

*Л. Н. Васильева, Н. Н. Рубахова, Е. В. Никитина, Д. О. Соколовская*

## **МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ: ЗА ИЛИ ПРОТИВ?**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*В статье рассмотрен современный подход к коррекции климактерических изменений у женщин с использованием менопаузальной гормонотерапии, основанный на рекомендациях международных сообществ по менопаузе. Авторами освещены современные сведения о рисках*

менопаузальной гормонотерапии для организма женщины, рассмотрены основные показания и противопоказания для ее назначения, а также режимы и принципы менопаузальной гормонотерапии, необходимые для применения данной стратегии ведения женщины в климактерическом периоде.

МГТ имеет большие возможности в коррекции климактерических расстройств и должна подбираться индивидуально с учетом семейного и персонального анамнеза. МГТ является частью общей стратегии, которая включает в себя рекомендации относительно образа жизни, питания, физических упражнений, отказа от курения и безопасных уровней потребления алкоголя.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, гипоэстрогения, гестагенный компонент, эстрогены, рак молочной железы, тромбоэмболические осложнения.

**L. N. Vasilyeva, N. N. Rubanova, E. V. Nikitina, D. O. Sokolovsky**

### **MENOPAUSAL HORMONE THERAPY: FOR OR AGAINST?**

*The article considers contemporary approach to climacteric disorders correction in women's by using the menopause hormone therapy, which is based on the recommendations of the international societies on the issues of menopause. The authors tried to highlight modern data about the risks of using the menopause hormone therapy for a woman's privacy, basic indications and contraindications, mode and principles, which are necessary in the case of use this strategy for managing woman in the climacteric period.*

*MHT has great opportunities in the correction of menopausal disorders and should be selected individually, taking into account family and personal history. MGTS is part of an overall strategy that includes recommendations on lifestyle, nutrition, exercise, Smoking cessation and safe levels of alcohol consumption.*

**Key words:** the menopause hormonal therapy, hypoestrogenism, gestagen component, estrogens, breast cancer, thromboembolic complications.

#### **Обозначения и сокращения**

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

IMS – международное сообщество по менопаузе

NAMS – Североамериканское общество по менопаузе

WHI – крупное рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование Women's Health Initiative

Одна из проблем современной гинекологии – климакс, который, являясь физиологическим периодом доминирования инволюционных процессов в репродуктивной системе, часто предопределяет неблагоприятный прогноз в отношении развития различных болезней по мере старения женщины. Тем более, что с течением времени, развитием медицины и улучшением бытовых условий продолжительность жизни людей увеличилась. Так средний возраст, на который приходится начало климактерического периода, у жительниц Европы приходится на 45–55 лет. Спонтанное преждевременное наступление менопаузы у женщин в возрасте до 40 лет встречается у 1 % женщин среди всей популяции земного шара, и до 30 лет у 0,1 % женщин соответственно [5, 8]. В то же время, по данным NAMS от 2015 года около 42 % женщин в возрасте 60–65 лет продолжают испытывать вазомотор-

ные, оказывающие крайне негативное воздействие на здоровье и качество жизни. По данным ВОЗ к 2025 году численность женщин в возрасте более 60 лет достигнет 1 млрд. В Республике Беларусь на конец 2016 года проживало более 2 млн женщин, находящихся в фазе вступления или же непосредственно в самом климактерическом периоде, что составляет 46,9 % от всей женской популяции страны в этот период [1]. Это подчеркивает актуальность проблемы своевременной коррекции климактерических нарушений.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям международного сообщества по менопаузе (IMS) от 2016 года, наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом коррекции климактерических изменений является МГТ. В то же время, применение МГТ имеет целый ряд противопоказаний и побочных эффектов, что, безусловно, является «камнем преткновения» для назначения данных препаратов в терапии менопаузальных расстройств.

Международные сообщества по проблеме менопаузы (IMS, NAMS, WHI) выдвинули следующие положения по назначению МГТ [5, 8]:

1. Индивидуализация МГТ: выгода МГТ должна превалировать над потенциальными рисками

Таблица 1. Перечень мероприятий, проводимых перед назначением МГТ

Обязательные мероприятия	
Уточнение личного и семейного анамнеза	1. Аллергологический анамнез. 2. Онкопатология репродуктивных органов и другой локализации. 3. Гистерэктомия, овариэктомия, экстирпация матки с придатками или без; причины вышеуказанных вмешательств. 4. Наличие тромбозов в анамнезе. 5. Остеопороз / переломы. 6. Порфирия. 7. Заболевания сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы. 8. Диабет. 9. Деменция. 10. Курение, употребление алкоголя
Общие исследования	1. Индекс массы тела. 2. Артериальное давление. 3. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, липидограмма, ТТГ крови, ФСГ, ТЗ, Т4, ЛГ, общий тестостерон. 4. Гинекологическое исследование. 5. PAP – тест или жидкостная цитология. 6. УЗИ органов малого таза. 7. ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки. 8. Обследование молочных желез (маммография, УЗИ молочных желез)
Дополнительные мероприятия (по клинической ситуации)	
Узкие исследования	1. УЗИ органов брюшной полости. 2. Денситометрия. 3. Колоноскопия. 4. Генетическое исследование на предмет генетических тромбофилий

Таблица 2. Противопоказания к использованию МГТ

Беременность, лактация	Детский и подростковый возраст до 18 лет
Влагалищное кровотечение неясного происхождения	Подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы
Подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли	Тяжелые заболевания и опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные)
Острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (такие как инфаркт миокарда, инсульт)	Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе
Выраженная гипертриглицеридемия	Повышенная чувствительность к компонентам препарата

для конкретной женщины. Рекомендовано обязательное выполнение клинико-лабораторного обследования пациентки перед назначением МГТ (таблица 1) [4, 5]. При назначении МГТ необходимо учитывать противопоказания (таблица 2) [4].

2. Концепция «терапевтического окна»: раннее начало (менопаузальный переход и ранняя постменопауза) и достаточная продолжительность МГТ (оптимальным считается применение МГТ до 60 лет или до 10 лет от момента наступления менопаузы). В тоже время в случае полного информирования и тщательного мониторинга состояния здоровья у женщин после 60 лет, МГТ может быть продолжена с использованием самой низкой эффективной дозы. Вагинальные формы эстрогенов при необходимости могут быть использованы в любом возрасте [7, 8].

3. Использование МГТ одобрено, в первую очередь, для профилактики остеопороза (признавая, что эффективность теряется с прекращением терапии), купирования вазомоторных и урогенитальных симптомов климактерического синдрома, а также проявлений преждевременной гипозэстрогении различного генеза [8].

4. Для постоянной МГТ применяют только натуральные эстрогены в низких дозах (минимальная эффективная дозировка эстрогенного компонента в пересчет на эстрадиол в составе МГТ является доза в 0,5 мг) [4, 5].

5. Монотерапия эстрогенами при интактной матке недопустима, так как значительно повышает риск гиперпластических процессов (по данным IMS от 2016 года **нерациональное использование эстрогенов «без прикрытия»** прогестаге-

нами в течение 1 года приводит к гиперплазии в 20 % случаев) [5, 8].

В медицинской среде существует целый ряд опасений, зачастую останавливающих врача в назначении гормональной терапии для коррекции климактерических расстройств.

Одним из таких опасений, является предполагаемая взаимосвязь между МГТ и рака молочной железы, которая на сегодняшний день остается спорной. Большинство долгосрочных исследований отражают, что длительное использование (более 5 лет) одной оральной комбинации эстрогена с прогестагеном могут обладать *возможным* промоторным действием. В то же время, при нивелировании факторов риска, значимость влияния МГТ на развитие рака молочной железы уже не достигается. Возможный повышенный риск эстроген чувствительного рака молочной железы у женщин, принимающих МГТ, незначителен и оценивается менее чем 0,1 % за год, или менее 1 случая на 1000 женщин, принимающих МГТ в течение 1 года [5]. Помимо этого, было установлено, что данный риск может быть снижен путем использования микронизированного прогестерона или дидрогестерона вместо синтетических прогестагенов [8].

Другим опасением является риск развития рака эндометрия. Однако по данным исследователей отмечается, что более высокий риск развития рака эндометрия при применении МГТ, ассоциирован только с высокими дозами эстрогенов и сохраняется в течение нескольких лет после прекращения применения данной терапии [5].

Касаемо других взаимосвязей МГТ с онкологической заболеваемостью, на сегодняшний день, имеются следующие сведения. Так риск развития эпителиального рака яичников, в условиях применения МГТ, остается сомнительным и на сегодняшний день оценивается как низкий (менее 1 случая на 1000) или крайне низкий (менее 0,01 случая на 1000) [5]. Долгосрочные когортные и рандомизированные контролируемые исследования показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ [8]. А риск колорек-

тально рака во время приема МГТ, согласно большинству наблюдательных исследований, снижается с сохранением данного позитивного эффекта в течение 4 лет после прекращения терапии [5].

Определенную настороженность также вызывает влияние МГТ и на сердечно-сосудистую систему и систему гемостаза. По некоторым данным, возраст женщины и продолжительность постменопаузы имеют основное значение для определения баланса пользы и риска МГТ в отношении сердечно-сосудистой системы. При этом монотерапия эстрогенами, применяемая по показаниям у женщин младше 60 лет с недавно наступившей менопаузой и отсутствием данных за сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе снижает смертность от ишемической болезни сердца и общую смертность [5]. Крайне важным остается влияние гестагенного компонента, входящего в состав МГТ. Предпочтение, в данном случае, отдается гестагенам, которые не влияют или влияют минимально на позитивные эффекты эстрогенов на сердечно-сосудистую систему (микронизированный прогестерон, дидрогестерон) [4, 8].

В свою очередь, риск тромбозомболических осложнений при применении МГТ может быть связан только с использованием пероральных препаратов (прохождение эстрадиола через печеночный барьер с последующей активацией протромботических факторов), при этом более низкие дозы связаны с меньшим риском. Однако абсолютный риск у женщин моложе 60 лет низок (рисунок 1) [5].

У женщин, входящих в группу риска (имеющих указание на венозную тромбозомболическую болезнь в личном анамнезе), имеющих ожирение и страдающих в это же время от климактерических расстройств следует отдать предпочтение вагинальным формам МГТ, которые по данным NAMS не увеличивают риск тромбозомболических осложнений [8].

Применение МГТ влечет за собой целый ряд позитивных эффектов на организм женщины: позитивное влияние на когнитивную функцию у женщин с хирургической менопаузой; мощный антидепрессивный эффект, облегчение симптомов

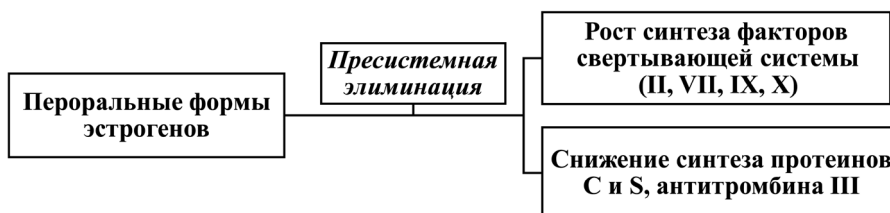


Рисунок 1. Протромботические эффекты пероральных эстрогенов

Таблица 3. Возможные режимы применения МГТ

Монотерапия эстрогенами	Пациенткам с удаленной маткой, прерывистыми курсами или в непрерывном режиме
Монотерапия прогестагенами	В фазе менопаузального перехода и в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов эндометрия
Комбинированная терапия (эстрогены + прогестагены)	В фазе менопаузального перехода и в перименопаузе – в прерывистом циклическом режиме или в непрерывном циклическом режиме
Монофазная комбинированная терапия	В непрерывном режиме в постменопаузе

аффективной симптоматики; улучшение прогноза при хронической бессоннице; значительное повышение качества сексуальной жизни [6, 8].

Согласно последним данным, наиболее «безопасным» способом возмещения эстрогенного дефицита является его вагинальное применение. Такая форма введения препарата, согласно данным NAMS от 2017 года, *не обязательно* требует добавления гестагенного компонента в схему терапии [8].

Таким образом, МГТ имеет большие возможности в коррекции климактерических расстройств и должна подбираться индивидуально с учетом семейного и персонального анамнеза. МГТ является частью общей стратегии, которая включает в себя рекомендации относительно образа жизни, питания, физических упражнений, отказа от курения и безопасных уровней потребления алкоголя [5].

### Литература

1. Васильева, Л. Н. Современные подходы к диагностике и лечению климактерических нарушений / Л. Н. Васильева, Н. Н. Рубахова, Е. В. Никитина, О. С. Лобачевская, Д. О. Соколовская // Медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 142–146.

2. Максименя, Г. Г. Классификация и клинико-фармакологическая характеристика препаратов для заместительной гормональной терапии / Г. Г. Максименя //

Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 101–104.

3. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клин. рекомендации (протоколы) / Министерство здравоохранения РФ; сост. В. П. Сметник, Г. Т. Сухих, Е. Н. Андреева [и др.]. – М., 2014. – С. 25–27.

4. Мохорт, Т. В. Возможности коррекции менопаузального метаболического синдрома / Т. В. Мохорт // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2011. – № 3. – С. 128–140.

5. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Ranay & A. Fenton the IMS Writing Group. – М.: Taylor & Francis Group, 2016. – С. 110–150.

6. Pines, A. Circadian rhythm and menopause / A. Pines // Climacteric. – 2016. – № 19 (6). – С. 551–552.

7. Sioban, D. Harlow, Margery Gass, Janet E. Hall, Roger Lobo, Pauline Maki, Robert W. Rebar, Sherry Sherman, Patrick M. Sluss, Tobie J. de Villiers. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging [Электронный ресурс] / The North American Menopause Society. – Электрон. журн. – The journal of the North American Menopause Society, 2012. – Режим доступа: <https://www.menopause.org/docs/default-document-library/straw10.pdf?sfvrsn=2>. – Дата обращения: 12.09.2017.

8. The 2017 hormone therapy position statement of the NAMS of Truistes and other experts in women's health. – М.: NAMS, 2017. – С. 728–753.

Поступила 14.05.2019 г.