**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

Ж.Н. МЕДВЕДЕВА, А.С. ПОДГОРНАЯ, А.Ю. ЗАХАРКО, О.В. МУРАШКО

**КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И**

**МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2022

УДК 618.173-008.6(075.8)

***Составители:***

Ж.Н. Медведева, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

А.С. Подгорная, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог (заведующий отделением) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

А.Ю. Захарко, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

О.В. Мурашко, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

***Рецензенты***:

Т.Н. Захаренкова, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет» кандидат медицинских наук, доцент;

Л.А. Мартинчик, врач-акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением гинекологии УЗ «Гомельская городская клиническая больница №3»;

Я.Л. Навменова, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Ж.Н. Медведева, Климактерический синдром и менопаузальная гормональная терапия / Ж.Н. Медведева, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2022. – 41 с.

В пособии освещены вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и тактики менопаузальной гормональной терапии при климактерических расстройствах. Практическое пособие предназначено для врачей-акушеров-гинекологов поликлиник и стационаров.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № от 2022г.

УДК 618.173-008.6(075.8)

©Составители: Медведева Ж.Н., Подгорная А.С., Захарко А.Ю.,

Мурашко О.В.

© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2022

**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АДАМКВМС ВТЭОЖКБЖКТ | артериальное давлениеаномальные маточные кровотечения внутриматочная система венозные тромбоэмболические осложненияжелчнокаменная болезньжелудочно-кишечный тракт |
| ИБСИМТ | ишемическая болезнь сердцаиндекс массы тела |
| КОК | комбинированные оральные контрацептивы |
| КСЛНГ-ВМС | климактерический синдромлевоноргестрел - внутриматочная система |
| ЛПВП | липопротеины высокой плотности холестерин |
| ЛПНП | липопротеины низкой плотности холестерин |
| МГТ | менопаузальная гормональная терапия |
| ПНЯ | преждевременная недостаточность яичников |
| РМЖ | рак молочной железы |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ФСГ | фолликулостимулирующий гормон |
| ХВНХС | хроническая венозная недостаточность холестерин |
| IMS | Международное общество по менопаузе (International Menopause Society) |

**СОДЕРЖАНИЕ**

Актуальность ……………………………………………………………………….. 4

Климактерический период…………………………………………………….…… 4

Климактерический синдром………………………………………………..……… 7

Этиология и патогенез…………………………………………………………..…. 8

Клиническая картина …………………………………………………………….. 10

Методы диагностики ……………………………………………………......……. 12

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)…………………………...…….. 14

Режимы МГТ……………………………………………………………….. 16

Принципы назначения МГТ………………………………………….……. 23

Индивидуализация МГТ…………………………………………………… 24

Продолжительность МГТ……………………………………………..…… 26

Положительные эффекты МГТ………………………………….………… 28

Возможные осложнения МГТ………………………………………...…… 34

Реабилитация и диспансерное наблюдение…………………………….……….. 36

Профилактика………………………………………………………………..……. 37

Список литературы ………………………………………...……………………... 39

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

У женщин в климактерии на фоне возрастной перестройки организма доминируют симптомы, указывающие на дефицит половых гормонов и снижающие качество жизни. Средний возраст наступления менопаузы в Республике Беларусь составляет 51 год [20]. В возрасте от 45 до 55 лет около 75% женщин страдают от симптомов климактерического синдрома (КС), при этом в 25% случаев - средней или тяжелой степени выраженности. В современных условиях КС имеет склонность к длительному течению и почти у каждой второй женщины продолжается свыше 15 лет. Вместе с тем наибольшая частота и интенсивность типичных проявлений КС отмечаются в течение первых 2-3 лет периода постменопаузы [9].

Своевременно назначенная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, способа применения и состава препарата позволяет не только снизить частоту менопаузальных симптомов, но также оказать профилактическое влияние на ряд заболеваний (сердечно-сосудистых, остеопороза, диабета и других метаболических состояний). Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности женщин в постменопаузе [5]. Назначение МГТ в более раннем возрасте (в пери- и ранней постменопаузе) позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний почти на 50% и свести к минимуму возможные осложнения [8].

Однако частота назначения МГТ крайне низкая: 20-30 % женщин после назначения МГТ, так и не начинают прием препаратов, через год от начала лечения МГТ лечение продолжают не более 30-35%.

**КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД**

**Климактерический период** – это физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе [6, 9].

**Фазы климактерического периода** (рисунок 1)**:**

* пременопауза (период менопаузального перехода)
* менопауза
* перименопауза
* постменопауза



**Рисунок 1. – Фазы климактерического периода**

**Период менопаузального перехода** **(пременопауза)** характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40-45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Эндокринологически он характеризуется снижением гормональной функции яичников, биологически – снижением фертильности. На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

**Менопауза** – стойкое прекращение менструаций (последняя самостоятельная менструация), обусловленное возрастным снижением и «выключением» гормональной и репродуктивной функции яичников. Является ретроспективным клиническим диагнозом, устанавливается после 12 последовательных месяцев отсутствия менструаций.

**Выделяют следующие типы менопаузы** (рисунок 2) [6, 11]**:**

* преждевременная (преждевременная недостаточность яичников) (до 40 лет);
* ранняя (40–45 лет);
* своевременная (46–54 года);
* поздняя (старше 55 лет);
* индуцированная менопауза, наступившая в результате двухсторонней овариоэктомии (хирургическая менопауза), или ятрогенное «выключение» функции яичников в результате проведения лучевой или химиотерапии.



**Рисунок 2. – Типы менопаузы**

**Перименопауза** включает период менопаузального перехода +12 месяцев после последней самостоятельной менструации**.** Перименопауза характеризуется значительной изменчивостью гормональных параметров. В период перехода в менопаузу характерно общее снижение уровня эстрогена. Снижение уровня эстрогена начинается приблизительно за 2 года до последнего менструального цикла и спустя 2 года достигает постоянного уровня. Это обусловливает повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который начинает повышаться одновременно со снижением эстрогена, то есть приблизительно за 2 года до прекращения менструации, и перестает расти к 2 годам после заключительного менструального цикла.

**Постменопауза** — период после наступления менопаузы (отсутствие менструаций 1 год). Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1а, +1b, +1c (первые 2 - 6 лет). В этот период чаще персистируют симптомы климактерического синдрома. Поздняя постменопаузальная фаза (+2) **-**последующие годы жизни (рисунок 3). В этот период вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15% случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

В 2001 г. впервые была разработана клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учётом результатов крупных когортных исследований, проведённых в течение последующих 10 лет (STRAW+10) [8].



**Рисунок 3. – Этапы репродуктивного старения у женщин**

**КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

**Климактерический синдром (КС)** – это патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами на фоне нарушения процессов адаптации к эстроген-дефицитному состоянию [6].

КС является осложнением естественного течения климактерического периода. Данный синдром наблюдается почти у половины женщин во время пременопаузы, а в период менопаузы количество возрастает до 75% [9].

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

**КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

 Период менопаузы характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников. Развивается состояние гипергонадотропного гипогонадизма, которое характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях. Отдельные стадии этого процесса могут отличаться по своей продолжительности и сопровождаться различными специфическими симптомами (вазомоторными, психо-эмоциональными, вагинальными, сексуальными) и системными нарушениями [9].

Физиологическое снижение уровня женских гормонов происходит примерно с возраста 40 лет. Вначале снижается уровень прогестерона — на 75% в возрасте 35–50 лет, тогда как эстроген снижается не такими быстрыми темпами — на 35% за тот же период. Таким образом, в менопаузальный период отмечается относительная гиперэстрогения (рисунок 4). Дефицит прогестерона, который развивается на 4-5 лет раньше снижения уровня эстрогена, сопровождается увеличением вероятности гиперплазии эндометрия, нарушениями терморегуляции, перепадами настроения, агрессивностью, раздражительностью, плохим сном, увеличением массы тела, задержкой жидкости [11].

Большинство симптомов менопаузы непосредственно связаны с дефицитом эстрогенов, как основных гормонов, вырабатываемых в фолликулах яичников. Наиболее частыми и ранними проявлениями менопаузы являются вазомоторные симптомы: приливы жара и гипергидроз, ознобы.



**Рисунок 4. – Снижение уровней женских половых гормонов**

В настоящее время вазомоторные симптомы рассматриваются как часть единого патофизиологического процесса нейроэндокринной и сосудистой дисрегуляции в период климактерия. Недостаток эстрогенов приводит к существенным изменениям костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами ее формирования. Уменьшение с возрастом абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D и нарушение образования в почках активного 1,25‑дигидроксивитамина D3 способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, что также усиливает костную резорбцию. Все эти изменения приводят к снижению прочности костной ткани, переломам при минимальной нагрузке на скелет. Все структуры мочеполового тракта являются эстроген-зависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого развиваются симптомы сухости, зуда, дискомфортных и иногда болезненных ощущений во влагалище, происходит резкое ощелачивание влагалищной среды, могут возникать дисбиотические процессы в мочеполовом тракте и различные нарушения мочеиспускания, формирующие урогенитальный менопаузальный синдром [9,13].

**ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ СОГЛАСНО МКБ -10:**

N95 Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде:

N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины

N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит

N95.3 Состояние, связанное с искусственно вызванной менопаузой

N95.8 Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода

N95.9 Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

**КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

**Ранние симптомы менопаузы** (в период менопаузального перехода и перименопаузы) [6, 9]:

* вазомоторные – проявления всех форм нарушений вегетативной регуляции (приливы, лабильность АД и пульса, расстройства дыхания, повышенная потливость;
* эмоционально-вегетативные – депрессивные симптомы, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, сниженная память и концентрация внимания, снижение либидо;
* общие физические – астенизация, головные боли, мышечно-суставные боли, «ползание» мурашек на коже.

Ранние климактерические симптомы могут манифестировать за несколько лет до наступления менопаузы.

**Средневременные** **симптомы** (развиваются через 2-3 года постменопаузы):

* урогенитальные – зуд, жжение, сухость влагалища, нарушение мочеиспускания;
* сексуальные – диспареуния, снижение либидо;
* кожа и ее придатки - сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос.

**Поздние симптомы** (после 5 и более лет постменопаузы):

* метаболические (избыточный вес, ожирение, абдоминальное отложение жира, инсулинрезистентность и риск сахарного диабета 2 типа);
* сердечно-сосудистые (атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперлипидемия);
* скелетно-мышечные (ускорение потери костной ткани, остеопения, остеопороз, повышение риска переломов, саркопения);
* урогенитальные (атрофический вульвовагинит, учащенное мочеиспускание, циститы, ургентное недержание мочи, дизурия) (рисунок 5) [6, 11].



**Рисунок 5. – Хронология возникновения симптомов климактерия**

Степень тяжести КС оценивается по количеству «приливов» (до 10 в сутки – легкий, 20 – средний, более 20 – тяжелый КС) или по индексу Куппермана (рисунок 6). Для расчета индекса Куппермана каждый симптом оценивается в баллах (до 20 баллов – легкий, до 35 – средний, более 35 – тяжелый КС) [11].



**Рисунок 6. – Расчет индекса Куппермана**

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ**

**КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

**1. Жалобы и анамнез.**

При опросе пациентки обращать внимание на наличие следующих симптомов и признаков:

* вазомоторные - приливы, повышенная потливость;
* психо-эмоциональные - депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания;
* урогенитальные и сексуальные - зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия;
* скелетно-мышечные - ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз); повышение риска переломов; саркопения.

**2. Лабораторная диагностика.**

Рекомендуется проводить гормональное обследование [9, 8]:

* уровень ФСГ в крови на 2-4 день менструального цикла;
* уровень эстрадиола в крови;
* уровень АМГ в крови у женщин в возрасте до 40 лет с подозрением на преждевременную недостаточность яичников;
* уровень ТТГ в крови для дифференциальной диагностики заболеваний щитовидной железы;
* уровень пролактина в крови для дифференциальной диагностики нарушений менструального цикла.

При наличии клинических признаков генитоуринарного синдрома рекомендуется проводить:

* цитологическое исследование: определение индекса созревания эпителия влагалища;
* определение рH влагалищного содержимого.

При наличии переломов в анамнезе / наличии факторов риска остеопороза рекомендуется определение уровня витамина D.

**3. Инструментальная диагностика.**

* измерение уровня артериального давления, как важного фактора риска сердечно-сосудистых нарушений;
* измерение окружности талии, как ключевого фактора висцерального ожирения;
* определение веса, роста и вычисление ИМТ, как важного фактора риска метаболических нарушений;
* проведение трансвагинальной ультрасонографии для определения признаков «старения» яичников, уменьшения их объема и измерения числа антральных фолликулов;
* при наличии нарушений мочеиспускания проведение комплексного уродинамического исследования;
* при наличии переломов в анамнезе / наличии факторов риска остеопороза проведение денситометрии (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) поясничного отдела позвоночника и шейки бедра;
* при наличии факторов риска остеопороза проводить оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов у женщин в постменопаузе старше 50 лет [9, 8].

**МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

При наличии климактерических проявлений средней и тяжелой степени, приводящих к значительному снижению качества жизни пациенток, показано назначение МГТ.

**Цель МГТ** – частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормонов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались бы побочными эффектами [6, 8].

**Показания для назначения МГТ**:

* вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна,
* симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция,
* профилактика и лечение остеопороза,
* низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли,
* преждевременная и ранняя менопауза,
* овариэктомия.

**Противопоказания для назначения МГТ**:

* кровотечение из половых путей неясного генеза,
* рак молочной железы и эндометрия,
* острый гепатит, тяжелая дисфункция печени,
* острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоэмболия,
* не леченная гиперплазия эндометрия,
* ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия, инфаркт миокарда, не компенсированная артериальная гипертензия,
* онкологические заболевания,
* аллергия к ингредиентам МГТ,
* кожная порфирия.

**Относительные противопоказания для МГТ**:

* миома матки, эндометриоз,
* мигрень,
* венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе),
* семейная гипертриглицеридемия,
* желчнокаменная болезнь (ЖКБ),
* эпилепсия,
* рак яичников (в анамнезе).

**ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МГТ**

Согласно современным требованиям, перед МГТ женщина должна быть проконсультирована терапевтом и пройти соответствующее обследование [6, 8]:

* сбор семейного и личного анамнеза;
* физический осмотр (рост, вес), соотношение окружности талии/окружности бедер и ИМТ, профиль АД;
* гинекологический осмотр, расширенная кольпоскопия, мазок на атипичные клетки из цервикального канала;
* УЗИ органов малого таза: при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, до 7 мм — назначаются прогестагены 12–14 дней и проводится контроль УЗИ на 5-й день менструальноподобного кровотечения; > 7 мм — проводится гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание;
* маммография;
* уровень онкомаркеров СА-125 и СА-15.3 при наличии неблагоприятной наследственности по раку яичников и молочных желез – ежегодно;
* определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, кортизола;
* определение гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина;
* гликемический профиль;
* биохимический анализ крови, в том числе, липидный спектр, трансаминазы, С-реактивного белка, щелочная фосфотаза, фосфор, кальций;
* коагулограмма;
* измерение АД входит в число обязательных методов обследования при каждом визите к врачу;
* консультации специалистов смежных специальностей.

Для каждой пациентки необходим индивидуальный подбор режима и пути введения препаратов МГТ с учетом выраженности симптомов, личного и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины. МГТ включает широкий спектр гормональных препаратов и путей введения, которые потенциально имеют различные риски и преимущества (рисунок 8).

**РЕЖИМЫ МГТ**

I – монотерапия эстрогенами или прогестагенами;

II – при интактной матке комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе;

III – монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме в постменопаузе.

1. **Монотерапия эстрогенами или прогестагенами**
* **Монотерапия эстрогенами в непрерывном режиме** рекомендуется женщинам с удаленной маткой вне зависимости от фазы климактерия для лечения климактерических симптомов и/или профилактики остеопороза. Необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объем операции (тотальная или субтотальная). Монотерапия эстрогенами показана только при тотальной гистерэктомии. В случае высокой надвлагалищной ампутации матки, а также пациенткам после гистерэктомии с распространенным наружным генитальным эндометриозом в анамнезе, показано назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии или тиболона (рисунок 11) [9].

Используются препараты, содержащие 17β-эстрадиол, эстрадиолавалерат, эстриол. Применяются прерывистые курсы или непрерывный режим [8].

Пути введения:

* пероральный (таблетки);
* парентеральный (трансдермальный - гели/пластыри/спреи; вагинальный (локальный) – таблетки/кремы/свечи/кольца; иньекционный);

**Монотерапия прогестагенами** используется в циклическом режиме в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции менструального цикла (если нарушения цикла являются основным симптомом), профилактики и лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Используются:

* микронизированный прогестерон (перорально или вагинально);
* дидрогестерон (перорально);
* возможно введение ВМС с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) с контрацептивной и лечебной целью [8, 9].

**II. Комбинированная терапия в циклическом режиме.**

Двухфазные (эстроген-гестагенные) препараты рекомендуются женщинам с интактной маткой в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе (рисунок 7), назначаются при необходимости регуляции менструального цикла и лечения вазомоторных симптомов.

* непрерывный циклический режим (эстрадиол/ дидрогестерон, 1/10, 2/10)
* либо прерывистый циклический режим.

**Циклический комбинированный режим МГТ:**

* препараты не обладают контрацептивным эффектом;
* обеспечивает регулярную менструальноподобную реакцию;
* со своевременной естественной менопаузой назначается не более 3 лет [3, 8].

**III. Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме.**

Рекомендуется женщинам в постменопаузе с интактной маткой для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза. Используются эстрогены с прогестагенами, низкодозированные - эстрадиол/ дидрогестерон, 1/5, эстрадиол/дроспиренон, а также тиболон, который в организме метаболизируется в эстроген, гестаген и андроген (рисунок 7). Рекомендовано титровать дозу препарата МГТ до самой низкой оптимальной и наиболее эффективной дозы [8].



**Рисунок 7. –Режимы МГТ**

**Непрерывный комбинированный режим МГТ:**

* назначается с продолжительностью постменопаузы не менее 1-2 лет;
* дозы эстрогенов низкие; сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гиперпластических процессов при интактной матке [3,16];
* менструальноподобное кровотечение отсутствует.

**При переходе с циклического на непрерывный режим терапии должно быть соблюдено несколько условий:**

* пациентка, скорее всего, находится в постменопаузе (возраст ≥50 лет);
* при использовании циклического режима терапии отмечаются регулярные менструальноподобные кровотечения, в случае нерегулярных кровотечений проводится дополнительное обследование и выясняется их причина;
* пациентка перестает «отвечать» менструальноподобным кровотечением на циклический режим МГТ [8].

**МГТ**

**Гистерэктомия**

**Интактная матка**

Вне зависимости от фазы климактерия

Постменопауза

Пременопауза и перименопауза

Трансдермальные эстрогены;

Пероральный прием эстрогенов;

Тиболон

Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме;

Тиболон

Комбинированная терапия в циклическом режиме;

Пероральный прием эстрогенов + пероральный/ локальный прием прогестагенов или ЛНГ-ВМС;

Трансдермальные эстрогены + пероральный/ локальный прием прогестагенов или ЛНГ-ВМС;

**Рисунок 8. – Различные группы препаратов в климактерии**

**РАЗЛИЧНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ**

**1. Пероральный путь введения эстрогенов**(таблица 1)**:**

* прост и удобен в применении;
* положительное влияние на некоторые показатели липидного спектра крови: снижение общего холестерина и ЛПНП, повышение уровня ЛПВП, уменьшение степени окисления ЛПНП;
* положительное воздействие на обмен в эндотелии сосудов, что способствует снижению резистентности сосудов;
* возможность неполного всасывания гормонов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), особенно при его заболеваниях;
* активный метаболизм при прохождении через печень;
* для достижения терапевтического эффекта требуются большие дозы препаратов. Ежедневное принятие таблетки сопровождается пиками концентрации эстрадиола в крови;
* пациентки иногда могут не отвечать на пероральную МГТ, что может быть связано с измененной чувствительностью к незначительным колебаниям уровня эстрадиола, с активным «связыванием» или с нарушением всасывания его в ЖКТ;
* предрасположение к образованию камней в желчном пузыре в связи с возможным снижением синтеза желчных кислот [9, 8, 13].

**2. Трансдермальный путь введения эстрогенов**

Доставка лекарственных веществ через неповрежденный кожный покров с дальнейшим поступлении его в системный кровоток и, далее, к целевому органу.

**Показания:**

• нечувствительность к пероральной гормонотерапии;

• болезни печени, поджелудочной железы, нарушенная всасываемость в ЖКТ;

• расстройства коагуляции, высокий риск развития венозного тромбоза;

• гипертриглицеридемия до и на фоне пероральных препаратов;

• артериальная гипертензия;

• гиперинсулинемия;

• повышенный риск образования камней в желчных путях;

• курение;

• мигренозная головная боль;

• необходимость снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;

• повышение приемлемости МГТ [9, 8, 13].

**Трансдермальное введение эстрогенов позволяет** (таблица 1)**:**

* избежать прохождения их через печень,
* поддерживать сравнительно стабильный уровень эстрадиола в крови без раннего пика, наблюдаемого при пероральном приеме,
* сохранить физиологическое соотношение эстрадиол/ эстрон (более единицы);
* достичь терапевтического эффекта при использовании низких доз эстрадиола;
* снизить возможность взаимодействия с другими препаратами;
* уменьшить колебания содержания эстрадиола в крови в течение суток при использовании пластыря;
* применить эстрогены у женщин с болезнями печени и ЖКТ, а также с риском тромбозов;
* быстро прекратить лечение при необходимости;
* повысить приемлемость и продолжительность применения МГТ[8].

При использовании трансдермальных форм эстрогенов в перименопаузе или постменопаузе у женщин с интактной маткой требуется обязательное добавление прогестагенов для защиты эндометрия (рисунок 9) [3]

**Женщины в постменопаузе**

**Женщины в перименопаузе**

Эстрогены (гель, спрей) в течение 4 недель с добавлением прогестагенов в непрерывном режиме и сниженной дозе: дидрогестерон - 5 мг/сутки,

либо микронизированный

прогестерон - 100 мг/сутки,

либо ЛНГ-ВМС

Эстрогены (гель, спрей) в течение 4 недель с добавлением прогестагенов в течение последних 12—14 дней в циклическом режиме:

дидрогестерон - 10 мг/сутки,

либо микронизированный

прогестерон - 200 мг/сутки,

либо ЛНГ-ВМС

**Рисунок 9. – Сочетание трансдермальных форм эстрогенов с прогестагенами при интактной матке**

**Выбор пути введения гормонов зависит от нескольких факторов:**

* мотивация пациентки;
* самопроизвольные выкидыши в анамнезе, преждевременные роды и отслойка плаценты;
* состояние ЖКТ - заболевания печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника;
* артериальное давление выше 170/100 мм рт. ст.;
* наличие ожирения и андрогенный тип локализации жира;
* указания на тромбозы в анамнезе, тромбофилии;
* дислипопротеинемия (особенно повышение триглицеридов);
* тяжелые мигрени;
* болезни кожи (дерматиты, аллергия);
* анкета с данными личного и семейного анамнеза (онкологические заболевания, семейные тромбофилии).

Таблица 1. – Сравнительный анализ различных форм эстрогенсодержащих препаратов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Средства** | **Преимущества** | **Недостатки** |
| Пероральная эстрогентерапия | Благоприятное влияние на липидный профиль плазмы;Позитивное влияние на эндотелий сосудов; | Требуется повышенная доза;Слабая абсорбция при заболеваниях ЖКТ;Противопоказаны при тяжелых дисфункциях печени, морбидном ожирении, АД 170/100 мм.рт.ст., риске тромбозов, ЖКБ |
| Трансдермальная эстрогенотерапия | Можно применять при болезнях печени, морбидном ожирении, АД 170/100 мм.рт.ст., риске тромбозов, ЖКБ | Противопоказаны при болезнях кожи (дерматит, аллергия);При интактной матке требуют обязательной комбинации с прогестагенами |
| Локальная эстрогенотерапия | Отчетливый регресс урогенитальных симптомов;Не требует комбинации с прогестагенами | Не оказывает системного влияния;Не повышает риск ВТЭО |

1. **Вагинальный путь введения эстрогенов**

Локальная (вагинальная) терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на урогенитальные симптомы. В начале лечения препараты назначают ежедневно в терапевтической дозе в течение 2-4 недель (терапия насыщения), по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно (поддерживающая терапия). Влияние локальных эстрогенов на эндометрий отсутствует, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Интравагинальное использование эстрогенов не повышают риск венозной тромбоэмболии, не имеет возрастных ограничений и может быть назначен женщинам старше 60 лет (таблица 1)[9, 13].

**Принципы назначения МГТ**

Раннее начало в менопаузальный переход или первые 5 лет

При ПНЯ и ранней менопаузе как можно раньше

Учет семейного и акушерского анамнеза

Индивидуальная оценка соотношения риск/польза

Обследование перед назначением

Минимальная эффективная доза

**Рисунок 10. – Принципы назначения МГТ**

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ МГТ**

Индивидуализация МГТ – это дифференцированный подбор МГТ с учетом состояния здоровья женщины и сопутствующих заболеваний, а также режима МГТ (типа, дозы, пути введения и побочных эффектов).

**Индивидуализация МГТ включает основные факторы:**

* назначается женщинам моложе 60 лет и с продолжительностью постменопаузы менее 10 лет (в этот период МГТ не сопровождается риском сердечно-сосудистых и метаболических нарушений) [6];
* особенности менструального цикла в репродуктивном периоде (олиго- /аменорея, АМК, периоды длительной аменореи) могут способствовать остеопении и изменению липидного спектра крови;
* при преждевременной менопаузе (до 40 лет) можно обсудить вопрос о целесообразности применения КОК;
* женщинам с преждевременной недостаточностью яичников рекомендуется МГТ до среднего возраста наступления менопаузы [6].

**Гормонотерапия у женщин с преждевременной и ранней менопаузой**

Женщинам с ПНЯ (спонтанной или ятрогенного генеза, в том числе хирургической) и ранней менопаузой с интактной маткой для лечения климактерических симптомов и профилактики остеопороза рекомендуется назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии в циклическом режиме до возраста естественной менопаузы – 50-51 года. При длительном применении МГТ при ПНЯ есть возможность перехода на непрерывную монофазную терапию [9]. При назначении терапии пациенткам с ПНЯ учитывают предпочтения пациентки относительно пути и способа введения препарата, а также необходимость контрацепции (рисунок 11).

Женщины с преждевременной и ранней менопаузой на начальных этапах лечения часто нуждаются в более высоких дозах эстрогенов, чем женщины старше 45 лет. Рекомендуются следующие дозы эстрогенов: 17β-эстрадиол 2 мг/сутки перорально или эстрадиол валерат 75-100 мг/сутки трансдермально. Предпочтительны трансдермальные формы эстрогенов в сочетании с метаболически нейтральными прогестагенами, учитывая необходимость длительного лечения. Назначается дидрогестерон по 10 мг/сутки или микронизированный прогестерон по 200 мг/сутки в циклическом режиме (в течение 14 дней каждого месяца) или в непрерывном режиме по 100 мг в сутки при длительности менопаузы >2 лет[9,13, 19].

Возможно применение эстрогенов (пероральных или трансдермальных) в комбинации с ЛНГ-ВМС у женщин с ПНЯ, которые не хотят иметь менструальноподобное кровотечение и нуждаются в контрацепции [19].

Женщинам после гистерэктомии показана системная монотерапия эстрогенами, но при наличии матки для защиты эндометрия требуется добавление микронизированного прогестерона/ прогестагена. Если показанием к гистерэктомии являлся аденомиоз, то им показана только комбинированная терапия (рисунок 11).

**МГТ при ПНЯ и ранней менопаузе**

**Гистерэктомия**

**Интактная матка**

Пероральный прием эстрогенов + пероральный/ локальный прием прогестагенов или ЛНГ-ВМС;

Трансдермальные эстрогены + пероральный/ локальный прием прогестагенов или ЛНГ-ВМС;

При ПНЯ до 40 лет - КОК

Системная монотерапия эстрогенами

**Аденомиоз в**

**анамнезе**

Комбинированная терапия в непрерывном режиме;

Тиболон

**Рисунок 11. – МГТ при преждевременной и ранней менопаузе**

**МГТ при миоме матки.**

МГТ не противопоказана у женщин в постменопаузе с бессимптомной миомой матки. Рекомендуется назначать терапию у женщин, имеющих не более 2-3 узлов размером не более 3 см. Исключением является субмукозная миома матки (риск роста узла и АМК) [9]. Пациентка должна быть предупреждена о риске возможного роста опухоли и о том, что следует незамедлительно посетить врача при появлении симптомов. Необходимо динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза с допплеромерией 1 раз в 6 мес. При появлении интенсивного кровотока в узлах лечение должно быть отменено и решается вопрос о тактике дальнейшего ведения. На практике, большинство женщин с узлами небольших размеров могут получать МГТ по показаниям, длительно без какого-либо увеличения миомы матки [13].

**МГТ при эндометриозе**

При необходимости назначения МГТ у женщин с эндометриозом в анамнезе рекомендовано применение непрерывного комбинированного режима терапии или тиболона вне независимости от того, была ли произведена гистерэктомия или нет. Это позволяет снизить риск рецидива заболевания [9].

Распространенность эндометриоза в постменопаузе составляет 2-5 %, что не обязательно связано с применением МГТ. В постменопаузе чаще выявляются эндометриоидные кисты яичников и экстрагенитальные формы с вовлечением кишечника, мочевого пузыря, уретры, что требует проведения дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями. Монотерапия эстрогенами для купирования вазомоторных симптомов может способствовать реактивации очагов эндометриоза [3, 13].

**ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ МГТ**

* Оптимальный срок назначения комбинированной МГТ 5 лет, монотерапии эстрогенами 7 и более лет с учётом мотивации, состояния здоровья женщины и оценки пользы/риска МГТ [8,9].
* Длительное (> 5 лет) использование минимально низких эффективных доз препаратов для МГT с лечебной целью, при условии, что женщина хорошо информирована о потенциальных рисках терапии и находится под тщательным наблюдением, приемлемо в следующих случаях:

– у женщин, полагающих, что преимущества МГT, связанные с купированием менопаузальных проявлений и повышением качества жизни, перевешивают ее риски, особенно после неудачной попытки прекратить терапию;

– при выявлении высокого риска остеопоротических переломов, а также наличии умеренных или тяжелых менопаузальных проявлений;

– для профилактики дальнейшей потери костной массы у женщин с низкими ее показателями, когда альтернативные методы терапии по какой-либо причине не приемлемы или вызывают побочные эффекты;

– при наличии урогенитальных расстройств.

* Необходимость продолжения терапии можно определить только в момент временного прекращения МГТ, как правило, после 2 - 4лет терапии.
* Если менопаузальные симптомы не возобновляются, МГТ можно отменить.
* Приблизительно в 50% случаев после прекращения МГТ менопаузальные симптомы возникают вновь независимо от возраста женщины и продолжительности МГТ.
* Если преимущества терапии продолжают перевешивать возможные риски, ее можно продолжить под тщательным наблюдением.
* При адекватных показаниях для назначения МГТ ее дозы, режимы и путь введения должны ежегодно пересматриваться.
* Решение о продолжении терапии должно быть строго индивидуальным, основываться на тяжести менопаузальных проявлений после обсуждения соотношения пользы/риска терапии на данный момент, при условии, что женщина в ходе беседы с врачом приходит к самостоятельному решению, что продолжение терапии является оправданным.

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МГТ**

* эффективный метод терапии при вазомоторных, урогенитальных симптомах и вульвовагинальной атрофии;
* обеспечивает эффективную профилактику остеопороза и связанных с ним переломов у женщин в постменопаузе;
* снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе;
* благоприятно влияет на метаболические показатели;
* при комбинированном режиме сводит к минимуму риск развития гиперплазии и рака эндометрия;
* не увеличивается риск рака молочной железы (РМЖ) [5].

**Влияние МГТ на вазомоторные симптомы**

МГТ является эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими эффектами у женщин моложе 60 лет в течение 10 лет постменопаузы. Кратковременное применение МГТ может улучшить настроение и уменьшить симптомы депрессии, особенно в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Применение эстрогенов способствует снижению частоты вазомоторных симптомов на 75% и их интенсивности на 87% [5, 6, 19]. В течение лишь 6–8 недель приема гормональных препаратов в низких дозах достигается максимальный эффект [9, 11].

**Влияние МГТ на урогенитальные симптомы**

Частота урогенитальных симптомов составляет от 13% в перименопаузе, до 60% в постменопаузе. Системная МГТ эффективна лишь в трети случаев. Применение локальной эстрогентерапии приводит к регрессу урогенитальных симптомов на 75% [8]. Положительный частичный эффект локальной эстрогентерапии может наблюдаться также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии, ургентном недержании мочи. При раке эндометрия или молочной железы в анамнезе назначение низкодозированных локальных эстрогенов зависит от желания женщины, ее информированности о потенциальных рисках и консультации с ее врачом-онкологом. Местная терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин с жалобами на сухость влагалища или связанным с этим дискомфортом при половой жизни. Роль системной МГТ у женщин со стрессовым недержанием мочи не доказана [1].

**Влияние МГТ на сосудистую функцию**

Рекомендации Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS) 2016 г. однозначно указывают на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний благодаря положительному влиянию МГТ на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы [4, 5].

Терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы. Эстрогены, благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и миокарда, положительно влияют на функцию эндотелия, снижая уровни молекул адгезии как сосудистых, так и воспалительных клеток, что в целом тормозит развитие атеросклероза [16].

Основные положительные свойства эстрогенов связаны не только с прямым протективным действием на артериальную стенку, но и с тем, что они восстанавливают NO-зависимую эндотелиальную функцию, увеличивают продукцию эндотелиальной NO-синтазы, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и высвобождение клетками эндотелия эндотелина 1 — мощнейшего вазоконстриктора, ингибируют кальциевые каналы и стимулируют калий-зависимые каналы[4].

**Влияние МГТ на липидный обмен**

Роль эстрогенов состоит не только в непосредственной защите артериальной стенки, но и в положительном влиянии на липидный обмен, нарушения которого второй важный фактор риска развития атеросклероза [4]. Холестерин (ХС) вместе с фосфолипидами является частью всех клеточных мембран. Принципиально выделяют два основных класса липопротеинов: ЛПНП (атерогенный) и ЛПВП (антиатерогенный).

Принципиально важно не просто содержание холестерина, ЛПНП и ЛПВП в крови, а соотношение атерогенной и антиатерогенной фракций, которое рассчитывается в виде коэффициента (индекса) атерогенности (Ка):
  Ка = (общий ХС – ЛПВП)/ЛПВП.

ЛПНП взаимодействуют с соответствующими рецепторами на поверхности клеток, проникают внутрь клетки, разрушаются, а ХС идет на синтез мембран. При избыточном поступлении ХС в клетки эндотелия и макрофаги, находящиеся под эндотелием, могут образовываться «пенистые» клетки и атеросклеротические бляшки, что приводит к прогрессированию атеросклероза. Однако 75% рецепторов к ЛПНП находится на поверхности самих гепатоцитов — они не только синтезируют эту атерогенную фракцию, но и элиминируют ее из крови. Эстрогены способны увеличивать количество рецепторов на поверхности гепатоцитов, тем самым снижая уровень ЛПНП в плазме крови и уменьшая риск развития атеросклероза. Основная роль ЛПВП заключается в захвате ХС на поверхности клеток, в том числе эндотелия, и транспортировке его в печень, где он идет на синтез желчных кислот.

При нарушении липидного обмена обычно назначаются препараты, снижающие уровни ЛПНП. В первую очередь это статины, которые блокируют ключевой фермент биосинтеза холестерина в печени, что, помимо пользы, приносит и определенные осложнения, в частности, снижаются и уровни ЛПВП. Возможностей же увеличить их, к сожалению, очень мало [4, 5].

Важен правильный выбор препарата для проведения оптимальной МГТ, поскольку не только эстрогеновый компонент может положительно влиять на липидный спектр, но и гестагеновая составляющая [21]. При проведении МГТ препаратом, содержащим дидрогестерон, отмечается значимое повышение уровней ЛПВП (рисунок 12). При этом только пероральная комбинация эстрадиола/ дидрогестерона приводит к значимым улучшениям липидного спектра [4, 15].



 **Общий ХС ЛПНП ЛПВП**

**Длительность лечения – 2 года**

**Рисунок 12. – Влияние эстрадиола/ дидрогестерона 2/10 на липидный спектр крови**

**Влияние МГТ на метаболизм глюкозы**

С возрастом повышается инсулинрезистентность, а это ведет к развитию СД 2 типа, который является важным фактором риска атеросклероза [12 ,23]. Эстроген в составе МГТ оказывает благотворное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина, снижает резистентность к инсулину [18]. При СД чаще, чем обычно, возникает необходимость прибегать вместо перорального к трансдермальному способу доставки эстрогенов (для минимизации рисков), а также к более активному использованию местных (интравагинальных) форм эстрогенов [11]. Другой особенностью МГТ у больных СД является необходимость тщательного выбора прогестагенного компонента. Некоторые прогестагены (особенно андрогенные) могут нивелировать положительные свойства эстрогена: препятствуют повышению уровня холестерина ЛПВП, могут способствовать формированию абдоминального типа ожирения и нарушать толерантность к глюкозе вплоть до развития инсулинорезистентности. Следует отдавать предпочтение средствам МГТ с метаболически нейтральным гестагенным компонентом – микронизированному прогестерону, дидрогестерону [8]. К тому же именно пероральная МГТ в отличие от трансдермальной предпочтительна с точки зрения улучшения гликемического профиля, что особенно важно для пациенток с СД 2 типа [4]. При монотерапии эстрогенами частота СД 2 типа снижается на 12%, а при комбинированной МГТ — на 21% [16].

**Влияние МГТ на профилактику постменопаузального остеопороза**

Постменопаузальный остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением архитектоники костной ткани и прогрессивным уменьшением минеральной плотности костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и повышению риска переломов [13].

Процесс резорбции в трабекулярной костной ткани начинается у женщин в возрасте около 40 лет, превышая образование костной ткани на 0,5% в год, и ускоряется в 10 раз с наступлением менопаузы, доходя до 1,0–1,5% потерь общей костной массы в год (рисунок 13). За 20 лет после наступления менопаузы потери достигают 50% для трабекулярной костной ткани и 30% для кортикальной [11].



**Рисунок 13. – Снижение прочности кости при остеопорозе**

МГТ является эффективным методом предотвращения потери костной массы, которая наиболее выражена в первые 3-5 лет постменопаузы. МГТ способствует сохранению качества кости и межпозвонковых дисков у женщин в постменопаузе. Риск общих переломов на фоне МГТ снижается на 23%, а переломов позвонков и шейки бедра на 34%. Непрерывный прием эстрадиола/дидрогестерна является особенно подходящей схемой лечения для профилактики и терапии остеопороза после наступления менопаузы у женщин более старшего возраста. Начало МГТ в возрасте старше 60 лет с единственной целью – профилактика остеопороза – не рекомендуется [9].

**Влияние МГТ на массу тела**

С гормональными изменениями в менопаузальный период часто связано увеличение массы тела, окружности талии и накопление жировой ткани в абдоминальной области. Основной подход к минимизации этого явления в зрелом возрасте заключается в ограничении калорийности пищи и сохранении физической активности [12]. МГТ не связана с увеличением массы тела и может уменьшить накопление абдоминальной жировой ткани в перименопаузальный период. Отмечено, что применение эстрадиола/дидрогестерона в дозе 2/10 мг стабилизирует индекс массы тела в менопаузальный период [2, 7, 16].

МГТ пациенткам с индексом массы тела более 40 кг/м2 не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной [11].

**МГТ и риск рака молочной железы (РМЖ)**

Любое увеличение риска РМЖ при использовании МГТ является совсем незначительным: менее чем 0,1% в год, или менее одного случая на 1000 женщин на год использования (согласно Международному обществу по менопаузе (International Menopause Society, IMS). МГТ может явиться фактором потенцирования прогрессии РМЖ, но не является фактором инициации нарушений клеточной дифференцировки и развития РМЖ. При назначении МГТ важно учитывать уже имеющиеся у женщины риски РМЖ. Регистрируемый рост заболеваемости РМЖ ассоциирован также с увеличением возраста, генетической предрасположенностью, избыточной массой тела (ожирением) [11].

Комбинированная МГТ может повышать плотность молочных желез, что в свою очередь усложняет скрининг и увеличивает частоту проведения маммографии. У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез маммографию следует проводить ежегодно. С точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы, более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген. Различные прогестагены, входящие в состав МГТ, способны по-разному влиять на молочную железу. По рекомендациям IMS, одним из предпочтительных гестагенов в составе МГТ является дидрогестерон. При применении МГТ у женщин с удаленной маткой - риск РМЖ еще ниже. В этих случаях женщине достаточно получать монотерапию эстрогенами, которая в сравнении с комбинированной МГТ ассоциирована с меньшими рисками РМЖ [3, 10].

**ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МГТ**

**Развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).**

Фактором формирования венозного тромбоза является замедление тока венозной крови, возникающее при хронической венозной недостаточности (ХВН) [4, 22, 26].

**Международная классификация ХВН по CEAP** (рисунок 14):

С0 — отсутствие симптомов болезни вен;
С1 — телеангиоэктазии и ретикулярные вены;
С2 — варикозно расширенные вены;
С3 — отек;
С4 — кожные изменения, обусловленные заболеванием вен (пигментация, венозная экзема, липодерматосклероз);
С5 — кожные изменения, указанные выше, и зажившая язва;
С6 — кожные изменения, указанные выше, и активная язва.



**Рисунок 14. – Виды хронической венозной недостаточности**

ХВН С0–С1 не представляет опасности в отношении венозных тромбозов и не является противопоказанием для назначения МГТ. В других случаях МГТ должна назначаться при соблюдении условий, снижающих риск развития ВТЭО: решение вопроса о необходимости исследования на гены тромбофилии, хирургического вмешательства или назначении ношения компрессионного трикотажа [8, 16].

Необходим правильный подход к выбору препаратов для МГТ, учитывающий составляющие компоненты [17]. Эстрогены могут увеличивать риск развития венозных тромбозов. Наиболее предпочтительным в составе МГТ является 17β-эстрадиол, из прогестагенов – дидрогестерон (он имеет минимальную антиминералокортикоидную активность и не влияет на водно-электролитный обмен, не приводит к выведению жидкости из организма и не способствует сгущению крови). Дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы, при этом не увеличивая риск ВТЭО [4, 14].

Риск венозных тромбозов при пероральной МГТ с дидрогестероном такой же низкий, как и при трансдермальной терапии. В то же время именно пероральные комбинации для МГТ с дидрогестероном предпочтительны с точки зрения комплексного снижения сердечно-сосудистых рисков [4, 8, 21].

**Факторы, влияющие на риск развития ВТЭО:**

* длительность проводимой МГТ (наибольший риск ВТЭО существует в первый год терапии, в то время как в последующем он значительно снижается и шанс их возникновения становится минимальным);
* доза МГТ (чем она меньше, тем меньше и риск ВТЭО) [4].

Риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей может временно возрастать при длительной иммобилизации, обширных травмах или хирургических вмешательствах. В тех случаях, когда длительная иммобилизация необходима после хирургических вмешательств, следует рассмотреть возможность временного прекращения МГТ за 4-6 недель до операции. При решении вопроса о МГТ у пациенток с рецидивирующим тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией, получающих лечение антикоагулянтами, необходимо тщательно оценить пользу и риск МГТ. Если тромбозы развиваются после начала МГТ - ее следует отменить. Пациентка должна быть информирована о необходимости консультации врача в случае появления следующих симптомов: болезненная отечность нижних конечностей, внезапная потеря сознания, диспноэ, нарушение зрения [6].

Своевременное назначение МГТ и соблюдение мер дополнительной профилактики венозных тромбозов, позволяют добиться максимального эффекта и свести к минимуму возможные осложнения [4, 17]. С точки зрения сердечно-сосудистых рисков для МГТ оптимальны пероральные препараты с аналогами естественных половых гормонов. Наиболее предпочтительным эстрогеном является эстрадиол, а гестагеном— дидрогестерон, показавший себя положительно как при венозной, так и при артериальной патологии [4, 22].

**РЕАБИЛИТАЦИЯ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с климактерическими симптомами не разработано. На фоне приема МГТ необходимо проведение мониторирования эффективности лечения и выявления нежелательных эффектов через 6—8 недель после начала лечения. Далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год[13].

Наблюдение за пациентками, принимающими МГТ, включает:

* УЗИ органов малого таза;
* маммографию 1 раз в год;
* онкоцитологию шейки матки и на вирус папилломы человека тест (методом полимеразной цепной реакции);
* биохимическое исследование крови: глюкоза, креатинин, билирубин, липидограмма;
* определение ТТГ (по показаниям);
* гемостазиограмму, денситометрию, определение уровня витамина D (по показаниям).

**ПРОФИЛАКТИКА КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациенток в пери- и постменопаузе не разработано. Неспецифическая профилактика подразумевает физическую активность, правильное питание и ведение здорового образа жизни.

В климактерический период интенсивность обмена веществ в организме женщины замедляется, поэтому при несоблюдении рекомендаций по здоровому образу жизни происходит увеличение массы тела [12]. В этот период женщине желательно придерживаться в питании следующих принципов [9, 11]:

* исключить из рациона насыщенные жиры, рафинированные сахара, кофеин и переработанные изделия (колбасы, консервы), красное мясо и алкоголь;
* использовать больше продуктов с низким содержанием соли и холестерина и с высоким содержанием клетчатки и углеводов;
* увеличить потребление кальция до 1–2 г/сут (в перерасчете на чистый кальций) и продуктов, содержащих витамин D;
* есть чаще, но малыми порциями (лучше есть 6 раз в день понемногу, чем 3 раза помногу), пить до 1.5 -2.0 литров воды;

При наличии избыточной массы тела или ожирения рекомендовано снижение массы тела. У женщин в пери- и постменопаузе вазомоторные симптомы увеличиваются по частоте и интенсивности параллельно повышению ИМТ. Главные особенности метаболического синдрома у многих женщин в постменопаузе - одновременное возникновение инсулинорезистентности и ожирения. Снижение массы тела лишь на 5–10 % достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности [2].

Регулярные физические упражнения обеспечивают улучшение кровотока и снабжение кислородом тканей и органов. У физически активных лиц улучшается метаболический профиль, сохраняются мышечная масса и сила, когнитивные способности и качество жизни. Аэробные упражнения, которые хорошо влияют на состояние сердечно-сосудистой системы, также эффективно повышают плотность костей и способствуют профилактике остеопороза. Оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 минут упражнений средней интенсивности в неделю. Однако рекомендованная интенсивность аэробной активности должна учитывать физическое состояние пожилых людей [12, 13].

Рекомендовано отказаться от курения. Доказано более раннее наступление менопаузы у курящих женщин. Незначительное или умеренное, но длительное курение увеличивает риск внезапной кардиальной смерти [13].

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Балан, В.Е. Генитоуринарный синдром в климактерии. Возможности терапии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева, Е.В. Тихомирова // Медицинский алфавит. – 2016. – С. 31–35.
2. Григорян, О.Р. Ожирение и менопауза. В кн.: Ожирение у женщин / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева. Под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского // М.: Медицинское информационное агентство. – 2017. – С. 233–268.
3. Зайдиева, Я.З. Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. Обзор литературы / Я.З. Зайдиева // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». – 2019. – Т. 1. – 1 (376). – С. 42–50.
4. Кузнецов, М.Р. Менопаузальная гормональная терапия и сосудистые события: какова взаимосвязь? / М.Р. Кузнецов, О.В. Папышева // Доктор.Ру. – 2018. – № 10 (154). – С. 51–55.
5. Лесная, О.А. Персонифицированная медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе / О.А. Лесная, Н.В. Стуров, Ю.В. Выхристюк // Трудный пациент. – 2017. – С. 30–34.
6. Мадянов, И.В. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? / И.В. Мадянов, Т.С. Мадянова // Лечащий Врач. – 2017. – С. 44–47.
7. Мадянов, И.В. Способствует ли менопаузальная гормональная терапия набору массы тела? (По рекомендациям IMS 2016 года по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии) / И.В. Мадянов, Т.С. Мадянова // Здравоохранение Чувашии. – 2017. – С. 89–95.
8. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 г. № 15–4/10/2–5804. – 40с.
9. Менопауза и климактерическое состояние у женщины / Л.В. Адамян [и др.] // Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. – 2021. – 86с.
10. Прилепская, В. Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии / В.Н. Прилепская  // РМЖ. – 2017. – С. 105–108.
11. Синдром менопаузального перехода в эндокринологической практике / Т.В. Мохорт [и др.] // Учебно-методическое пособие. Минск, БГМУ. – 2020.
12. Толстов, С.И. Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности коррекции выявленных нарушений / С.И. Толстов, И.А. Салов, А.П. Ребров // Фарматека. – 2017. – С. 36–40.
13. Юренева, С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций) / С.В. Юренева, Е.И. Ермакова // Проблемы репродукции. *–* 2017. *– С.* 115-122.
14. European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH) Joint Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / First look at the new 2018 European Guidelines for the treatment of high blood pressure.
15. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis / P. Anagnostis [et al.] // Maturitas. – 2017. – Р. 27–36.
16. Baber, R.J. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R.J. Baber, N. Panay, А. Fenton // Climacteric. – 2016. – Р. 109–150.
17. Sex hormones and venous thromboembolism – from contraception to hormone replacement therapy / J. Beyer-Westendorf [et al.] // Vasa. – 2018. – Р. 1–10.
18. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance in postmenopausal diabetic women / I. Bitoska [et al.] // Maced. J. Med. Sci. – 2016. – Р. 83–88.
19. Fait, T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice / T. Fait // Drugs Context. – 2019. – Р. 1–9.
20. https://ggb.by/informatsiya/shkola-zdorovya-dlya-zhenshchin-tretego vozrasta/vtoraya-molodost-ili-krizis-srednego-vozrasta
21. Madigan, D. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database / D. Madigan, J. Shin // Open Access J. Contracept. – 2018. – Р. 29–32.
22. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis / D. Rovinski [et al.] // Thromb. Res. – 2018. – Р. 83–95.
23. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide / R. Slopien [et al.] // Maturitas. – 2018. – Р. 6–10.
24. Stachowiak, G. Metabolic disorders during menopause / G. Stachowiak, T. Pertyński, M. Pertyńska-Marczewska // Prz. Menopauzalny. – 2015. – Р. 59–64.
25. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. – 2017. – Р. 728–747.
26. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women / D.Zhao [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Р. 2555–2566.