



## важливість перехідного періоду

та урогенітальні розлади, до яких згодом (у віці 55-57 років) приєднуються серцево-судинні захворювання й остеопороз. Загальна тривалість усього періоду досягає 20 років, і його перебіг значною мірою залежить від вибору жінки, оскільки клімакс – це специфічний природний стан, щодо лікування якого немає суворих регламентних норм та який не підлягає обов'язковій медикаментозній корекції загалом. У цьому контексті доречно торкнутися теми фізіологічності та природності клімаксу. Дискусія стосовно фізіологічності клімаксу має практичне значення в сенсі обґрунтування фізіологічності його лікування, оскільки саме так ставиться питання пацієнтками, які звертаються до лікаря з приводу симптомного перебігу цього стану. Очевидно, що лікування не може бути фізіологічним. Натомість фізіологічними слід вважати ті зміни, які відбуваються у процесі інволюції яєчників. Однак з огляду на перспективи соматичних порушень, розладів сімейного життя та соціальної дезадаптації, які чекатимуть на жінку у процесі природного згасання репродуктивної функції, пацієнтки позбавляються гіперболізованої стурбованості щодо природності і фізіологічності лікування, що підвищує прихильність до сучасних методів корекції клімактерію.

Таким чином, відносно вільний режим роботи з таким контингентом пацієнток дозволяє лікарю обмежитися консультативною діяльністю, надавши право прийняття рішення, що стосується доцільності терапії, самій жінці. Однак слід зазначити, що вибір пацієнтки значною мірою залежатиме від позиції лікаря з питання фізіологічності лікування проявів клімактеричного синдрому. Представляючи терапію симптомів клімактерію не як «боротьбу з природою», а як намагання з нею домовитися з метою профілактики остеопорозу, кардіоваскулярних захворювань і урогенітальних розладів, лікар є незамінним помічником і посередником у цьому складному процесі.

З огляду на сучасні тенденції організації медичної допомоги в ролі консультантів мають виступати лікар первинної ланки (сімейний лікар) та вузькі спеціалісти (кардіолог, невролог, ендокринолог). У більшості випадків саме лікарі цих спеціальностей є лікарями першого контакту. Однак лікарю першого контакту слід ураховувати, що симптоми першої сходинок пременопаузи (вегетосудинні порушення, порушення сну, головний біль) не завжди пов'язані з первинними змінами в репродуктивній системі. Нерідко такі скарги виникають при тиреотоксикозі, гіперпролактинемії, цукровому діабеті, феохромоцитомі, епілепсії, зловживанні алкоголем, курінні.

Разом з тим на сьогодні переглянуто ставлення до вегетосудинних розладів, негативний вплив яких на соматичне здоров'я жінки недооцінювався. Доведено, що під час приливів спостерігається різке зниження кровообігу в гіпокампі, погіршення пам'яті, зменшення кількості нейронів, що в кінцевому підсумку може призводити до розвитку хвороби Альцгеймера.

Також існує розширене уявлення про вплив естрогенів на жіночий організм. Унаслідок дефіциту естрогенів у менопаузі реєструють зворотні зміни когнітивної функції – порушення функцій

мозку, зниження декларативної пам'яті, порушення координації рухів; незворотні зміни – деменцію, хворобу Альцгеймера (відсутність відповіді на замісну гормональну терапію – ЗГТ). Крім того, відомо, що естрогени починаючи з ембріонального періоду розвитку мозку (включно з періодом новонародженості) впливають на нейрогенез, сприяють формуванню синапсів та гангліальних диференціацій.

Раніше вважалося, що кількість нейронів з віком може лише зменшуватися, а у людей у постінсультному стані вся терапія має бути спрямована на активацію клітин, які не загинули. Однак доведено здатність естрадіолу обмежувати наслідки запальних пошкоджень, а також сприяти відновленню і народженню нових нейронів. Тобто, естрогени є потужним нейрогенним фактором, який забезпечує відновлення нейронів у постінсультному стані. Ці відкриття перспективні для використання естрогенів у довготривалій реабілітації головного мозку (Dubal D.B. et al., 2006).

Експериментально доведено наявність естрогенних рецепторів у клітинах зовнішнього і внутрішнього вуха. Показано, що естрогени відіграють провідну роль у передачі сигналів мозку у слухових центрах та фактично виступають центральним регулятором слуху. Крім того, естрогени виконують дві важливі функції: модулюють посилення слухових нейронів; ініціюють клітинні процеси, активуючи гени, які беруть участь у процесі навчання і формування пам'яті про звуки. Також доведено позитивний ефект дії естрогенів на судини: негеномний – вазодилатація, геномний – послаблення атеросклеротичних процесів і пошкодження інтими судинної стінки, покращення проліферації гладком'язових клітин та росту ендотеліальних клітин.

Згідно із сучасними поглядами ведення клімактерію передбачає короткострокові і довгострокові цілі. До короткострокових належать зменшення або усунення приливів, пітливість, дратівливості та інших проявів клімактеричного синдрому; покращення стану шкіри, волосся і нігтів; зниження урогенітальних розладів. Довгострокові цілі – нормалізація артеріального тиску, профілактика ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту, уповільнення прогресування остеопорозу, збереження інтелекту і пам'яті. Безпосередньо ведення менопаузи складається з таких напрямів: терапія основного захворювання, ЗГТ, немедикаментозна терапія (спосіб життя, дієта, активність, спостереження). Поштовхом до вивчення впливу естрогенів на соматичне здоров'я в менопаузі були кардіологічні дослідження, які показали, що внаслідок підвищення якості діагностики та лікування кардіоваскулярної патології її рівень у чоловіків достовірно знижувався, тоді як у жінок загальнотерапевтичні зусилля були ефективними після досягнення ними 55-річного віку. Аналогічні результати отримано і щодо ризику смертності, показники якої зрівнюють між чоловіками й жінками віком близько 70 років. Очевидно, що у жінок перименопаузального періоду існують додаткові фактори, які впливають на серцево-судинну захворюваність.

На сьогодні у світі найбільшу увагу приділяють ЗГТ, що пояснюється, з одного боку, ефективністю, а з іншого – проблемами безпеки застосування

гормональних препаратів. Одним із перших досліджень, яке продемонструвало ступінь вираження захисного впливу естрогенів у жінок з високим ризиком серцево-судинних захворювань, було дослідження NHS, проведене в 1994 р.

Однак дослідження HERS, у якому вивчали безпеку та ефективність комбінованого застосування естрогенів і гестагенів з метою вторинної профілактики кардіоваскулярної патології у жінок старших вікових груп (середній вік – 67 років) з діагностованою ІХС, було призупинено в 1998 р. через 4,1 року через відсутність ефектів лікування, а також збільшення кількості випадків ІХС протягом першого року терапії.

Також було достроково припинено дослідження WHI у 2002 р. після 5,2 року спостережень у зв'язку з підвищенням ризику інвазивного раку грудної залози – РГЗ (відносний ризик 1,26) та отриманням даних, що свідчать про те, що загалом ризик, пов'язаний з лікуванням, перевищує користь від нього. Дослідження проводилося в 40 центрах США (середній вік пацієнток – 70 років) з 1993 р. і, крім збільшення ВР РГЗ, показало збільшення ВР ІХС без летальних наслідків (1,29), інсульту (1,41) і тромбозу вен (2,11).

Публікації результатів цих досліджень суттєво позначилися на ставленні до застосування ЗГТ, яке стало досить обмеженим протягом декількох років. Змінити погляд на використання ЗГТ вдалося після проведення низки рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень і метааналізу (Effect of hormone – replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women, 2006), а також більш уважного вивчення результатів дослідження HERS, ретроспективний аналіз якого показав, що відсутність очікуваного позитивного впливу естрогенів на серцево-судинну систему була пов'язана з підбором учасниць, середній вік яких становив 67 років, а 2/3 жінок ЗГТ була призначена вперше. При цьому у 36% учасниць початково була наявна артеріальна гіпертензія, у 12,7% – гіперхолестеринемія. Тобто, рандомізовані клінічні дослідження, у яких ЗГТ не продемонструвала кардіопротекторного ефекту, були проведені у жінок у постменопаузі через більш ніж 10 років від моменту настання менопаузи (середній вік 60 років і очікувана висока частота субклінічної ІХС на момент початку ЗГТ) (AAACE Menopause Guidelines. Endocrin. Pract. 2011; Suppl. 6).

На сьогодні завдяки патоморфологічним дослідженням знайдені відповіді щодо контраверсійних моментів, які стосуються застосування естрогенів. З'ясувалося, що холестеринова бляшка формується у віці 45-50 років з фіброзуванням у віці 55 років та розвитком центрального некрозу у віці 60 років. Естрогени сприяють підвищенню рівня матричних металопротеїназ 9 типу, що порушує стабільність бляшки та призводить до кардіо- і цереброваскулярних подій.

Згодом детальне вивчення питання про застосування ЗГТ дозволило дійти висновку, що при вже наявному клінічно вираженому атеросклеротичному ураженні судин у жінок вплив гормонів буде протилежним протекторному. У таких ситуаціях не слід очікувати позитивного впливу на маніфестуючий атеросклероз, більше того, зростає ризик порушення цілісності атеросклеротичної



Т.Ф. Татарчук

бляшки. Тому ЗГТ не рекомендується для застосування у літніх жінок віком понад 60 років з ІХС (Climacteric, 2011). Зниження захворюваності та смертності від ІХС слід очікувати при призначенні ЗГТ у віці до 60 років, але не пізніше 10 років після останньої менструації.

Ці висновки були зроблені після низки досліджень, найбільшим з-поміж яких був метааналіз, проведений 2006 року (Salpeter S.R. et al.), до якого увійшли 23 рандомізовані дослідження (n=39,049) і який показав такі результати:

- зниження ризику серцево-судинних захворювань на фоні ЗГТ у жінок віком ≤60 років;
- підвищений ризик серцево-судинних захворювань протягом першого року лікування у жінок похилого віку;
- зниження ризику випадків серцево-судинних захворювань після двох років лікування у жінок похилого віку (нейтральний ефект з часом).

Значний інтерес викликають дослідження, у яких вивчалася можливість застосування ЗГТ різними групами препаратів для лікування кардіоваскулярної патології. Так, за даними спостережливих досліджень, поєднання статинів та ЗГТ у жінок із серцево-судинними ризиками в пері- і постменопаузі забезпечує більш виражений ефект на концентрацію ліпопротеїнів високої щільності, однак статини мають більш виражену кардіопротекторну дію порівняно із ЗГТ. Поєднання ЗГТ і статинів підвищує ефективність профілактики серцево-судинних захворювань у жінок у постменопаузі (Heggy J., 2008). Дослідження WHI показало позитивний вплив естрогенів на зменшення захворюваності на цукровий діабет 2 типу.

На сьогодні сформовано сучасні вимоги до ЗГТ:

- ранній початок ЗГТ;
- натуральні компоненти ЗГТ;
- прийом мінімально ефективних доз, застосування розпочинають з низьких доз естрадіолу (0,5-1 мг);
- неперервний прийом естрогенів;
- застосування гестагенів не менше 14 днів;
- використання метаболічно нейтральних гестагенів.

Таким чином, представлені дані пояснюють важливість такого поняття, як «перехідний період», і необхідність виділення його в окремий етап клімактерію, який відкриває вікно терапевтичних можливостей для профілактики багатьох соматичних захворювань. При цьому слід ураховувати, що ефективність геропротекторних програм починається орієнтовно з 30-річного віку зі своєчасного та грамотного лікування передменструального синдрому, аномальних маткових кровотеч, дисгормональних гіперпроліферативних захворювань, обґрунтованості хірургічного лікування.

Підготував **Анатолій Якименко**

