



Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом

С.В. Юренева, д.м.н., О.В. Якушевская, к.м.н., В.И. Комедина

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

Для цитирования: Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-36-44

В связи с тем что биологический возраст женщины напрямую связан с репродуктивным старением, для акушеров-гинекологов особую важность представляет определение стадии репродуктивного старения пациентки по STRAW+10 независимо от ее хронологического возраста для раннего (своевременного) выявления гормональных и метаболических изменений, сопровождающих угасание функции яичников. Вступая в период менопаузального перехода, женщины нуждаются во внимании и заботе о своем здоровье. Периоды менопаузального перехода (переходный) и постменопаузы (старения) ознаменованы снижением, а затем прекращением функции яичников. Главные постулаты медицины климактерия гласят, что дефицит эстрогенов может вносить глобальные неблагоприятные коррективы в здоровье женщины. И связано это с тем, что в течение репродуктивного периода жизни организм женщины находится под защитным влиянием эстрогенов. Спектр влияния женских половых гормонов слишком велик, чтобы рассматривать их дефицит только в рамках инволютивных изменений со стороны органов репродуктивной системы. Снижение функции яичников начинается достаточно рано (после 35 лет) и прогрессирует постепенно. Критически низкие уровни эстрогенов являются благоприятным фоном для формирования климактерических расстройств и заболеваний, ассоциированных с возрастом (остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания). Поэтому в целях эффективной профилактики необратимых последствий дефицита эстрогенов очень важно не упустить момент самых первых патологических изменений в женском организме. Менопаузальная гормональная терапия, назначенная в рамках терапевтического окна возможностей, обеспечивает протективные эффекты и полностью отвечает концепции эу-эстрогенемии.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, перименопаузальный переход, менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, эу-эстрогенемия

Менопаузальный переход – особый период в жизни женщин, в который требуется повышенное внимание к здоровью [1].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) признана наиболее эффективным средством борьбы с климактерическими расстройствами. При этом она имеет как лечебную (в отношении коррекции менопаузальных расстройств), так и протективную (в отношении развития заболеваний, ассоциированных с возрастом) направленность [2].

Самым главным условием максимальной эффективности и минимального риска МГТ считается своевременность назначения – в окно терапевтических

возможностей. Данная гипотеза получила право на существование после проведения исследования WHI. Было установлено, что соотношение «польза/риск» МГТ зависит от возраста женщины и времени начала лечения относительно наступления менопаузы. Окно терапевтических возможностей приходится на 45–59 лет и/или продолжительность менопаузы не более десяти лет, что согласуется с концепцией эу-эстрогенемии [3]. Длительный дефицит эстрогенов отражается на уровне экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) и их функциональной активности, поэтому с возрастом их плотность и функциональная активность уменьшаются.



Необходимо подчеркнуть, что ЭР оптимально реагируют на эстрогены в условиях временного дефицита. На фоне длительной гипоестрогемии так называемая реэстрогенизация экзогенными эстрогенами может оказаться неэффективной [4].

Менопаузальная гормональная терапия позволяет поддерживать оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности эстрогеновых рецепторов (феномен эу-эстрогемии), а ее своевременное начало гарантирует протективный эффект в отношении возраст-ассоциированных заболеваний [5, 6].

Профилактика сердечно-сосудистых рисков

Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. ишемическая болезнь сердца и инсульт заняли ведущие позиции среди причин смерти [7].

В рекомендациях экспертов Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) 2011 г. представлены как общие, так и специфические для женщин факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. В частности, отмечена важная роль репродуктивной системы и ее расстройств. Переходный период и перименопауза названы решающими для формирования сердечно-сосудистой патологии [9, 10]. В конце 2020 г. в заявлении экспертов АНА впервые упоминалось о менопаузальном переходе как о событии, которое определяет кардиометаболическое здоровье в будущем. Кроме того, указано, что траектория менопаузального перехода может варьироваться в каждом конкретном случае.

Полученные данные также позволяют предположить, что определенные клинические и биохимические параметры могут обуславливать индивидуальную модальность менопаузального перехода и служить предикторами кардиометаболического риска.

Так, в период менопаузального перехода происходят изменения в липидном спектре крови (повышается уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина β), снижается антиатерогенная фракция липопротеинов высокой плотности. Параллельно перераспределяется жировая ткань и развивается висцеральное ожирение, активируются процессы ремоделирования сосудистой стенки, повышается артериальная жесткость с последующим отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в интима сосудов [11].

Результаты проспективных исследований подтверждают связь гормональной перестройки и менопаузальных симптомов с изменениями сердечно-сосудистой системы независимо от хронологического возраста женщин [12, 13].

В то же время доказано положительное влияние эстрогенов в период ранней постменопаузы (менее шести лет после менопаузы) на суррогатные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (липидный профиль и глюкозу в крови) [13]. Аналогичные результаты получены при сравнении эффекта стандартных

и низких доз МГТ на факторы риска развития ишемической болезни сердца у 3360 женщин [14].

Оценка важности срока назначения гормональной терапии дана в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ELITE [15]. Так, 643 женщины без сердечно-сосудистых заболеваний были рандомизированы на две группы: ранняя постменопауза (менее шести лет) и поздняя постменопауза (более десяти лет). Возраст участниц в группах составил 55,4 vs 65,4 года, продолжительность постменопаузы – 3,5 vs 14,3 года. В группе ранней постменопаузы отмечалась значимая связь между толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий и факторами прогрессирования атеросклероза в зависимости от времени начала МГТ. Среди таковых указывались уровень липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, холестерина, глобулина, связывающего половые стероиды, и общего эстрадиола в сыворотке крови. В группе поздней постменопаузы коррелирования толщины комплекса «интима – медиа» с факторами риска развития атеросклероза не наблюдалось. При этом только в группе ранней постменопаузы зафиксировано уменьшение толщины комплекса «интима – медиа» на 0,032 мм при увеличении эстрадиола в сыворотке крови на единицу.

Результаты исследования ELITE подтвердили гипотезу временных возможностей профилактики атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Положительное влияние раннего старта МГТ на сердечно-сосудистую систему доказано и в исследовании MESA [16]. У 2509 женщин была обнаружена связь между ранней менопаузой (в 45 лет и ранее), сердечно-сосудистой патологией, инсультом и смертью от ишемической болезни сердца.

Установлено, что МГТ, получаемая в период ранней постменопаузы, сопровождалась значительным замедлением прогрессирования атеросклероза и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов (ОШ) 0,61 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,39–0,95) [17]. При назначении МГТ женщинам с продолжительностью менопаузы более десяти лет частота возникновения ишемической болезни сердца увеличивалась. Авторы исследования сделали вывод, что данные результаты могут быть обусловлены возрастным усилением воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, а также ее нестабильностью.

В Британском когортном исследовании с участием 144 260 женщин в период постменопаузы (в возрасте 40–69 лет) показано, что преждевременная естественная или хирургическая менопауза (до 40 лет) статистически значимо коррелировала с высоким риском различных сердечно-сосудистых исходов [18].

Согласно объединенному анализу данных 177 131 женщины, первое сердечно-сосудистое заболевание, возникшее до 35 лет, ассоциировалось с удвоенным риском наступления ранней менопаузы (до 45 лет) [19]. В то же время первое сердечно-сосудистое событие, произошедшее после 40 лет, не влияло на изменение



ожидаемого возраста (около 51 года) наступления менопаузы.

При анализе данных программы NHANES установлено, что риск общей смерти среди женщин с преждевременно наступившей менопаузой (до 40 лет) составил 1,5 (95% ДИ 0,97–2,34), риск смерти от онкологического заболевания – 2,34 (95% ДИ 1,20–4,58). Длительное гипогонадотропное состояние, аменорея в анамнезе увеличивали риск развития сердечно-сосудистых заболеваний – 7,4 (95% ДИ 1,7–33,3) [20]. Если ранняя менопауза связана с высоким риском ранней смерти, очевидно, что поздняя менопауза должна способствовать увеличению продолжительности жизни.

Действительно, ожидаемая продолжительность жизни женщин, у которых менопауза наступила в 55 лет и старше, оказалась на два года больше, чем у женщин с менопаузой в возрасте 40 лет. У первых в целом был более низкий риск возникновения ишемической болезни сердца, но более высокий риск развития рака молочной железы и эндометрия. Следовательно, для каждой женщины существует свой оптимальный период, в который с помощью МГТ можно уравновесить конкурирующие риски по заболеваемости [8].

Эксперты АНА также подчеркнули необходимость раннего выявления и коррекции всех модифицируемых кардиометаболических факторов риска, таких как индекс массы тела, физическая активность, курение, питание, холестерин, артериальное давление и уровень глюкозы в крови натощак [21].

Установлено, что индекс массы тела ≥ 40 кг/м² и абдоминальное ожирение при окружности талии ≥ 88 см коррелировали с более высоким риском смерти.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет также признаны факторами риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно у женщин. При этом величина риска в значительной степени зависела от менопаузального статуса [11].

Возможно, стратификация женщин с учетом стадии репродуктивного старения, клинических и биохимических маркеров кардиометаболического риска позволит персонализировать адаптацию к гормональным изменениям.

В ходе обсервационных исследований с участием женщин, получавших МГТ в период менопаузы с целью коррекции вазомоторных симптомов и других проявлений менопаузы, продемонстрировано снижение в два раза риска возникновения сердечно-сосудистой патологии.

Оценка роли МГТ, проведенная в рамках исследования WHI, подтвердила эти результаты [10]. В частности, было отмечено значительное снижение сердечно-сосудистых событий у женщин, начавших получать МГТ в возрасте до 60 лет с продолжительностью менопаузы менее десяти лет. Протективный эффект МГТ уменьшался при ее инициации в 60 лет и более или при продолжительности менопаузы свыше десяти лет. Защитный эффект МГТ в отношении сердечно-сосудистой системы был более очевиден при преждевременной или ранней менопаузе. В данном слу-

чае важно не только как можно более раннее после постановки диагноза назначение МГТ, но и длительное (до 50–51 года) использование в адекватных дозах [18].

В плацебоконтролируемом исследовании REPLENISH оценивалась связь комбинированной МГТ с показателями свертываемости крови у женщин с продолжительностью постменопаузы менее шести и более десяти лет. Первых было 1215, вторых – 297. В течение 12 месяцев терапии пять раз проводили измерение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, уровня антитромбина, фибриногена, протеинов С и S. Доза эстрадиола в составе МГТ была обратно пропорциональна показателям активированного частичного тромбопластинового времени в группе ранней постменопаузы, протеина С в группе поздней постменопаузы и протромбинового времени, а также антитромбина и протеина S в обеих группах. По мере увеличения продолжительности постменопаузы влияние эстрадиола на показатели свертываемости крови становилось более значимым. Был сделан вывод, что сроки назначения терапии, дозы эстрадиола, уровень эстрадиола в сыворотке крови позволяют корректировать риски развития венозной тромбоэмболии [22].

Таким образом, ключевые положения экспертов АНА 2020 г. следующие [11]:

- менопаузальный переход – период, в котором увеличивается риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний;
- в период менопаузального перехода эндокринные и метаболические параметры тесно связаны между собой;
- связь между менопаузальным переходом и риском сердечно-сосудистых заболеваний носит двунаправленный характер;
- существуют гендерные различия в традиционных факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- женщины более уязвимы в отношении сердечно-сосудистого риска, связанного с артериальной гипертензией, которая часто диагностируется после 50 лет;
- сахарный диабет является более весомым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертности среди женщин, его распространенность в значительной степени связана с менопаузальным статусом;
- эффективность неспецифических превентивных стратегий (например, изменение образа жизни и питания) у женщин в период менопаузального перехода не доказана;
- эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин не установлена, в качестве вторичной профилактики – представлена единичными доказательствами;
- в настоящее время МГТ, назначаемая женщинам моложе 60 лет или с длительностью менопаузы



менее десяти лет, является единственным вмешательством, которое обеспечивает снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета у женщин.

Метаболические нарушения и их профилактика

Распространенность метаболического синдрома увеличивается именно в период менопаузального перехода. При этом дислипидемия, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия чаще диагностируются у женщин с вазомоторными симптомами и ассоциированы с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от начала и степени тяжести последних [11, 23].

В исследовании SWAN показано, что хронологическое старение связано с увеличением массы тела и окружности талии [24]. Обычно это приходится на пятый или шестой десяток жизни.

Ожирение коррелирует с менопаузальным статусом женщин, уровнем половых гормонов. Более высокий индекс массы тела связан с тяжелой степенью проявления вазомоторных симптомов именно в период перименопаузы. В постменопаузе данная связь менее значима [25, 26]. Индекс массы тела также зависит от траектории гормональных изменений в переходный период. У женщин с высоким индексом массы тела отмечается более низкий уровень гонадотропина и эстрадиола до менопаузы и меньшее снижение концентрации эстрадиола в переходный период [27]. Известно, что жировая ткань отвечает за периферический синтез эстрогенов из гормонов-предшественников. До наступления менопаузы, когда яичники еще вырабатывают эстрогены, вклад ожирения в общий запас эстрогенов в организме минимален. Однако после наступления менопаузы он становится биологически значимым. Это объясняет более высокий риск развития вазомоторных симптомов у женщин с избыточной массой тела задолго до наступления менопаузы, возможно из-за повышенной теплоизоляции жировой тканью, и потерю этой связи после наступления менопаузы из-за вклада периферического синтеза эстрогенов из андрогенов надпочечникового происхождения в жировой ткани. Согласно результатам исследования SWAN, к моменту наступления менопаузы метаболический синдром наблюдался почти у 14% женщин. После наступления менопаузы риск его развития снижался [27, 28].

Ожирение увеличивает риск хирургической менопаузы из-за повышенного риска гиперпластических процессов и рака эндометрия. Так, прибавка массы тела на каждые 5 кг ассоциировалась с возрастанием риска развития рака эндометрия в 1,2 раза, на 30 кг и более – в 3–4 раза. Важно отметить, что снижение веса не приводило к уменьшению указанного риска до уровня, характерного для женщин, никогда не страдавших ожирением [29].

Самое масштабное из проведенных проспективных исследований показало, что избыточная масса тела «отвечает» за 20% случаев смерти от рака у женщин [30].

Как упоминалось ранее, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин большую роль играют нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия.

Согласно мнению экспертов Европейского общества менопаузы и андропаузы (European Menopause and Andropause Society – EMAS), МГТ положительно влияет на гликемический профиль как у женщин без сахарного диабета, так и у женщин с сахарным диабетом 2 типа [31]. При этом важен своевременный старт терапии. Предпочтительной является пероральная МГТ, кроме абсолютных противопоказаний. Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ преимущество отдается метаболически нейтральным, а именно прогестерону и дидрогестерону [32]. Так, последовательный прием низких доз комбинации эстрадиола и дидрогестерона (1/10, 1/5) оказывал положительный эффект на секрецию и выведение инсулина, измененные на фоне менопаузы [33].

В рекомендациях EMAS по ведению женщин с дислипидемией в постменопаузе указано, что МГТ должна проводиться одновременно с коррекцией дислипидемии, питания и физических нагрузок. Отмечено также, что пероральные эстрогены индуцируют значительное дозозависимое снижение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеина (а), увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности. Пациенткам с триглицеридемией могут быть назначены трансдермальные эстрогены в сочетании с дидрогестероном или прогестероном [32].

Сочетанное использование орального эстрадиола (1 или 2 мг) и дидрогестерона (5 или 10 мг) оказывает положительное влияние на различные параметры липидного профиля крови. В частности, повышается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1, снижается уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина. При этом повышенный уровень триглицеридов, обычно вызываемый оральными эстрогенами, может сохраняться на фоне комбинации с дидрогестероном. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от других прогестагенов вызванное действием эстрогенов снижение уровня липопротеина (а) в крови не нивелируется дидрогестероном. Напротив, наблюдается увеличение эффекта при использовании МГТ в течение 12 месяцев. Подтверждением стали результаты сравнительного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования длительностью шесть месяцев, в котором оценивалось влияние на уровень липопротеина (а) комбинаций «эстрадиол + дидрогестерон» и «эстрадиол + тримегестон» [33, 34].

Профилактика постменопаузального остеопороза и саркопении

Остеопороз – многофакторное системное заболевание скелета, которое характеризуется низкой минеральной плотностью кости и нарушением ее



микроархитектоники с последующим увеличением хрупкости и риска низкоэнергетических переломов [35]. В структуре первичного остеопороза на долю постменопаузального приходится 85% случаев. Примерно у 40% женщин в период постменопаузы происходят остеопоротические переломы [36].

В настоящее время роль гормонов в поддержании здоровья скелета не вызывает сомнений, в частности установлено, что эстрадиол подавляет пролиферацию и дифференцировку остеокластов, стимулирует дифференцировку остеобластов [37, 38].

В 2021 г. опубликованы результаты когортного исследования с участием 1 272 115 женщин [39]. Показано, что более короткий репродуктивный период является независимым фактором риска переломов. Наиболее высокий риск отмечен при ранней и преждевременной менопаузе. МГТ оказалась эффективной в отношении снижения указанного риска. Терапия в течение пяти лет или более ассоциировалась с более низким риском любых клинически значимых переломов (95% ДИ 0,83–0,88).

Влияние МГТ на риск переломов оценивалось в популяционном исследовании «случай – контроль» [40]. Необходимо отметить, что в данном исследовании анализировали риски как вертебральных, так и вневертебральных переломов. Его участниками стали 5269 женщин старше 45 лет с низкоэнергетическими переломами и 21 076 женщин без переломов. Последние составили группу контроля. В исследовании оценивали не только эффекты различных доз (стандартные и высокие) эстрогенов, но и степень приверженности МГТ. Протективное действие МГТ напрямую зависело от дозы эстрогенов и степени приверженности лечению. Менопаузальная гормональная терапия с прогестероновым компонентом обладала более выраженным защитным действием, чем монотерапия эстрогенами.

Проведенный метаанализ 22 рандомизированных исследований продемонстрировал общее снижение случаев вневертебральных переломов на фоне МГТ на 27% (относительный риск (ОР) 0,73 (95% ДИ 0,56–0,94); $p = 0,02$) [41]. Наиболее выраженный эффект был у женщин моложе 60 лет (ОР 0,67 (95% ДИ 0,46–0,98); $p = 0,03$). Среди женщин 60 лет и старше наблюдалось снижение протективного эффекта МГТ (ОР 0,88 (95% ДИ 0,71–1,08); $p = 0,22$).

В многоцентровом проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 595 женщин с постменопаузой, было показано, что циклический прием комбинации эстрадиола в дозе 1 или 2 мг с дидрогестероном в течение двух лет эффективен по сравнению с плацебо в предотвращении потери костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [42]. У женщин, принимавших 1 или 2 мг 17- β -эстрадиола, наблюдалось значительное увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника – в среднем на $5,2 \pm 3,8$ и $6,7 \pm 4,0\%$ соответственно ($p < 0,001$). В группе плацебо минеральная плотность кости снизилась на $1,9 \pm 4,0\%$. В группе

лечения в отличие от группы плацебо зафиксировано увеличение минеральной плотности кости и в шейке бедра – на $2,7 \pm 4,2$ и $2,5 \pm 5,2\%$ соответственно ($p < 0,001$). В группе плацебо она снизилась на $1,8 \pm 4,8\%$.

Необходимо отметить, что как низкие (1,0 мг), так и ультранизкие (0,5 мг) дозы 17- β -эстрадиола способствуют профилактике остеопороза. Установлено, что низкодозированная и ультранизкодозированная менопаузальная гормональная терапия предотвращала потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [43]. Очевидный эффект был зафиксирован к шестому месяцу терапии. Более выраженное увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо наблюдалось в группах комбинированной эстроген-гестагенной терапии. В группе плацебо указанный показатель снизился на 2,3%.

Приведенные данные свидетельствуют, что МГТ, назначенная в окно терапевтических возможностей (в возрасте менее 60 лет или в течение десяти лет с момента наступления менопаузы), является единственным вмешательством, которое обеспечивает профилактику развития остеопороза. Более высокий протективный эффект в отношении переломов можно получить при старте МГТ во время дебюта симптомов менопаузы. Доза гормона должна подбираться исходя из индивидуальных потребностей пациенток [43, 44].

Саркопения – возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы [45]. Распространенность саркопии достигает 37% у женщин до 40 лет и 57% у женщин после 50, что подтверждает ее связь с менопаузой [46].

Механизмы, лежащие в основе воздействия дефицита эстрогенов на потерю мышечной массы и силы, пока не установлены. В настоящее время выделяют как прямой (через рецепторы эстрогенов, экспрессируемые на клетках скелетных мышц), так и косвенный (увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, индуцированного дефицитом эстрогенов) пути их влияния на мышечную ткань [45].

Согласно данным исследования WHI в отношении композиционного состава тела, женщины, принимавшие комбинированную МГТ, не теряли безжировую массу тела по сравнению с женщинами из группы контроля [47].

При сравнении результатов биопсии мышц у женщин с ранней и поздней постменопаузой отмечено, что у вторых уровень экспрессии ЭР- α и ЭР- β в ядрах клеток скелетных мышц был низким [48]. МГТ способствовала увеличению экспрессии структурных и регуляторных белков скелетной мускулатуры у женщин с ранней постменопаузой, но не у женщин с поздней постменопаузой.

В совокупности полученные результаты указывают на то, что экспрессия ЭР снижается пропор-



ционально увеличению продолжительности постменопаузы и терапия эстрогенами регулирует энергетический гомеостаз скелетной мускулатуры только у пациенток с ранней постменопаузой.

Снижение массы скелетных мышц и их функции ассоциируется с низкими показателями минеральной плотности кости, повышенным риском падений, ухудшением качества жизни, функциональных возможностей и увеличением смертности [49].

В соответствии с представленной концепцией, МГТ, назначенная в период менопаузального перехода, может уменьшить возрастные дегенеративные изменения скелетной мускулатуры и, следовательно, риск развития саркопении [50].

Влияние эстрогенов на иммунитет

Особую актуальность в период пандемии COVID-19 приобрел вопрос влияния эстрогенов на иммунитет, а также менопаузальной гормональной терапии на течение и исход инфекции.

Известно, что эстрадиол регулирует как врожденную, так и адаптивную иммунную реакцию. Кроме того, он может регулировать выработку многих цитокинов, ослабляя цитокиновый шторм, который лежит в основе большей части повреждений клеток, вызванных COVID-19 [51, 52].

Вирионы коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) используют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 [53]. Эстрадиол является модулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавляет сигнальный путь рецептора ангиотензина II типа, ингибирует активность ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к защитному воздействию на сердце, легкие, почки, центральную нервную систему и кишечник [54].

В ретроспективном исследовании большой международной когорты ($n = 68\ 466$) оценивалось влияние экзогенных половых гормонов в виде оральных контрацептивов у женщин в пременопаузе (от 15 до 49 лет) и гормональной терапии эстрадиолом у женщин в пери- и постменопаузе (более 50 лет), инфицированных SARS-CoV-2, на смертельный исход. Установлено, что риск смерти у женщин старше 50 лет, получавших терапию эстрадиолом, снижался более чем на 50% (ОШ 0,33 (95% ДИ 0,18–0,62), ОР 0,29 (95% ДИ 0,11–0,76)) [52].

Приведенные выше данные были прокомментированы экспертами Международного общества менопаузы следующим образом: терапия половыми гормонами положительно влияет на течение и исходы COVID-19, она снижает уровень смертности среди женщин в постменопаузе [55].

С учетом краткосрочных и долгосрочных эффектов МГТ у женщин с симптомами климактерия в возрасте до 60 лет и продолжительностью менопаузы менее десяти лет крайне важно продолжать такую терапию в условиях пандемии COVID-19, поскольку она способна положительно влиять на течение и исходы инфекции [56].

Согласно рекомендациям совета Итальянского общества по контрацепции, МГТ или гормональные контрацептивы следует продолжать использовать, если у женщины отмечается бессимптомное течение или легкая степень тяжести инфекции, вызванной коронавирусом. При тяжелом течении заболевания/госпитализации МГТ следует отменить до полного выздоровления и восстановления мобильности [57].

Заключение

Менопаузальный переход, с одной стороны, является неблагоприятным фоном, на котором стартуют метаболические изменения, формируются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и постменопаузального остеопороза. С другой стороны, именно в этот период можно проводить эффективную профилактику патологических состояний, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, поскольку есть возможность влиять на эстрогеновые рецепторы в органах-мишенях и получить адекватный ответ на МГТ.

У женщин после наступления менопаузы коррекция образа жизни помогает удерживать под контролем метаболические процессы, а в комбинации с МГТ предотвращать развитие менопаузального метаболического синдрома как предвестника сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Концепция зу-эстрогемии объясняет необходимость своевременного старта МГТ [6].

В настоящее время МГТ рекомендуется исключительно для коррекции симптомов менопаузы и профилактики постменопаузального остеопороза, однако, по мнению экспертов, следует рассмотреть возможность ее применения в период менопаузального перехода для профилактики кардиометаболических нарушений, так как менопаузальный переход может быть отнесен к актуальным факторам риска их развития [11].

Ранний старт МГТ возможен в случае аменореи в течение шести месяцев и более у женщин 45 лет и старше при наличии вазомоторных симптомов. У женщин моложе 45 лет при олиго-/аменорее в течение четырех – шести месяцев и наличии/отсутствии вазомоторных симптомов рекомендовано гормональное обследование: определение уровня фолликулостимулирующего гормона двукратно с перерывом четыре – шесть недель, тиреотропного гормона, пролактина. При уровне фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови более 25 МЕ/л при двукратном измерении может быть рассмотрен вопрос о назначении МГТ [58].

У женщин с преждевременной или ранней менопаузой эксперты Европейского общества репродукции человека и эмбриологии предлагают отдавать предпочтение МГТ, а не комбинированной оральной контрацепции. Данный контингент нуждается в более высоких дозах эстрогенов, чем женщины старше 40 лет [59].



При наступлении естественной менопаузы (45–55 лет) для обеспечения благоприятного соотношения «польза/риск» необходимо придерживаться принципа минимально эффективных доз МГТ.

Следует отметить, что низкодозированная и ультранизкодозированная МГТ характеризуется наиболее благоприятным профилем безопасности по сравнению с применением стандартных доз гормонов. В проведенных исследованиях прием низких или ультранизких доз комбинации эстрадиола и дидрогестерона не ассоциировался с увеличением риска развития инвазивного рака молочной железы, ишемического инсульта и венозной тромбоэмболии. Прием указанной комбинации обеспечивал надежную защиту от гиперпластических процессов и эффективную коррекцию менопаузальных расстройств [60, 61].

В настоящее время создана линейка комбинированных препаратов, включающих 17-β-эстрадиол и дидрогестерон. Они представлены в разных дозах и режимах. Поэтому такую терапию легко адаптировать в зависимости от стадии репродуктивного старения и возраста пациенток.

Соотношение 17-β-эстрадиола и дидрогестерона в комбинации может быть следующим – 1/10 (Фемостон® 1), 2/10 (Фемостон® 2) для перименопаузы и 1/5 (Фемостон® конти), 0,5/2,5 (Фемостон® мини) для постменопаузы.

Более широкий диапазон доз компонентов МГТ позволит добиться оптимальной эффективности, минимизации побочных явлений и, соответственно, увеличить удобство и приверженность терапии. ☼

Литература

1. *Siobán D.H., Gass M., Hall E.J., Lobo R.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 4. P. 387–395.
2. *Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
3. *Turner R.J., Kerber I.J.* Eu-estrogenemia, WHI, timing and the "geripause" // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 1461–1463.
4. *Turner R.J., Kerber I.J.* A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 9. P. 1086–1097.
5. *Юренева С.В., Дубровина А.В.* Эволюция целей менопаузальной гормональной терапии. От лечения приливов к новым горизонтам кардиометаболической протекции // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 6. С. 18–24.
6. *Якушевская О.В.* Менопауза – новый старт в женской судьбе // *Медицинский совет*. 2019. № 7. С. 126–132.
7. *WHO.* Global Health Estimates: Life Expectancy and Leading Causes of Death and Disability. 2020 // <https://www.who.int/data/gho/data/themes/>.
8. *Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 11. P. 1243–1262.
9. *Okoth K., Chandan J.S., Marshall T. et al.* Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review // *BMJ*. 2020. Vol. 371. ID m3502.
10. *Zhu D., Chung H.F., Dobson A.J. et al.* Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies // *Hum. Reprod.* 2020. Vol. 35. № 8. P. 1933–1943.
11. *El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M. et al.* Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. Vol. 142. № 25. P. e506–532.
12. *El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al.* The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Menopause*. 2019. Vol. 26. № 10. P. 1213–1227.
13. *Sriprasert I., Hodis H.N., Bernick B. et al.* Effects of estradiol dose and serum estradiol levels on metabolic measures in early and late postmenopausal women in the REPLENISH trial // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2020. Vol. 29. № 8. P. 1052–1058.
14. *Casanova G., Ramos R.B., Ziegelmann P., Spritzer P.M.* Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 3. P. 1028–1037.
15. *Hodis H.N., Mack W.J., Shoupe D. et al.* Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis // *Menopause*. 2015. Vol. 22. № 4. P. 391–401.
16. *Bild D.E., Bluemke D.A., Burke G.L. et al.* Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design // *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 156. № 9. P. 871–881.
17. *Clarkson T.B.* Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression // *Menopause*. 2007. Vol. 14. № 3. Pt. 1. P. 373–384.



18. *Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K. et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease // *JAMA*. 2019.
19. *Zhu D., Chung H.F., Pandeya N. et al.* Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women // *Eur. J. Epidemiol.* 2019. Vol. 34. № 3. P. 235–246.
20. *Bairey Merz C.N., Johnson B.D., Sharaf B.L. et al.* Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. № 3. P. 413–419.
21. *Ossewaarde M.E., Bots M.L., Verbeek A.L. et al.* Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy // *Epidemiology*. 2005. Vol. 16. № 4. P. 556–562.
22. *Sriprasert I., Hodis H.N., Bernick B. et al.* Association of oral estradiol dose/levels with coagulation measures in early/late postmenopausal women // *Climacteric*. 2020. Vol. 23. № 3. P. 273–278.
23. *Zhu D., Chung H.F.* Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223. № 6. P. 898.e1–898.e16.
24. *Polotsky H.N., Polotsky A.J.* Metabolic implications of menopause // *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 426–434.
25. *Greendale G.A., Gold E.B.* Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. Suppl. 12B. P. 148–154.
26. *Riley E.H., Inui T.S., Kleinman K., Connelly M.T.* Differential association of modifiable health behaviors with hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women // *J. Gen. Intern. Med.* 2004. Vol. 19. № 7. P. 740–746.
27. *Santoro N., Sutton-Tyrrell K.* The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's recurring themes // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 38. № 3. P. 417–423.
28. *Janssen I., Powell L.H., Crawford S. et al.* Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 14. P. 1568–1575.
29. *Trentham-Dietz A., Nichols H.B., Hampton J.M., Newcomb P.A.* Weight change and risk of endometrial cancer // *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35. № 1. P. 166–168.
30. *Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J.* Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 17. P. 1625–1638.
31. *Slopiena R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al.* Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2018. Vol. 117. P. 6–10.
32. *Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. et al.* Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2020. Vol. 135. P. 82–88.
33. *Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V. 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. Vol. 60. № 5. P. 541–549.
34. *Hellgren M., Conard J., Norris L., Kluff C.* Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone // *Maturitas*. 2009. Vol. 62. P. 287–293.
35. *Ji M.X., Yu Q.* Primary osteoporosis in postmenopausal women // *Chronic Dis. Transl. Med.* 2015. Vol. 1. № 1. P. 9–13.
36. *Sözen T., Özişik L., Başaran N.Ç. et al.* An overview and management of osteoporosis // *Eur. J. Rheumatol.* 2017. Vol. 4. № 1. P. 46–56.
37. *Cui J., Shen Y., Li R.* Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain // *Trends Mol. Med.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 197–209.
38. *Gavali S., Gupta M.K., Daswani B. et al.* LYN, a key mediator in estrogen-dependent suppression of osteoclast differentiation, survival, and function // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019. Vol. 1865. № 3. P. 547–557.
39. *Yoo J.E., Shin D.W., Han K. et al.* Association of female reproductive factors with incidence of fracture among postmenopausal women in Korea // *JAMA Netw. Open*. 2021. Vol. 4. № 1. P. e2030405.
40. *Chang C.Y.-Y., Tsai F.-J., Chiou J.-S. et al.* Timing and dosage of and adherence to hormone replacement therapy and fracture risk in women with menopausal syndrome in Taiwan: a nested case-control study // *Maturitas*. 2021. Vol. 146. P. 1–8.
41. *Torgerson D.J., Bell-Syer S.E.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA*. 2001. Vol. 285. № 22. P. 2891–2897.
42. *Lees B., Stevenson J.C.* The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 251–258.
43. *Greenwald M.W., Gluck O.S., Lang E., Rakov V.* Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects // *Menopause*. 2005. Vol. 12. № 6. P. 741–748.
44. *Nappi R.E., Simoncini T.* Menopausal transition: a golden age to prevent cardiovascular disease // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9. № 3. P. 135–137.
45. *Messier V., Rabasa-Lhoret R., Barbat-Artigas S. et al.* Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones // *Maturitas*. 2011. Vol. 68. P. 331–336.
46. *Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R.* Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50. № 5. P. 889–896.



47. Chen Z., Bassford T., Green S.B. et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 82. № 3. P. 651–656.
48. Park Y.M., Pereira R.I., Erickson C.B. et al. Time since menopause and skeletal muscle estrogen receptors, PGC-1 α , and AMPK // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 815–823.
49. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density // Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. № 1. P. 61–67.
50. Hodis H.N., Mack W.J., ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 13. P. 1221–1231.
51. <https://mailchi.mp/imsociety/menopause-live-13349338?e=220f7a56f9>.
52. Miyake S. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems // Clin. Exp. Neuroimmunol. 2011. Vol. 3. № 1. P. 1–15.
53. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M. et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection // BMC Med. 2020. Vol. 18. № 1. P. 369.
54. Lu B., Jiang Y.J., Choy P.C. 17-Beta estradiol enhances prostaglandin E2 production in human U937-derived macrophages // Mol. Cell. Biochem. 2004. Vol. 262. № 1-2. P. 101–110.
55. Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M., board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: should hormone therapy be discontinued? // Maturitas. 2020. Vol. 138. P. 76–77.
56. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2020. Vol. 25. № 3. P. 231–232.
57. Ramírez I., de la Viuda E., Baquedano L. et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia // Maturitas. 2020. Vol. 137. P. 57–62.
58. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E. et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper // Climacteric. 2020. Vol. 23. № 5. P. 426–446.
59. ESHRE Guideline group on POI, Webber L., Davies M. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Hum. Reprod. 2016. Vol. 31. № 5. P. 926–937.
60. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms // Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 123. № 1. P. 202–216.
61. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.

Perimenopause is a Golden Time for the Prevention of Age-Related Diseases

S.V. Yureneva, MD, PhD, O.V. Yakushevskaya, PhD, V.I. Komedina

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Svetlana V. Yureneva, syureneva@gmail.com

Due to the fact that a woman's biological age is directly related to reproductive aging, it is of particular importance for obstetricians-gynecologists to determine the stage of reproductive aging of a patient according to STRAW +10, regardless of her chronological age, for early (timely) detection of hormonal and metabolic changes accompanying extinction of ovarian function. Entering the period of menopausal transition, women need attention and care for their health. Periods of menopausal transition (transitional) and postmenopause (aging) are marked by a decrease and then cessation of ovarian function. The main tenets of menopause medicine say that estrogen deficiency can make global unfavorable adjustments to a woman's health. And this is due to the fact that during the reproductive period of life, the woman's body is under the protective influence of estrogens. The range of influence of female hormones is large enough to consider its deficiency only within the framework of involutive changes on the part of the organs of the reproductive system. The decline in ovarian function begins early enough (after 35 years) and progresses gradually. Critically low levels of estrogen are a favorable background for the formation of climacteric disorders and diseases associated with age (osteoporosis, atherosclerosis, cardiovascular diseases). Therefore, in order to effectively prevent the irreversible consequences of estrogen deficiency, it is very important not to miss the moment of the very first pathological changes in the female body. Menopausal hormone therapy, prescribed within the therapeutic window of opportunity, provides protective effects and fully corresponds to the concept of eu-estrogenemia.

Key words: estrogen deficiency, perimenopausal transition, menopause, menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, eu-estrogenemia

