

Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома

А.З. Хашукоева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9654-9668>, azk05@mail.ru

Т.Е. Дмитрашко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0523-846X>, lesnoy_elf@list.ru

Л.А. Носова¹, karelina_lilia@mail.ru

Э.А. Маркова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>, markova.eleonora@mail.ru

А.В. Оверко¹, <https://orcid.org/0000-0002-4629-9074>, arabakor@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

В результате закономерного угасания работы репродуктивной системы пациентки перименопаузального и постменопаузального периодов находятся в состоянии гипозестрогении. На этом фоне начинают манифестировать симптомы эстрогенного дефицита, которые объединены в понятие «климактерический синдром». Климактерический синдром представляет собой комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне не только снижения синтеза эстрогенов, но и общего старения организма. Клинические проявления климактерического синдрома имеют определенную очередность возникновения. При снижении гормональной функции яичников на первый план выходят вазомоторные нарушения. Они являют все формы нарушений вегетативной регуляции, такие как приливы, лабильность артериального давления и пульса, расстройства дыхания, повышенная потливость, ознобы и мн. др. В настоящей статье наибольший акцент сделан на проблеме вазомоторных нарушений, в частности приливов, у женщин перименопаузального и постменопаузального периодов. Уделено внимание медико-социальной составляющей обсуждаемой проблемы. Учитывая то обстоятельство, что на сегодняшний день в развитых странах существенно увеличивается продолжительность жизни людей, в т. ч. и женщин, большое количество представительниц женского пола сталкивается с проблемой климактерического синдрома. Клинические проявления климактерия не только оказывают крайне негативное влияние на качество жизни женщин, но и создают предпосылки для возникновения более тяжелых соматических нарушений. Также в статье подробно рассмотрены частота встречаемости приливов, патогенетические механизмы их возникновения. Особо детально обсужден «золотой стандарт» лечения пациенток, страдающих вазомоторными нарушениями. На сегодняшний день наиболее эффективным терапевтическим подходом признана менопаузальная гормональная терапия, которая при условии персонализированного подхода к пациенткам и отсутствия противопоказаний к назначению демонстрирует высокие протективные возможности.

Ключевые слова: вазомоторные симптомы, приливы жара, менопаузальная гормональная терапия, вазомоторные пароксизмы, перименопаузальный период, переходный период, постменопаузальный период

Для цитирования: Хашукоева А.З., Дмитрашко Т.Е., Носова Л.А., Маркова Э.А., Оверко А.В. Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(16):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome

Asiyat Z. Khashukoeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-9654-9668>, azk05@mail.ru

Tatyana Y. Dmitrashko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0523-846X>, lesnoy_elf@list.ru

Liliya A. Nosova¹, karelina_lilia@mail.ru

Eleonora A. Markova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>, markova.eleonora@mail.ru

Aleksey V. Overko¹, <https://orcid.org/0000-0002-4629-9074>, arabakor@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

Abstract

As a result of the age-related decline in reproductive function, during the perimenopausal and postmenopausal periods female patients experience an estrogen deficiency state. Due to this state, symptoms of estrogen deficiency, which are combined into the concept of "climacteric syndrome", begin to manifest. Climacteric syndrome is a complex of vegetative-vascular, mental, and metabolic-endocrine disorders that develop in women not only due to decrease in estrogen synthesis, but also the gen-

eral ageing of the body. Clinical manifestations of the climacteric syndrome have a certain priority of development. With a decrease of the hormonal function of the ovaries, vasomotor disorders step forward. They represent all forms of autonomic regulation disorders, such as hot flashes, arterial pressure and pulse liability, respiratory disorders, hyperhidrosis, chills, and many others. In this article, the greatest emphasis is placed on the issue of vasomotor disorders, in particular hot flashes, in women of the perimenopausal and postmenopausal periods. Attention is paid to the medical and social component of the issue discussed. Given the fact that today the life expectancy of people, including women, is significantly increasing in the developed countries, a large number of females are faced with the issue of menopausal syndrome. The clinical manifestations of menopause not only have an extremely negative impact on the women's quality of life, but also lay the groundwork for the development of more severe somatic disorders. The article also considers in detail the frequency of hot flashes, and the pathogenetic mechanisms of their development. The "gold standard" for the treatment of patients suffering from vasomotor disorders is particularly detailed. Today, the menopausal hormone therapy is recognized as the most effective therapeutic approach, which, subject to a personalized approach to patients and the absence of contraindications to its prescription, demonstrates high protective capabilities.

Keywords: vasomotor symptoms, hot flashes, menopausal hormone therapy, vasomotor paroxysms, perimenopausal period, transition period, postmenopausal period

For citation: Khashukoeva A.Z., Dmitrashko T.Y., Nosova L.A., Markova E.A., Overko A.V. Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия большое внимание специалистов различных медицинских направлений устремлено в сторону решения проблемы подбора адекватной терапии для лечения пациентов, которая должна отвечать огромному количеству требований, предъявляемых в условиях современных реалий.

Сегодняшние тенденции демонстрируют, что продолжительность жизни людей значительно увеличилась [1]. Ввиду того, что в настоящее время люди живут дольше, количество болезней, с которыми они сталкиваются за весь свой жизненный цикл, также возрастает. Стоит не забывать и о том, что в молодом возрасте прирост заболеваемости относительно невысок, чего нельзя сказать о пациентах более старшего возраста, когда на них практически одновременно обрушивается шквал проблем со здоровьем. Особенно ярко подобная ситуация представлена у женщин перименопаузального и постменопаузального периодов. Именно эта группа пациенток является наиболее уязвимой. В условиях снижения работы репродуктивной системы женщины начинают беспокоить многочисленные симптомы эстрогенного дефицита, происходит обострение ранее зарегистрированных заболеваний. Кроме того, в период менопаузального перехода и постменопаузы возникает преморбидный фон, на котором появляются новые соматические нарушения.

Поэтому принципиально важной позицией является формирование приверженности пациенток к лечению состояний, возникших вследствие эстрогенной недостаточности. При этом назначаемая терапия должна быть направлена не только на устранение настоящих проблем со здоровьем, но и на профилактику/снижение риска возникновения потенциальных заболеваний. Достичь поставленной цели возможно максимально детальным и персонализированным подходом к пациенткам, приме-

нением лекарственных препаратов с высокими терапевтическими возможностями, большой широтой фармакологического действия, достоверно высокими критериями безопасности, а также с удобным графиком и способом приема лекарственных препаратов.

ПРОБЛЕМАТИКА

В настоящее время продолжительность жизни населения увеличилась до того уровня, что абсолютно уверенно можно говорить о том, что женщины в состоянии гипотестеронии проводят треть своей жизни. Согласно данным Росстата, ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации на 2020 г. у женщин, достигших возраста 55 лет, составляет 24,99 года¹, тогда как средний возраст наступления менопаузы в нашей стране – 49–51 год. Колебания показателя зависят от географического региона проживания женщин [2].

Первые симптомы гипотестеронии могут начинать беспокоить женщин уже в позднюю стадию переходного периода. Согласно разработанной системе критериев STRAW+10, с помощью которой практикующие врачи выделяют различные этапы функционирования репродуктивной системы женщин, поздняя стадия переходного периода начинается за 1–3 года до наступления менопаузы. Для этого периода наиболее характерными изменениями менструального цикла являются увеличение продолжительности аменореи до 60 и более дней. В это самое время возможно появление первых признаков климактерического синдрома – вазомоторных симптомов, которые могут беспокоить пациенток достаточно продолжительное время. Более того, с наступлением менопаузы распространенность вазомоторных симптомов и тяжесть их проявлений может существенно возрасти, что связано с увеличением дефицита эстрогенов [3].

¹ Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877>.

Климактерический синдром – это обширный симптомокомплекс, который имеет большое количество разнообразных проявлений. Он характеризуется появлением вазомоторных, психоэмоциональных, вагинальных, сексуальных и других нарушений [4]. Данные изменения наблюдаются в основном в период ранней постменопаузы. Системные нарушения, проявляющиеся в снижении минерализации костной ткани, повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, возникновении изменений липидного профиля крови, висцерального ожирения и инсулинорезистентности, относят к более поздним проявлениям климактерического синдрома, возникающим в среднем через 6–8 лет после наступления менопаузы. Несмотря на многообразие проявлений климактерического синдрома, именно вазомоторные симптомы манифестируют первыми в ответ на снижение уровня эстрогенов.

В настоящее время среди пациенток все еще бытует ошибочное мнение, что вазомоторные симптомы не требуют коррекции. Большое количество женщин перименопаузального и раннего постменопаузального периодов полагают, что вазомоторные симптомы, которые могут иметь достаточно существенную интенсивность, – это не повод обращаться к врачу за консультацией и уж тем более за медицинской коррекцией. Несмотря на доступность информационных ресурсов, которые мы имеем на сегодняшний день, и широкое распространение информации о важности своевременной терапии климактерических нарушений, у пациенток до сих пор не сформировалось правильного отношения к состоянию своего здоровья.

ВАЗОМОТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

По данным, которые опубликованы в последних российских клинических рекомендациях по вопросам менопаузы и климактерических состояний, треть пациенток, страдающих вазомоторными нарушениями, говорят о тяжелом или среднетяжелом их проявлении [5]. Одним из проявлений вазомоторных нарушений являются приливы. Показано, что три четверти всех женщин в возрастном диапазоне 45–55 лет беспокоят приливы. Приливы, которые представляют собой внезапно возникающее чувство жара в верхней половине тела и нередко сопровождаются повышенным потоотделением и сердцебиением, могут возникать до нескольких раз в сутки [6]. Приливы, или, как их еще называют, вазомоторные пароксизмы, могут иметь различную интенсивность. Скорее всего, пациентки, имеющие редко возникающие приливы, для которых характерна малая продолжительность, могут и не требовать медикаментозной коррекции своего состояния. Однако при часто повторяющихся эпизодах приливов, их затяжном течении (от нескольких минут до получаса) возникнет необходимость назначения терапии. Помимо повышенного потоотделения и сердцебиения, во время вазомоторных пароксизмов женщины могут беспокоить головокружение, тошнота, повышение артериального давления, чувство страха [7]. Приливы, возникающие

по ночам, существенно нарушают качество сна. Учитывая систематичность возникновения приливов, длительность диссомнии, пациентки приобретают неблагоприятный эмоциональный статус: становятся раздражительными, плаксивыми, резко снижается работоспособность и стрессоустойчивость [8]. Длительно беспокоящие приливы приводят к возникновению психологических трудностей женщин, проявляющихся в неуверенности в себе, психологической лабильности и повышенной критичности к себе как к личности. К таким негативным метаморфозам приводят как внутренний соматический дискомфорт, так и внешние проявления, которых сильно стесняются пациентки: внезапное покраснение лица, противные поты. Таким образом, формируется фон для развития депрессивных расстройств [9].

Как показывают результаты многочисленных исследований, приливы могут беспокоить женщин достаточно продолжительное время – до 7,4 года. Однако ряд исследователей приводит данные о том, что у некоторых пациенток вазомоторные симптомы могут наблюдаться более 10 лет от начала их возникновения [10].

Помимо негативного влияния собственно приливов, состояние пациенток может значительно ухудшиться в результате наложения других климактерических расстройств. Поэтому так важно своевременно корректировать состояние пациенток.

ПАТОГЕНЕЗ ВАЗОМОТОРНЫХ ПАРОКСИЗМОВ

В настоящее время точную причину возникновения вазомоторных пароксизмов установить не удастся. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в этой области, конкретных патогенетических механизмов пока не выявлено. Однако существует ряд версий, которые отчасти нашли свое подтверждение и требуют проведения дальнейших исследований. В настоящее время одним из главных факторов в развитии приливов считают дисфункцию гипоталамуса, который отвечает за терморегуляцию и синтез гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ). Нарушение работы гипоталамуса опосредовано снижением уровня эстрогенов. Правомерность этого взгляда на патогенез приливов обусловлена тем, что при использовании менопаузальной гормональной терапии (МГТ), суть которой состоит в восполнении дефицита эстрогенов, вазомоторные пароксизмы исчезают. Однако объяснить появление приливов только тем, что в перименопаузальный период снижается уровень эстрогенов, а показатели фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), наоборот, закономерно возрастают, не удастся [11]. К примеру, при низком уровне эстрогенов у некоторых женщин отсутствуют приливы жара. Также не выявлена корреляция между гормональным дисбалансом и тяжестью климактерических проявлений.

В период угасания репродуктивной функции женщин механизмы обратной связи продолжают работать. Поэтому в ответ на гипозэстрогенное состояние в гипоталамусе активизируется выработка ГнРГ, который в свою

очередь потенцирует выброс ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Как показали исследования, которые были проведены еще в XX в., вазомоторные пароксизмы приурочены к выбросу ЛГ [12, 13]. Причем пульсативный выброс ГнРГ коррелировал с импульсами активности ЛГ в периферической крови [14]. Однако связать возникновение приливов жара только с выбросом ГнРГ и ЛГ невозможно. Так, при назначении агонистов ГнРГ закономерно происходит снижение количества секретируемого ЛГ. Однако пациентки, принимающие агонисты ГнРГ, сталкиваются с появлением приливов очень часто. Приступы вазомоторных пароксизмов также регистрируются и у пациенток с синдромом Каллмана, при котором наблюдается исходно недостаточная секреция ГнРГ, обуславливающая низкие концентрации ЛГ и ФСГ.

Позже было обнаружено, что в аркуатном ядре гипоталамуса присутствует группа нейронов (KNDy-нейроны). Они экспрессируют альфа-эстрогеновый рецептор (ER α), рецептор к нейрокинину-3, кассептин, нейрокинин В и динорфин. Интересным фактом является то, что в постменопаузальном периоде KNDy-нейроны подвергаются гипертрофии, т. е. в период угасания работы репродуктивной системы субпопуляция нейронов не снижает свою биологическую активность.

После детального изучения свойств этих биологически активных веществ было выяснено, что кассептин так же, как ГнРГ, имеет пульсативный характер выброса, коррелирующий с синтезом рилизинг-гормона. Кассептин стимулирует синтез гонадолиберина – ЛГ и ФСГ. Нейрокинин совместно с кассептином способствует секреции ГнРГ. Таким образом, при активации синтетической активности KNDy-нейронов происходит пульсативная секреция ГнРГ и ЛГ. Поскольку KNDy-нейроны имеют связи со структурами гипоталамуса, отвечающими за терморегуляцию, их активация приводит к одновременному выбросу ГнРГ и гонадолиберина с одновременным возникновением температурной реакции [15].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Патогенетически оправданной терапией вазомоторных симптомов в настоящее время считают применение МГТ. Посредством ее использования организм женщины получает определенную дозу эстрогенов, необходимую для купирования симптомов. По принципу обратной связи эстрогены, поступившие в организм, способствуют деактивации KNDy-нейронов. В результате этого не происходит влияния на гипоталамические структуры, отвечающие за терморегуляцию, а также снижается выработка гонадолиберина. Эффективность МГТ значительно превышает возможности других препаратов, которые назначают с целью коррекции климактерического синдрома в случае наличия противопоказаний к гормональной терапии. Поэтому применение МГТ расценивают как «золотой стандарт» в лечении вазомоторных симптомов.

Однако отношение к проведению МГТ должно быть достаточно серьезным. Несмотря на то что МГТ достоверно улучшает качество жизни пациенток, страдающих

климактерическим синдромом, в частности вазомоторными пароксизмами, при назначении гормональной терапии необходимо строго придерживаться определенных принципов. В первую очередь подход к выбору менопаузальной терапии должен быть персонифицированным. Помимо выполнения необходимого детального клинко-лабораторного и инструментального обследования, важно учитывать наличие в анамнезе, в т. ч. и семейном, сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочных желез, остеопороза и других коморбидных заболеваний. В случае отсутствия этих состояний в анамнезе у пациенток врач должен внимательно отнестись к вероятности их возникновения, иными словами, оценка рисков также не должна ускользать от внимания специалиста. Далее при выборе лекарственных препаратов врач непременно должен учитывать профиль безопасности его компонентов для конкретной пациентки.

Относительно дозы назначаемого препарата необходимо соблюдать принцип использования минимальных эффективных доз. При дальнейшем наблюдении может потребоваться коррекция дозы принимаемого препарата в зависимости от возраста пациентки, ее индивидуальных реакций на терапию, эффективности лечения и возможного присоединения новых соматических заболеваний. При назначении МГТ врач также должен определить оптимальный режим применения препарата. Для его четкого определения нужно руководствоваться стадиями репродуктивного старения (STRAW+10), исходя из которых женщина будет принимать препарат либо в циклическом, либо в непрерывном режиме. Особое внимание стоит уделять пожеланиям самой пациентки. Только с учетом потребности женщины станет возможным сформировать не только доверительные отношения в системе «врач – пациент», но и добиться высокой приверженности к лечению. Важно принимать во внимание, что адекватное по своей длительности и индивидуально подобранное лечение климактерического синдрома не только эффективно корректирует настоящее состояние женщины, но и достоверно улучшит состояние здоровья в будущем, минимизировав риски развития грозных заболеваний.

Возвращаясь к вопросу терапии вазомоторных симптомов, в частности приливов, которые начинают появляться в позднюю стадию переходного периода и наиболее ярко манифестируют в период ранней постменопаузы, то в составе МГТ наиболее рационально использовать стандартные и низкие дозы эстрогенов.

В нашей стране зарегистрировано большое количество препаратов, которые можно использовать в качестве МГТ. Одним из таких является ДляЖенс® климо. Он представляет собой гормональный противоклимактерический препарат, содержащий комбинацию эстрогена (2 мг) и левоноргестрела (150 мкг) и назначаемый в циклическом режиме. Препарат рассчитан на 21-дневный прием с последующим 7-дневным перерывом. Благодаря составу и циклической схеме приема у женщин с неудаленной маткой при регулярном применении устанавливается менструальный цикл.

При попадании в организм эстрадиол, входящий в состав ДляЖенс® климо, метаболизируется до 17β-эстрадиол. Его систематическое экзогенное поступление в организм восполнит дефицит эстрогенов, который возникает в период угасания репродуктивной системы. Нормализация уровня эстрогена позволит эффективно бороться с такими нарушениями, как психоэмоциональные и вазомоторные симптомы (приливы, повышенная нервная возбудимость, раздражение сна, повышенная нервная возбудимость, раздражительность, сердцебиение, кардиалгии, головокружение, головная боль, снижение либидо, мышечные и суставные боли) [16]. Устранение дефицита эстрогенов также будет препятствовать инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых мочеполовой системы, благодаря чему у пациенток не будет развиваться недержание мочи, сухость и раздражение слизистой влагалища, диспареуния.

Также эстрадиол предупреждает потерю костной массы, что развивается на фоне гипоестрогенного состояния. Это связано с подавлением функции остеокластов и сдвигом процесса костного ремоделирования в сторону образования костных структур. Доказано, что длительное применение МГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. После окончания приема МГТ темпы уменьшения костной массы сравнимы с показателями, характерными для раннего постменопаузального периода. Однако на сегодняшний день нет данных о возможности восстановления костных структур за счет применения МГТ до предклимактерического уровня.

Второй компонент, входящий в препарат ДляЖенс® климо, – левоноргестрел имеет принципиально важное значение для пациенток с интактной маткой. Гестагенный компонент необходим для предотвращения развития гиперпластических процессов эндометрия, которые могут выступать преморбидным фоном для возникновения рака эндометрия.

Абсолютные и относительные противопоказания для использования обсуждаемого препарата аналогичны таковым для любого другого комбинированного препарата для МГТ. Важно помнить, что лечение симптомов дефицита эстрогенов в перименопаузальном и постменопаузальном периодах необходимо проводить только при наличии клинических симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Обязательным является оценка соотношения «польза – риск», для чего требуется проведение лабораторных и инструментальных методов исследования не только перед назначением терапии, но и в ходе ее течения [17, 18].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Пациенткам, которые проводят МГТ, необходимо придерживаться ряда рекомендаций, касающихся динамического наблюдения. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза необходимо проводить не реже 1 раза в год (пациенткам, которые в анамнезе имеют миому матки, УЗИ необходимо проводить 1 раз в полгода).

Маммография с обязательным проведением оценки состояния по шкале BI-RADS должна проводиться ежегодно. Кроме этого, пациенткам, принимающим МГТ, важно проводить своевременное лабораторное исследование. В рамках наблюдения выполняют общий анализ и биохимический анализ крови, коагулограмму. Все остальные исследования проводят при наличии конкретных показаний. В случае выявления каких-либо изменений при оценке результатов инструментального и лабораторного обследования необходимо персонифицированно решить вопрос либо о коррекции дозы принимаемого препарата, либо об его отмене. Поэтому мониторинг эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов, возникших на фоне МГТ, проводят уже через 1–2 мес. после начала лечения. Если состояние пациентки не вызывает беспокойства, то следующую консультацию у гинеколога необходимо получить через 6 мес. от начала терапии [19].

Однако опираться только на гормональную терапию в лечении вазомоторных проявлений климактерического синдрома не стоит. К сожалению, в последнее время несколько утрачена ценность такого профилактического аспекта, как модификация образа жизни, которую относят к неспецифическим мерам. При изменении образа жизни можно достичь хороших результатов в нормализации функционирования всех органов и систем, которые совместно с проводимой МГТ скорректируют проявления эстрогенного дефицита. Пациенткам перименопаузального и постменопаузального периодов рекомендуется регулярно проводить занятия физическими упражнениями, которые должны иметь различную степень интенсивности [20]. Однако при выборе интенсивности физической активности необходимо учитывать физическое состояние и возраст пациентки. Адекватная физическая активность улучшает метаболический профиль, сохраняет мышечную массу, поддерживает когнитивные способности, что отражается на сохранении хорошего качества жизни [21].

Кроме того, большое внимание уделяют снижению массы тела и/или поддержанию ее в норме. Доказано, что увеличение частоты возникновения и тяжести вазомоторных нарушений прямо пропорционально повышению индекса массы тела. Известно, что уже в перименопаузальном периоде организм женщин начинает накапливать жировую клетчатку, которая преимущественно располагается висцерально. Снижение массы тела позволит не только уменьшить степень проявления вазомоторных симптомов, но и существенно снизит риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности. Правильное питание для пациенток перименопаузального и постменопаузального периодов состоит в потреблении фруктов и овощей (несколько порций в день), снижении потребления жиров, включении в рацион злаков и рыбы, а также в ограничении приема алкоголя [22, 23].

Из рекомендаций по модификации образа жизни также стоит обратить внимание на полный или хотя бы частичный отказ от курения [24, 25]. Доказано, что у курящих женщин менопауза наступает раньше, следовательно, пациентки могут столкнуться с различными проявлениями климактерического синдрома значительно раньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное начало МГТ при любых проявлениях климактерического синдрома, которые ухудшают качество жизни пациенток, оказывает положительное влияние на состояние женщин. Гормональная терапия позволяет не только проводить коррекцию состояния в настоящий момент, но и значительно снижать риски развития заболеваний, ассоциированных с дефицитом эстрогенов. Персонализированный подход с учетом всех особенностей конкретной пациентки позволит найти максимально адаптированные схемы лечения, которые будут не только обладать высокими показателями эффективности, но и достаточно безопасными и удобными в применении. Всем предъявляемым требованиям соответствует препарат ДляЖенс® клима. Он имеет в своем составе стандартную дозу эстрадиола, который способен в полной мере купировать проявления

климактерического синдрома, в частности вазомоторные симптомы. Левоноргестрел, также входящий в состав препарата, оказывает протективное воздействие на эндометрий, защищая его от развития гиперпластических процессов и рака эндометрия. ДляЖенс® клима принимается в циклическом режиме, и во время 7-дневного перерыва в приеме препарата возникает кровотечение отмены. Прием ДляЖенс® клима можно осуществлять до перехода на непрерывный режим использования МГТ. За счет адекватной гормональной поддержки организма качество жизни женщин может существенно улучшиться вплоть до полного восстановления до предклимактерического уровня, благодаря чему пациентки смогут вернуться к активной и привычной для себя жизни.



Поступила / Received 14.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022

Принята в печать / Accepted 18.04.2022

Список литературы / References

1. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2017;1(53):7–15. Режим доступа: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmw/issue/view/4/no1_53_2017.
2. Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current status of the issue (literature review). *Medical Newsletter of Vyatka*. 2017;1(53):7–15. (In Russ.) Available at: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmw/issue/view/4/no1_53_2017.
3. Schoenaker D.A.J.M., Jackson C.A., Rowlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>.
4. Costanian C., Zangabadi S., Bahous S.A., Deonandan R., Tamim H. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. *Climacteric*. 2020;23(3):213–223. <https://doi.org/3910.1080/13697137.2019.1711051>.
5. Кострома Я.В., Беляева Е.Н., Хазова Е.Л. и др. Оценка выраженности климактерического синдрома и особенности психосоматического статуса. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):13–20. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/10725>.
6. Kostroma Y.V., Belyaeva E.N., Khazova E.L., Kuznetsova L.V., Zazerskaya I.E. Assessment of the severity of menopausal syndrome and psychosomatic peculiarities. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):13–20. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/10725>.
7. Freeman E.W., Sammel M.D., Sanders R.J. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000196>.
8. Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):43–48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>.
9. Yureneva S.V., Averkova V.G. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>.
10. Потупчик Т. Возможности применения препарата ФемоКлим в климактерическом периоде. *Врач*. 2019;30(8):80–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-17>.
11. Potupchik T. Possibilities of using Femo-Klim in the menopausal period. *Vrach*. 2019;30(8):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-17>.
12. Юренева С.В., Эбзиева З.Х. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов. *Акушерство и гинекология*. 2017;8(1):115–120. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.115-20>.
13. Yureneva S.V., Ebzieva Z.K. Role of hypothalamic (trigger) neuropeptides in the genesis of hot flashes: prospects for new therapeutic approaches to treating vasomotor menopausal symptoms. *Akusherstvo i Ginekologiya* (Russian Federation). 2017;8(1):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.115-20>.
14. Таболина А.А. Особенности психопатологических нарушений у женщин в перименопаузе. *Медицинские новости*. 2017;8(60):60–65. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=369>.
15. Tabolina A. Peculiarities of psychopathological violations in women in perimenopause. *Meditsinskie Novosti*. 2017;8(60):60–65. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=369>.
16. 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 Menopause Transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
17. Касян В.Н., Адамян Л.В. Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с доказанной эффективностью (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;21(1):192–198. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-192-198>.
18. Kasyan V.N., Adamyan L.V. Vasomotor menopausal symptoms: is it just hot flashes? Alternative non-hormonal methods of treatment with proven effectiveness (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2020;21(1):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-192-198>.
19. Касян В.Н., Адамян Л.В. Патифизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):115–121. <https://doi.org/10.17116/repro2017231115-121>.
20. Kasyan V.N., Adamyan L.V. Pathophysiology of hot flashes with focus on neurohormonal regulation (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):115–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2017231115-121>.
21. Tataryn I.V., Meldrum D.R., Lu K.H., Frumar A.M., Judd H.L. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49:152–154. <https://doi.org/10.1210/jcem-49-1-152>.
22. Glanowska K.M., Burger L.L., Moenter S.M. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and pituitary response. *J Neurosci*. 2014;34(45):15060–15069. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2200-14.2014>.
23. Mittelman-Smith M., Williams H., Krajewski-Hall S.J., McMullen N.T., Rance N.E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109(48):19846–19851. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211517109>.
24. Кузнецова И.В. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019;7(1):85–91. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>.
25. Kuznetsova I.V. Menopausal symptoms and sleep disorders in women: possibilities of alternative therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2019;7(1):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>.
26. Nelson R. HRT Update Regarding Breast Cancer Risk Advised in EU. *Medscape Medical News*. 2020. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/930707>.
27. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual

- participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
19. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Ермакова Е.И. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.; 2021. 86 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenshchiny-kr-2021.pdf>. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E., Ermakova E.I. et al. *Menopause and menopause in women: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 86 p. Available at: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenshchiny-kr-2021.pdf>.
 20. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р. и др. *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2015. 54 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-i-sohranenie-zdorovya-zhenshin-zrelogo-vozrasta.pdf>. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreyeva E.N., Balan V.E., Gavisova A.A., Grigoryan O.R. et al. *Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2015. 54 p. (In Russ.) Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-i-sohranenie-zdorovya-zhenshin-zrelogo-vozrasta.pdf>.
 21. Colpani V., Baena C.P., Jaspers L., van Dijk G.M., Farajzadegan Z., Dhana K. et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):831–845. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0374-z>.
 22. Kapoor E., Collazo-Clavell M.L., Faubion S.S. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(10):1552–1558. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.004>.
 23. Lambrinoudaki I., Ceasu I., Depypere H., Erel T., Rees M., Schenck-Gustafsson K. et al. EMAS position statement: Diet and health in midlife and beyond. *Maturitas*. 2013;74(1):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.10.019>.
 24. Armeni E., Lambrinoudaki I., Ceausu I., Depypere H., Mueck A., Pérez-López F.R. et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016;89:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.013>.
 25. Chang J.T., Anic G.M., Rostrom B.L., Tanwar M., Chang C.M. Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2021;23(4):635–642. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa156>.

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульфировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; azk05@mail.ru

Дмитрашко Татьяна Евгеньевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог, Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; lesnoy_elf@list.ru

Носова Лилия Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; karelina_lilia@mail.ru

Маркова Элеонора Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; markova.eleonora@mail.ru

Оверко Алексей Вячеславович, студент 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; arabakor@gmail.com

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru

Tatyana Y. Dmitrashko, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; lesnoy_elf@list.ru

Liliya A. Nosova, Postgraduate Student Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; karelina_lilia@mail.ru

Eleonora A. Markova, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; markova.eleonora@mail.ru

Aleksey V. Overko, 6th Year Student of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; arabakor@gmail.com

Альтернативная и комплементарная коррекция климактерических расстройств

В.Г. Аверкова, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

О.В. Якушевская , <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

Менопауза, определяемая как отсутствие менструаций в течение 12 мес. и более, представляет собой многомерный эволюционный процесс, оказывающий существенное влияние на качество жизни женщин и риск развития возраст-ассоциированной патологии. Каждый год в период менопаузы вступает 47 млн женщин во всем мире. Возраст начала менопаузы является наиболее важным фактором, определяющим статус здоровья женщин и в значительной степени риск как заболеваемости, так и смертности. Менопауза может быть индуцирована хирургическим вмешательством, химио- или лучевой терапией. Около трети жизни женщин приходится на период постменопаузы, который достаточно часто (60–70%) сопровождается развитием различных симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов. К инициальным проявлениям климактерического синдрома, прежде всего, относят вазомоторные симптомы (ВМС). Частота ВМС преобладает в двухлетний период непосредственно до и после последней менструации. У ряда пациенток приливы могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного времени. На фоне дефицита эстрогенов часто отмечается ночная потливость, дисфорические расстройства, урогенитальная атрофия/нарушения мочеиспускания, сексуальные (снижение либидо) и когнитивные изменения, нарушения сна. МГТ следует рассматривать как терапевтическое вмешательство первой линии коррекции климактерических расстройств и профилактики возраст-ассоциированной патологии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников и у женщин в менопаузе в возрасте до 60 лет. Для пациенток, настороженно относящихся к гормональной терапии или имеющих абсолютные/относительные противопоказания к использованию МГТ, следует рассмотреть альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств, которые включают нефармакологические и фармакологические негормональные средства с различной степенью эффективности и безопасности. Фитоэстрогены уверенно заняли нишу альтернативной терапии климактерических расстройств.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы, фитоэстрогены, изофлавоны сои, менопаузальная гормональная терапия

Для цитирования: Аверкова В.Г., Якушевская О.В. Альтернативная и комплементарная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2022;16(16):124–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alternative and complementary correction of menopausal disorders

Victoriya G. Averkova, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

Oksana V. Yakushevskaya , <https://orcid.org/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

Menopause, defined as the cessation of menses for 12 months and more, is a multidimensional evolutionary process, which has a considerable impact on the women's quality of life and the risk of development of age-associated pathology. 47 million of women around the world enter the menopausal period each year. The menopause onset age is the most important factor which determines the woman health status and, to a large extent, both the risk of morbidity and mortality. Menopause may be induced by a surgical intervention, chemotherapy, and radiation therapy. Post-menopause period accounts for about one-third of a woman's life and is quite often accompanied by the development of different symptoms associated with estrogen deficiency. Vasomotor symptoms (VMS) are primarily referred to the initial manifestations of the climacteric syndrome. VMS frequency prevails within the two-year period immediately before and after the last menstruation. In some patients, hot flashes can begin long before (10 years prior to) the menopause and persist for a long time. Night sweats, dysphoric disorders, urogenital atrophy / urination disorders, sexual (decreased libido) and cognitive changes, and sleep disturbances are often observed due to the estrogen deficiency. MHT should be considered as a first line therapeutic intervention for the correction of climacteric disorders and prevention of age-associated pathology in women with premature ovarian failure and in meno-

pausal women under the age of 60. For patients who are wary of hormonal therapy or have absolute/relative contradictions to the use of MHT, alternative methods of menopausal disorders correction, which include nonpharmacological and pharmacological non-hormonal drugs with different degrees of efficiency and safety should be considered. Phytoestrogens have confidently filled a niche of alternative therapy for the treatment of menopausal disorders.

Keywords: menopause, climacteric syndrome, vasomotor symptoms, phytoestrogens, soy isoflavones, hormone replacement therapy

For citation: Averkova V.G., Yakushevskaya O.V. Alternative and complementary correction of menopausal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фитоэстрогены занимают уверенные позиции среди других средств альтернативной коррекции климактерических расстройств. К ним относятся: флавоны, лигнаны, куместаны, тритерпеноидные и стероидные сапонины, фитостеролы и резорциловые кислотные лактоны. В настоящее время наиболее хорошо изучены и широко применяются в клинической практике изофлавоны сои. Специфика их влияния на клетку-мишень определяется уровнем эндогенных эстрогенов. Изофлавоны конкурируют с эндогенными эстрогенами за рецепторы, снижая системную эстрогенную нагрузку и, таким образом, проявляя антиэстрогенную направленность влияния. При дефиците эстрогенов изофлавоны компенсируют действие последних, оказывая эстрогенный эффект. Дихотомический вектор влияния изофлавонов позволяет отнести их к классу селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [1].

В опубликованном ранее метаанализе было продемонстрировано благоприятное влияние изофлавонов сои на нейровегетативные симптомы климакса. Прием изофлавонов сои (в среднем 54 мг/сут) в течение от 6 нед. до 12 мес. сопровождался значимым снижением частоты на 20,6% (95% ДИ, от -28,38 до -12,86; $p < 0,00001$) и тяжести приливов на 26,2% (95% ДИ: от -42,23 до -10,15, $p = 0,001$) по сравнению с плацебо [2].

Позже результаты 11 исследований были использованы для качественной оценки состояния пациенток в постменопаузе. В испытаниях суточное потребление изофлавонов сои варьировалось от 49,3 до 135 мг. Продолжительность наблюдения составила от 12 нед. до 2 лет. Добавление изофлавонов в рацион питания значимо повышало уровни эстрадиола ($p = 0,035$) и индекс Куппермана ($p = 0,003$), но не оказывало существенного влияния на фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормон. Авторы проведенного метаанализа связывают дискретное влияние изофлавонов на симптомы менопаузы, индекс Куппермана и уровень эстрадиола у женщин в постменопаузе с высокой гетерогенностью исследований. По их мнению, требуется дальнейшая валидация полученных результатов более крупных РКИ [3].

В опубликованном в 2019 г. обзоре (95 тезисов и 68 полнотекстовых статей) было показано, что изофлавоны также уменьшают частоту и степень тяжести при-

ливов, тормозят потерю минеральной плотности костей, оказывают благотворное влияние на систолическое артериальное давление и улучшают гликемический профиль [4].

Ранее было принято считать, что ВМС – субъективные неприятные ощущения, которые снижают качество жизни женщин и не сопровождаются какими-либо патофизиологическими соматическими последствиями. В настоящее время ряд исследований подтвердил, что ВМС являются предвестниками целого ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5, 6]. В исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) было показано, что у пациенток с приливами чаще всего регистрируются эндотелиальная дисфункция, патологическая толщина intima media сонных артерий, более низкая степень сосудистой ригидности, признаки кальцификации аорты [7].

Диета и образ жизни определяют риск сердечно-сосудистых заболеваний. Последние занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности в РФ. Недавние исследования, изучающие взаимосвязь между регулярным потреблением сои и сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявили несколько потенциальных механизмов защитных эффектов, включая снижение уровня холестерина и антиоксидантную активность [8]. В обзоре K. Yamagata была предпринята попытка оценить влияние изофлавонов сои на метаболический синдром. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что противовоспалительные свойства изофлавонов играют важную роль в подавлении развития метаболического синдрома. Кроме того, изофлавоны сои улучшают функциональное состояние эндотелиальных клеток сосудов. Даидзеин и генистеин (компоненты изофлавонов) влияют на механизмы индукции ожирения, пролиферацию адипоцитов, сосудистую дисфункцию, показатели липидного и углеводного профиля. В частности, индуцирующее изофлавонами действие адипонектина, секретируемого адипоцитами, имеет решающее значение для ингибирования развития диабета [8].

Ожидаемый 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности был рассчитан как вторичная конечная точка двойного слепого рандомизированного исследования с участием 200 женщин (средний возраст 55 лет) с ранней менопаузой, которые были рандомизи-

рованы в I группу женщин, потребляющих соевый белок с изофлавонами, и во II группу пациенток, использующих только соевый белок в виде перекуса между приемами пищи ежедневно в течение 6 мес. Возраст, диабетический статус, курение, артериальное давление и показатели липидного профиля использовались для расчета риска сердечно-сосудистой патологии. В I группе отмечалось достоверное снижение метаболических показателей и систолического артериального давления ($p < 0,01$). Не было зафиксировано разницы в профиле липидов натощак и диастолическом артериальном давлении при любом лечении. Через 6 мес. изменения показателей в I группе отразились в расчетном снижении 10-летнего риска ишемической болезни сердца на 27% ($p < 0,01$), инфаркта миокарда на 37% ($p < 0,01$), сердечно-сосудистых заболеваний на 24% ($p < 0,01$) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 42% ($p < 0,02$) [9].

Использование изофлавонов как относительно безопасного по сравнению с гормональной терапией и доступного метода позволяет облегчить также урогенитальные симптомы, повысить сексуальное удовлетворение и качество жизни [10].

Терапия изофлавонами сои характеризуется эффективным купированием климактерических симптомов без влияния на риски развития рака молочной железы/эндометрия, сердечно-сосудистых заболеваний. Гинестеин, входящий в состав изофлавонов сои, обладает антиоксидантной антипролиферативной и антиангиогенной активностью [11].

Используя модель фиксированных эффектов, был проведен метаанализ побочных эффектов, сравнивая лечение фитоэстрогенами с плацебо или контрольной группой в 92 рандомизированных контролируемых испытаниях ($n = 9\,629$). Общая частота побочных эффектов в группах фитоэстрогенов и контрольной группе составила 36,7 vs 38,0% соответственно ($p = 0,2$; отношение частоты встречаемости [IRR] 1,01; 95% CI, 0,95–1,08). Сравнивая различные категории побочных эффектов, была обнаружена более высокая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта среди тех, кто принимал фитоэстрогены ($p = 0,003$; 1,28, 95% ДИ, 1,08–1,50). Гинекологические (IRR 0,94; 95% ДИ, 0,74–1,20), скелетно-мышечные (IRR 1,20; 95% ДИ, 0,94–1,53), неврологические (IRR 0,91; 95% ДИ, 0,70–1,19) и неспецифические побочные эффекты (IRR 0,95; 95% ДИ, 0,88–1,03) существенно не различались между группами [12].

В литературе имеется единственное исследование долгосрочного применения изофлавонов сои женщинами. V. Unfer et al. из Италии провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фитоэстрогенов сои (150 мг/сут), которое длилось 5 лет ($n = 298$). Случаев злокачественных новообразований выявлено не было. Через 5 лет было диагностировано 5 случаев простой гиперплазии (3,2 vs 0%) и 1 случай сложной гиперплазии (0,6 vs 0%) в основной группе [13].

Отечественными учеными проводилась оценка переносимости и эффективности изофлавонов сои в терапии

климактерического синдрома в постменопаузе у женщин с миомой матки. В I группе 30 пациенток использовали изофлавоны, во II 32 пациенткам была назначена менопаузальная гормональная терапия. Средний возраст участниц составил 50–59 лет, продолжительность наблюдения 2 мес. До начала терапии у всех пациенток была диагностирована миома матки субсерозной, интрамуральной и интрамурально-субсерозной локализации. Размеры миоматозных узлов находились в диапазоне от 0,8 до 4,3 см. В I группе на фоне проводимого лечения у 13,3% женщин в конце наблюдения отмечалось полное купирование вазомоторных симптомов, у 23,3% – уменьшение их степени тяжести. У всех пациенток, по данным ультразвукового исследования органов малого таза, толщина эндометрия находилась в диапазоне 2–4 мм и не было установлено роста миоматозных узлов за период наблюдения [14].

Группа экспертов EFSA (European Food Safety Authority, Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов) оформили заключение о возможной связи потребления изофлавонов из пищевых добавок с патологией молочной железы, матки и щитовидной железы у женщин в пери- и постменопаузе. В настоящее время не подтверждена взаимосвязь потребления изофлавонов с риском рака молочной железы, влиянием на маммографическую плотность, экспрессию маркера пролиферации Ki-67, уровень тиреоидных гормонов. Не было обнаружено влияния изофлавонов (до 30 мес. приема 150 мг/сут) на толщину эндометрия и гистопатологических изменений в матке. В ряде работ через 60 мес. использования изофлавонов были зарегистрированы единичные незлокачественные пролиферативные изменения эндометрия. Группа экспертов пришла к выводу, что невозможно получить единую рекомендательную ценность для различных препаратов у женщин в постменопаузе. Однако схемы терапии, использованные в наблюдательных исследованиях, должны служить ориентиром для назначения пищевых добавок [15].

В связи с разнообразием климактерических расстройств необходимо отметить возможность фармакологической несостоятельности монотерапии фитоэстрогенами. Разносторонний подход к решению проблем «непростого» периода женщины и назначение комплексной терапии могут послужить залогом эффективной фармакотерапии.

Среди препаратов, содержащих изофлавоны, можно отметить биологически активную добавку Менсе (АО «АКВИОН», Россия). Уникальность данного препарата состоит в том, что он является многокомпонентным и помимо изофлавонов сои содержит бета-аланин, 5-гидрокситриптофан и мультивитаминный комплекс. Каждый компонент имеет свой вектор влияния (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная рекомендация British Menopause Society заключается в том, что все женщины должны иметь доступ к информации о том, как они могут оптимизиро-

- **Таблица.** Свойства компонентов биологически активной добавки Менсе
- **Table.** Properties of the components of Mense biologically active dietary supplement

Дополнительный компонент	Механизм действия
Бета-аланин (200 мг)	Аминокислота, препятствует резкому высвобождению гистамина, но не обладает антигистаминной активностью, т. к. не вызывает блокаду гистаминовых H1-рецепторов. Оказывает прямое воздействие на расширение периферических кожных сосудов, которое обуславливает вегетативные реакции при климаксе (приливы, ощущение тепла, жара, головная боль, ночная потливость). Эти вазомоторные реакции обусловлены активностью терморегуляторных центров в гипоталамусе вследствие нарушений баланса церебральных нейротрансмиттеров, возникающих при прекращении секреции гормонов яичниками. Способствует насыщению периферических рецепторов нейротрансмиттеров [16]
5-гидрокситриптофан (25 мг)	Аминокислота, являющаяся предшественником нейротрансмиттера серотонина и промежуточным соединением в метаболизме триптофана. Способствует устранению легких депрессивных эпизодов, тревожных состояний, нарушений сна, снижению апатии. Используется как компонент для снижения веса [17]
Витамин С (аскорбиновая кислота) (60 мг)	Обладает антиагрегантными и выраженным антиоксидантным свойством. Способствует поддержанию когнитивной функции. Протективный клеточный эффект при оксидативном стрессе. Регулирует транспорт водорода во многих биохимических реакциях, улучшает использование глюкозы в цикле трикарбоновых кислот, участвует в образовании тетрагидрофолиевой кислоты и регенерации тканей, синтезе стероидных гормонов, коллагена, проколлагена [18–20]
Витамин Е (токоферола ацетат) (7,5 мг)	Оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [20]
Витамин В5 (D-кальция пантотенат) (2,5 мг)	Нормализует липидный обмен и активирует окислительно-восстановительные процессы в организме. Оказывает гиполлипидемическое действие, обусловленное ингибированием биосинтеза основных классов липидов, формирующих в печени липопротеины низкой и очень низкой плотности. Играет важную роль в формировании антител, способствует усвоению других витаминов, а также принимает участие в синтезе нейромедиаторов [21, 22]
Витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) (1 мг)	Улучшает метаболизм в тканях мозга, является главным катализатором обмена аминокислот, синтеза большинства нейромедиаторов нервной системы. Повышает работоспособность мозга, способствует улучшению памяти и настроения [21, 22]
Витамин В9 (фолиевая кислота) (260 мкг)	Необходим для нормального метаболизма, роста клеток, синтеза ДНК и регенерации эритроцитов крови. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т. ч. метионина, серина), нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов [21, 22]
Витамин В12 (цианокобаламин) (1,5 мкг)	Необходим для нормального кроветворения (способствует созреванию эритроцитов). Участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. Активирует свертывающую систему крови, в высоких дозах вызывает повышение активности тромбопластина и протромбина [21, 22]

вать свое состояние в переходный период менопаузы и последующие годы. Необходимо применять целостный и индивидуальный подход к оценке и консультированию женщин с особым упором на рекомендации по образу жизни и модификации питания [23].

Сетевой метаанализ, проведенный группой экспертов Национального института здоровья и передовых технологий (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)), продемонстрировал эффективность коррекции менопаузальных расстройств изофлавонами сои. Исследования по определению профиля безопасности длительного приема изофлавонов сои единичны. Однако нежелательные эффекты регистрируются достаточно редко, и фитотерапия может считаться относительно безопасным методом лечения [24].

Многокомпонентная биологически активная добавка Менсе содержит наиболее изученные и широко приме-

няемые в клинической практике изофлавоны сои, а также дополнительные соединения, позволяющие эффективно решать проблемы менопаузы [25]. Препарат Менсе предназначен для микронутриентной поддержки женщин в период менопаузы. Назначается в качестве монотерапии при наличии противопоказаний к МГТ или перед назначением МГТ в период обследования. Применяется внутрь во время еды по 1 капсуле 1–2 раза в сутки. Действие продукта Менсе наступает через 30 мин после приема. Прием готовых препаратов с четко установленной дозой изофлавонов может быть разумной альтернативой избыточного потребления продуктов, обогащенных соей.



Поступила / Received 25.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2022
Принята в печать / Accepted 14.08.2022

Список литературы / References

- Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett J.E., Ruhlen R.L., MacDonald R.S. et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer*. 2009;61(2):238–244. <https://doi.org/10.1080/01635580802404196>.
- Taku K., Melby M.K., Kronenberg F., Kurzer M.S., Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012;19(7):776–790. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182410159>.
- Kang I., Rim C.H., Yang H.S., Choe J.S., Kim J.Y., Lee M. Effect of isoflavone supplementation on menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res Pract*. 2022;16(Suppl. 1):147–159. <https://doi.org/10.4162/nrp.2022.16.S1.S147>.
- Chen L.R., Ko N.Y., Chen K.H. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(11):2649. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>.
- Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):824–836. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000140688.71638.d3>.
- Zekele B.M., Bell R.J., Billah B., Davis S.R. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016;105:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
- Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019;(7):126–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-126-132>.
- Yamagata K., Yamori Y. Potential Effects of Soy Isoflavones on the Prevention of Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2021;26(19):5863. <https://doi.org/10.3390/molecules26195863>.
- Sathyapalan T., Aye M., Rigby A.S., Thatcher N.J., Dargham S.R., Kilpatrick E.S., Atkin S.L. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):691–697. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.007>.
- Abdi F., Rahnamaei F.A., Roozbeh N., Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:222–235. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.039>.
- Li N., Wu X., Zhuang W., Xia L., Chen Y., Zhao R. et al. Soy and Isoflavone Consumption and Multiple Health Outcomes: Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies and Randomized Trials in Humans. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(4):e1900751. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900751>.
- Tempfer C.B., Froese G., Heinze G., Bentz E.K., Hefler L.A., Huber J.C. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2009;122(10):939–946.e9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.018>.
- Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Mignosa M., Gerli S., Di Renzo G.C. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82(1):145–148. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
- Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(1):71–77. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8945>.
- Yarmolinskaya M.I., Tarasova M.A. Effectiveness Of Phytoestrogens Implementation In Treatment Of Climacteric Syndrome In Women With Uterine Myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(1):71–77. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8945>.
- Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1263–1280. <https://doi.org/10.1111/bph.13622>.
- Andreeva E., Tkeshelashvili B. Women dealing with hot flashes: the role of β -alanine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):5148–5154. https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21209.
- Andenæs R., Småstuen M.C., Misvær N., Ribu L., Vistad I., Helseth S. Associations between menopausal hormone therapy and sleep disturbance in women during the menopausal transition and post-menopause: data from the Norwegian prescription database and the HUNT study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00916-8>.
- Milart P., Woźniakowska E., Wojciech Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
- Vijayakumar T.M., Pavitra K., Muthunaryanan L. Comparative assessment of methylcobalamin and ascorbic acid on cognitive function in post-menopausal women – A randomized, double-blind trial. *Contemp Clin Trials Comm*. 2017;8:175–180. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.10.006>.
- Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A.R. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102267. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102267>.
- Milart P., Woźniakowska E., Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
- O'Connor Deborah L., Blake J. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(6):508–554.e18. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.01.001>.
- Hamoda H., Panay N., Pedder H., Arya R., Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health*. 2020;26(4):181–209. <https://doi.org/10.1177/2053369120957514>.
- Sarri G., Davies M., Lumsden M.A. Guideline Development Group. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015;351:h5746. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5746>.
- Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;(13):104–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
- Shikh E.V., Grebenshnikova L.Y. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Якушевская О.В.

Написание текста – Аверкова В.Г., Якушевская О.В.

Обзор литературы – Аверкова В.Г., Якушевская О.В.

Перевод на английский язык – Якушевская О.В.

Редактирование – Якушевская О.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Якушевская О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana V. Yakushevskaya

Text development – Victoriya G. Averkova, Oksana V. Yakushevskaya

Literature review – Victoriya G. Averkova, Oksana V. Yakushevskaya

Translation into English – Oksana V. Yakushevskaya

Editing – Oksana V. Yakushevskaya

Approval of the final version of the article – Oksana V. Yakushevskaya

Информация об авторе:

Аверкова Виктория Геннадьевна, аспирант отделения гинекологической эндокринологии Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; buch1202@mail.ru

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

Information about the author:

Victoriya G. Averkova, Postgraduate of Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; buch1202@mail.ru

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