

Непрерывная комбинированная низкодозированная заместительная гормональная терапия в перименопаузе: алгоритм выбора и результаты

О.В. Якушевская, ORCID: 0000-0002-7430-1207, aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В эру широких медицинских возможностей женскому здоровью уделяется достаточное внимание. Различные периоды у женщин характеризуются специфическими физиологическими изменениями, в основе которых лежат возрастные особенности работы репродуктивной системы. Наступление климакса в той или иной степени может внести негативные коррективы в состояние здоровья. Клиницисты имеют четкое представление относительно последствий дефицита эстрогенов и терапевтических возможностей его купирования с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и альтернативных методов лечения. Однако на сегодняшний день методы оптимизации и индивидуализации коррекции климактерических расстройств продолжают совершенствоваться. Индивидуализация МГТ направлена на повышение эффективности купирования менопаузальных расстройств и минимизацию возможных нежелательных явлений. В основе индивидуализации лежит подбор гормонального препарата с учетом возраста, менопаузального статуса, соматического здоровья женщины и ее основных жалоб на фоне дефицита эстрогенов. Следующий этап преобразований МГТ касается состава препаратов и доз их компонентов. Эволюция эстрогенного компонента началась с использования конъюгированных эстрогенов, метаболизм которых до конца не уточнен, и остановилась на производстве биоидентичных эстрогенов (17 β -эстрадиол и эстрадиола валерат), которые по своему строению максимально приближены к яичниковому эстрадиолу. Тип, дозы и сочетание эстрогенов с прогестагенами определяют выраженность и специфичность влияния гормонального препарата. В статье на примере клинического случая будет представлен опыт применения низкой и ультранизкой дозы комбинации 17 β -эстрадиола и дидрогестерона (Е/ДГС).

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, дефицит эстрогенов, 17 β -эстрадиол, дидрогестерон

Для цитирования: Якушевская О.В. Непрерывная комбинированная низкодозированная заместительная гормональная терапия в перименопаузе: алгоритм выбора и результаты. *Медицинский совет*. 2021;(3):113–118. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-113-118.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Continuous combined low-dose hormone replacement therapy in perimenopause: an algorithm of choice

Oksana V. Yakushevskaya, ORCID: 0000-0002-7430-1207, aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In the age of broad medical options, women's health has received sufficient attention. The different periods of a woman's life are characterised by specific physiological changes, based on the age-related characteristics of the reproductive system. The onset of menopause can have a negative impact on health in varying degrees. Clinicians have a clear understanding of the effects of estrogen deficiency and the therapeutic options for managing it with menopausal hormone therapy (MHT) and alternative methods of treatment. However, to date, methods for optimising and individualising the correction of menopausal disorders continue to improve. The individualization of MHT is aimed at increasing the efficacy of menopausal management and minimizing possible adverse events. Individualization is based on the selection of a hormone drug taking into account age, menopausal status, somatic health of the woman and her main complaints against the background of estrogen deficiency. The next stage of transformation of MHT concerned the composition of the drugs and the doses of their components. The evolution of the estrogenic component began with the use of conjugated estrogens, whose metabolism is not fully clarified, and stopped at the production of bioidentical estrogens (17 β -estradiol and estradiol valerate), which in their structure are as close as possible to ovarian estradiol. The type, dose and combination of estrogens and progestogens determine the severity and specificity of the effect of the hormone. This article will present a clinical case study of the low- and ultra-low-dose combination of 17 β -estradiol and dydrogesterone (E/DG).

Keywords: hormone replacement therapy, climacteric syndrome, estrogen deficiency, 17 β -estradiol, dydrogesterone

For citation: Yakushevskaya O.V. Continuous combined low-dose hormone replacement therapy in perimenopause: an algorithm of choice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):113–118. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-113-118.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

История менопаузальной гормональной терапии (МГТ) перешагнула свой 80-летний рубеж, и за этот срок она пережила несколько драматических периодов и весомых преобразований. Первые шаги в ее развитии были ознаменованы применением монотерапии конъюгированными эстрогенами, получаемыми из мочи жеребых кобыл. Нарастающий оптимизм, основанный на высокой эффективности гормональной терапии, способствовал пролонгированию периода использования эстрогенов. Впоследствии увеличение частоты гиперпластических процессов вплоть до рака эндометрия сформировало онкологическую настороженность и поставило вопрос о возможности дальнейшего использования МГТ в тупик. Использование знаний о гормональных особенностях периода климактерия и необходимости компенсации дефицита прогестерона позволили решить проблему гиперпластических процессов эндометрия. Американское эпидемиологическое исследование WHI¹ (Women's Health Initiative) с участием 16 608 женщин с интактной маткой и 10 739 – после гистерэктомии в возрасте 50–79 лет было проведено с целью определения эффективности и безопасности комбинированной МГТ. Неоднозначные результаты исследования определили второй драматический период истории МГТ. Работа была остановлена досрочно в результате увеличения риска инвазивного рака молочной железы (РМЖ) на 26% и частоты ишемической болезни сердца (ИБС) на 29%. Наряду с этим, отмечалось положительное влияние МГТ в виде снижения риска колоректального рака на 37%, общего снижения риска низкотравматичных переломов на 24% и отсутствие увеличения частоты рака эндометрия. Реанализ исследования WHI показал множество ограничений, которые не были учтены при включении женщин в исследование: их возраст, факторы риска, соматический анамнез, предшествующее использование МГТ и т.д. Субанализ отдельных групп женщин позволил осознать основные ошибки исследования и сформировать оптимальные подходы к назначению МГТ [1].

ЭВОЛЮЦИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время разработано 4 поколения прогестагенов, а всего насчитывается 22 прогестагена, которые различаются по своему фармакодинамическому и фармакокинетическому профилю. Гетерогенность по своему влиянию не позволяет сформировать отдельные фармакологические классы. Единственное свойство, которое объединяет все прогестагены, – это секреторная трансформация эндометрия [1]. К одному из важных достижений на пути совершенствования МГТ можно отнести создание ретроизомера

прогестерона (дидрогестерона, ДГС), который в силу своих свойств отнесен к метаболически нейтральным гестагенам. Линейку комбинированного препарата можно использовать в различные периоды старения репродуктивной системы: комбинация 17β-эстрадиола с дидрогестероном (Е/ДГС) используется в соотношении 1:10 (Фемостон 1) и 2:10 (Фемостон 2) для перименопаузального перехода, а также 1:5 (Фемостон конти) и 0,5:2,5 (Фемостон мини) для женщин в постменопаузе. В настоящее время интерес специалистов сфокусирован на эффективности и профиле безопасности низких и ультранизких доз МГТ.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ

В силу широкой экспрессии рецепторов эстрогенов (ядерные ERα, ERβ и мембранные G-белки) организм может дифференцированно отвечать на дефицит эстрогенов. Менопауза – критический период для организма, когда эстрогензависимые нейрональные системы головного мозга перестраивают работу всего организма с целью обеспечения полноценной адаптации к новым условиям дефицита эстрогенов. При нарушении становления процессов адаптации развивается климактерический синдром, характеризующийся целой палитрой вазомоторных нарушений, эмоционально-аффективных расстройств. К инициальным проявлениям климактерического синдрома относят вазомоторные симптомы (ВМС) (приливы жара, приступы озноба, повышенную потливость), которые могут начаться задолго до менопаузы (до 10 лет), становиться более тяжелыми в период перименопаузального перехода и продолжаться длительное время. Средняя продолжительность периода приливов составляет 5 лет [2]. Ряд исследований демонстрирует большую продолжительность приливов – до 11,8 лет [3]. В 2015 г. были опубликованы результаты систематического обзора, включающего 23 исследования по изучению распространения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии среди женщин в возрасте старше 65 лет. Было показано, что через 10 лет после менопаузы треть женщин продолжает испытывать приливы умеренной и тяжелой степени тяжести [4]. Приступы приливов жара отличаются по частоте и степени тяжести: у 87% женщин приливы развиваются ежедневно, примерно у 33% насчитывается 10 и более приливов в день [5].

До недавнего времени ВМС уделяли недостаточное внимание вследствие восприятия их только в качестве неприятного чувства дискомфорта. Однако ВМС снижают качество жизни и трудоспособность, вынуждая женщину обратиться за медицинской помощью. На фоне дефицита эстрогенов происходит разобщение процессов терморегуляции в гипоталамусе за счет сокращения его терморегуляторной зоны и увеличения ее чувствительности даже к небольшим изменениям в температуре тела. Считается, что ВМС является проявлением сосудистой

¹ Women's Health Initiative. Available at: <https://www.whi.org/>.

дисфункции на фоне дефицита эстрогенов и, соответственно, может быть предвестником целого ряда сердечно-сосудистых событий². SWAN – одно из самых крупных мультиэтнических исследований, в котором участвовало 3 302 женщины. Период наблюдения составил 10 лет. ВМС умеренной и тяжелой степени тяжести были ассоциированы с высоким риском ИБС. У пациенток с приливами чаще диагностировались эндотелиальная дисфункция, большая толщина Intima media сонных артерий (ТИМ) и кальциноз аорты [6]. Ассоциация между приливами и ТИМ была наиболее значимой для женщин с избыточным весом или ожирением.

В обсервационном исследовании авторы проводили когнитивное тестирование пациенток с приливами различной степени тяжести. Результаты исследования свидетельствуют о том, что приливы на фоне дефицита эстрогенов могут быть предиктором ухудшения вербальной памяти [7]. Длительный дефицит эстрогенов является благоприятным фоном для развития метаболических расстройств, кардиоваскулярных нарушений, потери минеральной плотности костной ткани, деменции, генитоуринарных менопаузальных симптомов (ГУМС). В исследовании M.E. Ossewaarde et al. было показано, что 17 лет гипогонадизма ассоциированы с сокращением продолжительности жизни женщины на 2 года, а каждый год более позднего наступления менопаузы снижает риск сердечно-сосудистой смертности на 2% [8]. Поэтому восполнение дефицита эстрогенов является главной терапевтической стратегией в борьбе с менопаузальными расстройствами.

Один из главных постулатов медицины климактерия гласит, что МГТ должна начинаться своевременно, в период «окна терапевтических возможностей». Данная гипотеза получила право на жизнь после WHI, согласно которому соотношение пользы/риска от МГТ зависит от возраста женщины, времени начала МГТ по отношению к срокам менопаузы. «Терапевтическое окно возможностей» приходится на возраст 50–59 лет и/или с продолжительностью менопаузы не более 10 лет. Длительность дефицита эстрогенов отражается на уровне экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и их функциональной активности. С возрастом уменьшаются активность и рецепторная плотность. МГТ позволяет поддерживать оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности ER (феномен эу-эстрогенемии), а своевременное ее начало гарантирует протективный эффект в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом (остеопороз, атеросклероз, деменция и т. д.) [9].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКИХ И УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ МГТ

Основная рекомендация ведущих международных сообществ, занимающихся проблемами менопаузы, касается назначения минимально эффективных доз МГТ [10, 11]. В настоящее время вопросам приоритетного использования низких и ультранизких доз гормональных компонентов

препаратов для МГТ уделяется пристальное внимание. При сравнении со стандартными дозами, низкие/ультранизкие дозы характеризуются более благоприятным профилем безопасности [5]. Интересные данные получены при изучении МГТ, в состав которой входит дидрогестерон – гестаген, биоидентичный прогестерону. Дидрогестерон в отличие от других гестагенов не проявляет эстрогенную, андрогенную, глюкокортикоидную активность [12].

В двойном слепом рандомизированном исследовании J. Stevenson et al. проанализировали эффективность использования низких/ультранизких доз МГТ. 313 пациенток были распределены в группы: 1) 0,5 мг Е + 2,5 мг ДГС (n = 124); 2) 1 мг Е + 5 мг ДГС, (n = 62) и 3) плацебо (n = 127). Исходно и на фоне МГТ пациентки заполняли опросники «Шкала симптомов менопаузы». Через 13 нед. наблюдения отмечалось значимое сокращение приливов в 1-й (-6,4 против -4,9, p < 0,001) и 2-й группах (-6,3 против -4,9, p < 0,001). Таким образом, по результатам исследования прием ультранизких доз МГТ был сопоставим по эффективности купирования ВМС с низкими дозами. Кроме того, во 2-й группе пациентки отмечали улучшение качества сна [13].

Ряд исследований продемонстрировал эффективность Е/ДГС в отношении предотвращения потери минеральной плотности костей (МПК). При использовании Е 1 мг + ДГС 5 мг мг в поясничном отделе позвоночника уже через 6 мес. терапии отмечалась положительная динамика в прибавке МПК на 2,4% (p < 0,01), через год терапии – на 3,63% (p < 0,01). В шейке бедренной кости прибавка МПК составила 1,16% (p < 0,01) по сравнению с исходными значениями. Терапия указанной комбинацией носит дозозависимый эффект, при использовании 2 мг эстрадиола отмечалась более выраженная динамика МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Кроме того, ДГР не нивелировал влияния эстрогенов и, соответственно, не нарушал баланса ремоделирования костной ткани [14].

В двойном слепом рандомизированном исследовании проводился анализ степени защиты костной ткани в постменопаузе 17β-эстрадиолом в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг. Все пациентки ежедневно получали 1 500 мг кальция. В группе плацебо плотность трабекулярной костной ткани позвоночника снижалась на 4,9% ежегодно (p < 0,001), тогда как у принимавших 17β-эстрадиол отмечалась тенденция увеличения МПК (ежегодное увеличение МПК на 0,3% в группе, использующих 0,5 мг 17β-эстрадиола; 1,8% в группе 17β-эстрадиола с концентрацией 1,0 мг и 2,5% в группе 2,0 мг 17β-эстрадиола). Авторы исследования заключили, что 17β-эстрадиол оказывает непрерывный благоприятный дозозависимый эффект на костную ткань позвоночника в диапазоне от 0,5 до 2 мг [15].

В многочисленных исследованиях отмечен благоприятный вектор влияния Е/ДГС на сердечно-сосудистую систему. На фоне приема указанной комбинации МГТ отмечены повышение липопротеинов высокой плотности, нормализация общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов-α [16, 17].

² Women's Heart Foundation. Women and Heart Disease Fact Sheet. 2006. Available at: http://www.womensheart.org/content/heartdisease/heart_disease_facts.asp.

В многоцентровом исследовании по изучению частоты венозной тромбоэмболии (ВТЭ) среди женщин в постменопаузе был отобран 271 случай с эпизодом идиопатической ВТЭ (208 больничных случаев, 63 амбулаторных случая). Среди пациенток, принимавших пероральные или парентеральные формы эстрогенов, по сравнению с лицами, не принимавшими гормоны, риск ВТЭ составил 4,2 (95% ДИ 1,5–11,6) и 0,9 (95% ДИ 0,4–2,1) соответственно. Не было обнаружено значимой связи ВТЭ с использованием ДГС (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,3–0,9) [18]. В другом исследовании при изучении риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне МГТ (ВТЭ, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) не было выявлено увеличения частоты заболеваний при использовании комбинации Е/ДГС. Поэтому ДГС занимает приоритетное положение в линейке прогестагенов с точки зрения сердечно-сосудистых рисков [19].

Данные французского когортного исследования E3N, которое было направлено на установление взаимосвязи приема МГТ с риском инвазивного РМЖ, показали следующее. При использовании комбинации Е/прогестерон относительный риск РМЖ составлял 1,00 (0,83–1,22); 1,16 (0,94–1,43) для Е/ДГС и 1,69 (1,50–1,91) для комбинаций с другими прогестагенами. Влияние прогестерона и ДГС на риск РМЖ существенно не отличалось. Кроме того, при длительном использовании данных комбинаций не отмечалось тенденции к дальнейшему повышению риска инвазивного РМЖ [20].

При использовании базы данных врачей общей практики Великобритании была проведена оценка риска развития РМЖ, рака яичников, эндометрия/матки или шейки матки у пользователей различных комбинаций МГТ, в т.ч. Е/ДГС. Риск развития гинекологического рака при использовании Е/ДГС от нескольких месяцев до нескольких лет был аналогичен риску его развития без МГТ [21]. Терапия комбинированной МГТ, содержащей ультранизкие дозы гормонов 0,5 Е/2,5 ДГС, продемонстрировала благоприятный профиль безопасности в отношении гиперпластических процессов эндометрия и развития аномальных маточных кровотечений у женщин в постменопаузе [10, 22]. Учитывая повышенный интерес к терапии низкими/ультранизкими дозами МГТ, решено поделиться собственным клиническим опытом отделения гинекологической эндокринологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 54 года, наблюдается в отделении гинекологической эндокринологии с 51 года.

В 2017 г. обратилась с жалобами на приливы жара до 20 раз в сутки, в т.ч. в ночное время нарушение сна, эмоциональную лабильность, сниженную стрессоустойчивость и повышенную раздражительность. Также отмечает невозможность жить полноценной половой жизнью вследствие ощущения сухости во влагалище.

Из анамнеза: с 45 лет периодические задержки менструации до 10–30 дней. К 50 годам задержки менструации увеличились до 4 мес. По рекомендации врача женской

консультации принимала терапию Дюфастоном для закономерных менструально-подобных реакций (ЗМПР).

Соматический анамнез: тенденция к повышению артериального давления только в стрессовых ситуациях до 145/90 мм рт. ст. Принимает коринфар 10 мг под язык. Хронический холецистит, венозная недостаточность, хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), медикаментозный эутиреоз (L-тироксин 25 мкг/сут). Операции: в 35 лет – кесарево сечение (КС) (поперечное положение плода); в 42 года – раздельное диагностическое выскабливание (РДВ), полипэктомия.

Наследственный анамнез: у матери – рак молочной железы, у отца – инфаркт миокарда в 57 лет с летальным исходом.

Гинекологический анамнез: менструация с 13 лет, установилась сразу, через 29 дней, по 7 дней, умеренная по обильности и болезненности. Беременностей 4: 2 родов – естественные и оперативные, 2 медицинских аборта. Последняя менструация – 12 мес. назад.

Рост 168 см, вес 86 кг, ИМТ – 30,5, ожирение 1-й ст. Результаты обследований:

1. Клинический анализ крови – показатели в пределах нормы.
2. Биохимический анализ крови: ХС – 6,2 ммоль/л (3,0–6,0), триглицериды 1,2 ммоль/л (0,38–1,1).
3. Развернутая гемостазиограмма с Д-димерами – изокоагуляция.
4. Генетическое исследование на мутации BRCA I, II – не обнаружено.
5. Маммография – остаточные явления фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).
6. УЗИ органов малого таза (12 мес. без менструации): матка 44 x 56 x 48 мм, 2 интерстициальных миоматозных узла 11 и 8 мм. М-ЭХО 3 мм. Рубец на матке после КС – без особенностей. Яичники без фолликулов. Спаечный процесс в малом тазу.
7. Онкоцитология шейки матки – атрофический тип мазка.
8. Витамин Д в сыворотке крови – 19 нг/мл (дефицит).
9. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (–1,4 SD по Т-критерию в L2, начальная остеопения). В шейке бедренной кости показатели в пределах возрастной нормы.
10. Оценка симптомов климактерического синдрома по шкале Грина – 21 балл (тяжелая степень).
11. Осмотр *per vaginam*: наружные половые органы развиты правильно. Слизистая влагалища тонкая, атрофичная. Имеется незначительное опущение передней стенки влагалища. Кашлевая проба отрицательная. Влагалище емкое. Шейка матки в зеркалах цилиндрическая, чистая. Тело матки в положении *anteflexio*, нормальных размеров, плотное, безболезненное, отдельно миоматозные узлы не пальпируются. Придатки матки не пальпируются. Выделения светлые.

Диагноз: *Постменопауза. Климактерический синдром тяжелой степени. Множественная миома матки небольших размеров. Урогенитальные расстройства. Несостоятельность мышц тазового дна. Цистоцеле.*

Рубец на матке после КС. Спаечный процесс в малом тазу. Депрессивно-тревожное расстройство. Эссенциальная артериальная гипертензия. ХАИТ. Медикаментозный эутиреоз. Отягощенный онкологический анамнез по материнской линии. Ожирение I ст. Дислипидемия. Начальная остеопения поясничного отдела позвоночника. Дефицит витамина Д.

Назначения:

1. Рекомендации по питанию.
2. Холекальциферол 4000 МЕ/сут, 1 мес. Контроль витамина Д в сыворотке крови через 1 мес.
3. Кальцецин адванс по 1 таблетке х 1 р/сут, 2 мес.
3. Фемостон конти (эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) по 1 таблетке х 1 р/сут, 3 мес., без перерыва.
4. Контроль АД, пульса на фоне МГТ.
5. Повторная явка с результатами исследования через 3 мес.: гемостазиограмма с Д-димерами, УЗИ органов малого таза дневник контроля АД.

Через 3 мес. на приеме оценены симптомымактерического синдрома по шкале Грина – 10 баллов (легкая степень). УЗИ ОМТ – без изменений, М-ЭХО 3 мм, яичники без фолликулов, роста миоматозных узлов не отмечено. Гемостазиограмма на фоне МГТ – изокоагуляция. Витамин Д в сыворотке крови 25 нг/мл. Пациентка полностью удовлетворена гормональной терапией, отмечает значимое улучшение качества жизни, повышение трудоспособности и нормализацию сна. За 3 мес. приема МГТ отмечает однократное повышение АД до 130/90 мм рт. ст. на фоне стрессовой ситуации. Настроена пролонгировать МГТ.

Рекомендовано продолжить терапию Фемостоном конти и холекальциферолом. Повторная явка через 1 год с результатами обследования или по необходимости ранее.

2018, 2019 гг.– пациентка принимала 2 года Фемостон конти, ежегодно проходила плановое обследование.

Результаты обследований:

1. Клинический анализ крови – показатели в пределах нормы.
2. Биохимический анализ крови: ХС – 5,8 ммоль/л (3,0–6,0), триглицериды 0,8 ммоль/л (0,38–1,1).
3. Развернутая гемостазиограмма с Д-димерами – изокоагуляция.
4. Маммография – фиброзно-жировая инволюция молочных желез.
5. УЗИ органов малого таза (постменопауза 2 года): матка 44 х 56 х 48 мм, 2 интерстициальных миоматозных узла 9 и 8 мм. М-ЭХО 2 мм. Рубец на матке после КС без особенностей. Яичники без фолликулов. Спаечный процесс в малом тазу.
6. Онкоцитология шейки матки – атрофический тип мазка.
7. Витамин Д в сыворотке крови – 31 нг/мл (норма).
8. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (–1,1 SD по Т-критерию в L2, начальная остеопения, за 2 года прибавка 1,6%). В шейке бедренной кости показатели без динамики.
9. Оценка симптомов климактерического синдрома по шкале Грина – 8 баллов (легкая степень).
10. Осмотр *per vaginum*: без динамики.

Пациентка отмечает заметное улучшение общего состояния здоровья, редкие приливы, провоцирующиеся только приемом горячих напитков и жаркой погодой, исчезновение симптомов сухости во влагалище, повышение жизненного тонуса. В связи с тем что у пациентки сохраняется канцерофобия и имеется желание перейти на ультра-низкие дозы МГТ, о которых она осведомлена на приеме, рекомендован прием Фемостон мини (эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг) с повторной явкой через 3 мес.

2020 г. – повторная явка с результатами обследования.

Результаты обследований:

1. Клинический анализ крови – показатели в пределах нормы.
2. Биохимический анализ крови: ХС – 5,9 ммоль/л (3,0–6,0), триглицериды 0,7 ммоль/л (0,38–1,1).
3. Развернутая гемостазиограмма с Д-димерами – изокоагуляция.
4. Маммография – фиброзно-жировая инволюция молочных желез.
5. УЗИ органов малого таза (постменопауза 3 года): без динамики.
6. Онкоцитология шейки матки – атрофический тип мазка.
7. Витамин Д в сыворотке крови – 34 нг/мл (норма). Пациентка с ноября по март каждого года принимает препараты Са и витамина Д.
8. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (–1,1 SD по Т-критерию в L2, начальная остеопения, за 1 год без динамики, потери МПК не отмечено). В шейке бедренной кости показатели за год без динамики, потери МПК не отмечено.
9. Оценка симптомов климактерического синдрома по шкале Грина 9 баллов (легкая степень).
10. Осмотр *per vaginum*: без динамики.

Через 1 год использования ультранизких доз МГТ (Фемостон мини) пациентка отмечает хорошее самочувствие. Объективно за год терапии не диагностировано потери МПК. На фоне соблюдения рекомендаций по питанию и образу жизни показатели липидограммы оставались в пределах референтных значений, не отмечено увеличения веса. За весь период наблюдения (3 года МГТ) не отмечалось эпизодов повышения свертываемости крови, изменений маммографической плотности и увеличения толщины эндометрия. В настоящее время пациентка довольна результатами терапии и мотивирована пролонгировать ее далее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, можно с уверенностью сказать, что применение низко/ультранизкодозированной МГТ абсолютно оправданно. Наличие в арсенале клиницистов дополнительных возможностей использования более широкого диапазона доз компонентов МГТ позволяет добиваться оптимальной эффективности, минимизации побочных явлений и, соответственно, увеличивать приверженность к терапии. Суммарно можно выделить следующие положения алгоритма выбора препарата для МГТ в соответствии с рекомендациями ведущих международных сообществ по менопаузе:

- Доза и продолжительность МГТ должны находиться в соответствии с целями терапии и подбираться индивидуально [11];
- При назначении МГТ необходимо рассмотреть возможность назначения минимально эффективных доз [5, 10];
- Низкодозированная и ультранизкодозированная МГТ характеризуются наиболее благоприятным профилем безопасности по сравнению со стандартными дозами гормонов [5];
- В проведенных исследованиях прием низких/ультранизких доз комбинации Е/ДГС не был ассоциирован с увеличением риска инвазивного рака молочной железы, ишемическим инсультом и ВТЭ, что позволяет

считать данную комбинацию наиболее предпочтительной среди всех эстроген-гестагенных комбинаций для МГТ.

- Низкие/ультранизкие дозы МГТ эффективно купируют менопаузальные расстройства, надежно защищают эндометрий от гиперпластических процессов и оказывают благоприятные дозозависимые эффекты на костную ткань у женщин в постменопаузе [23, 24].
- Женщины с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) нуждаются в более высоких дозах эстрогенов, чем женщины старше 40 лет [25].



Поступила / Received 08.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы / References

1. Сметник В.П. *Медицина климактерия*. М.: Литера; 2009. 124 с. Smetnik V.P. *Menopause medicine*. Moscow: Litera; 2009. 124 p. (In Russ.)
2. Col N.F., Guthrie J.R., Politi M., Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause*. 2009;16(3):453–457. doi: 10.1097/gme.0b013e31818d414e.
3. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopausal transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
4. Zeleke B.M., Davis S.R., Fradkin P., Bell R.J. Vasomotor symptoms and urogenital atrophy in older women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):112–120. doi: 10.3109/13697137.2014.978754.
5. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202–216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
6. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Powell L.H., Matthews K.A. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18(4):352–358. doi: 10.1097/gme.0b013e3181fa27fd.
7. Maki P.M., Drogos L.L., Rubin L.H., Banuvar S., Shulman L.P., Geller S.E. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–856. doi: 10.1097/gme.0b013e31816d815e.
8. Ossewaarde M.E., Bots M.L., Verbeek A.L., Peeters P.H., van der Graaf Y., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology*. 2005;16(4):556–562. doi: 10.1097/01.ede.0000165392.35273.d4.
9. Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019;(7):126–132. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132. Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(7):126–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
10. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.
11. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
12. Regidor P.A. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(11):995–1002. doi: 10.1055/s-0034-1383297.
13. Stevenson J.C., Durand G., Kahler E., Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010;67(3):227–232. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.07.002.
14. 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;12(4):251–258. doi: 10.1007/s001980170113.
15. Ettinger B., Genant H.K., Steiger P., Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):479–488. doi: 10.1016/0002-9378(92)91653-r.
16. Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., Proudler A.J., Crook D., Whitehead M.I., Stevenson J.C. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(5):541–549. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x.
17. Manassiev N.A., Godsland I.F., Crook D., Proudler A.J., Whitehead M.I., Stevenson J.C. Effect of postmenopausal oestradiol and dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretion and elimination in hysterectomized women. *Maturitas*. 2002;42(3):233–242. doi: 10.1016/S0378-5122(02)00069-5.
18. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G., Conard J., Meyer G., Lévesque H. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–845. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
19. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12(5):445–453. doi: 10.1080/13697130902780853.
20. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
21. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12(6):514–524. doi: 10.3109/13697130903075352.
22. Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T., Tatchuk T., Zipfel L. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010;66(2):201–205. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.007.
23. Archer D.F., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227–235. doi: 10.1097/gme.0b013e31829c1431.
24. Gezazani A.R., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17β-estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(4):490–498. doi: 10.3109/13697137.2013.783797.
25. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com