(9): 3497–505. DOI: 10.1210/jc.2015-4063
12. Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M., Greyber E., Buckley N.S., Salpeter E.E. *Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women.* *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8(5): 538–54. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
13. Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., Proudler A.J., Crook D., Whitehead M.I. et al. *Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women.* *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2004; 60(5): 541–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x
14. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D. et al. *Menopause and diabetes: EMAS clinical guide.* *Maturitas.* 2018; 117: 6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
15. Walsh B.W., Schiff I., Rosner B., Greenberg L., Ravnikar V., Sacks F.M. *Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins.* *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(17): 1196–204. DOI: 10.1056/NEJM199110243251702
16. Duncan A.C., Lyall H., Roberts R.N., Petrie J.R., Perera M.J., Monaghan S. et al. *The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(7): 2402–7. DOI: 10.1210/jcem.84.7.5836
17. Barrett-Connor E., Laakso M. *Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen on glucose and insulin levels.* *Arteriosclerosis.* 1990; 10(4): 531–4. DOI: 10.1161/01.atv.10.4.531
18. Stevenson J.C., Rioux J.E., Komer L., Gelfand M. *1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women.* *Climacteric.* 2005; 8(4): 352–9. DOI: 10.1080/13697130500345190

19. Cieraad D., Conradt C., Jesinger D., Bakowski M. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 274(2): 74–80. DOI: 10.1007/s00404-006-0132-4
20. Anagnostis P., Bitzer J., Cano A., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2020; 135: 82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
21. Özdemir B.C., Dotto G.P. Sex hormones and anticancer immunity. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25(15): 4603–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0137
22. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М., Шестакова М.В. и др. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. *Терапевтический архив.* 2018; 10: 79–83. [Panevina A.S., Smetneva N.S., Vasilenko A.M., Shestakova M.V. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Therapeutic archive.* 2018; 10: 79–83. (in Russian)]
23. Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M. et al. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124(5): 947–53. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000461
24. Reslan O.M., Khalil R.A. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2012; 7(1): 47–70. DOI: 10.2174/157488712799363253
25. Brinton R.D., Yao J., Yin F., Mack W.J., Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11(7): 393–405. DOI: 10.1038/nrendo.2015.82
26. Weber M.T., Rubin L.H., Maki P.M. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause.* 2013; 20(5): 511–7. DOI: 10.1097/GME.0b013e31827655e5
27. Rocca W.A., Grossardt B.R., Maraganore D.M. The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener. Dis.* 2008; 5(3–4): 257–60. DOI: 10.1159/000113718
28. Archer J.S. NAMS/Solvay Resident Essay Award. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause.* 1999; 6(1): 71–8.
29. Matyi J.M., Rattinger G.B., Schwartz S., Buhusi M., Tschanz J.T. Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study. *Menopause.* 2019; 26(12): 1366–74. DOI: 10.1097/GME.0000000000001405
30. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
31. Henderson V.W. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1800(10): 1077–83. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.11.005
32. Fuente-Martin E., Garcia-Caceres C., Morselli E., Clegg D.J., Chowen J.A., Finan B. et al. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013; 14(4): 331–8. DOI: 10.1007/s11154-013-9263-7
33. Imtiaz B., Tuppurainen M., Rikkonen T., Kivipelto M., Soininen H., Kröger H. et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2017; 88(11): 1062–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003696
34. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas.* 2015; 82(3): 304–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.06.040
35. Raffetto J.D., Qiao X., Beauregard K.G., Khalil R.A. Estrogen receptor-mediated enhancement of venous relaxation in female rat: implications in sex-related differences in varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51(4): 972–81. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.11.074
36. 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. *BMJ.* 2019; 364: k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810 ■

Поступила / Received: 28.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2020

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОШ	— отношение шансов
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	СД	— сахарный диабет
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ФНО,	
ДИ	— доверительный интервал	TNF	— фактор некроза опухоли
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭКО	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЭТТ	— эндотрахеальная трубка
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	САМ	— клеточные адгезивные молекулы
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности	СРБ	— С-реактивный белок
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности	IFN	— интерферон
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	Ig	— иммуноглобулин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	IL	— интерлейкин
		MCP	— моноцитарный хемоаттрактантный протеин
		MMP	— матриксная металлопротеиназа
		PGI2	— простагландин I2