

ПРИНЦИПЫ МЕНЕДЖМЕНТА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ У ЖЕНЩИН С ИСХОДНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ



С.А. ШУРПЯК

к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого
ORCID: 0000-0002-5445-6375

Контакты:

Шурпяк Сергей Александрович
ФПДО Львовского НМУ им. Данила Галицкого, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
79010, Львов, Пекарская, 69
тел.: +38 (097) 051 42 21
e-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Преждевременная менопауза (ПМ) определяется как прекращение функции яичников до 40 лет [1, 2]. Это состояние характеризуется аменореей, повышенными уровнями гонадотропных гормонов и недостаточностью эстрогенов. В зависимости от этиологических причин ПМ делится на спонтанную и индуцированную. Индуцированная ПМ может быть результатом медицинских вмешательств, таких как химиотерапия или хирургические манипуляции, например, двусторонняя оофорэктомия [3].

ПМ возникает примерно у 1% женщин в возрасте до 40 лет. Это состояние наблюдается в 10–28% первичной и 4–18% вторичной аменореи [4, 5]. Однако ПМ не является редким заболеванием [6]. На данный момент единственная этиологическая причина ПМ не найдена [6–8], однако существует ряд причин, которые, как считается, могут приводить к данной патологии.

Генетические расстройства. Примерами генетических нарушений являются хромосомные аномалии (ХА). Дисгенезия яичников – основная причина ПМ, она наблюдается в 30% случаев [7]. Среди аномалий половых хромосом наиболее распространена 45X0 (синдром Тернера). По данным статистики, ХА наблюдается в 10–20% случаев [7].

Аутоиммунные заболевания. Аутоиммунные заболевания наблюдаются в 30–60% случаев [7, 8]. Аутоиммунными причинами преждевременной менопаузы могут быть болезни щитовидной железы, гиперпаратиреодизм и болезнь Аддисона. Биопсия яичников при этой патологии показывает инфильтрацию ооцитов плазменными клетками и лимфоцитами [7]. По данным многочисленных исследований, женщины с аутоиммунной этиологией ПМ имеют повышенный риск недостаточности надпочечников, гипотиреоза, сахарного диабета, миастении, ревматоидного артрита и системной красной волчанки [9, 10].

Инфекции. Эпидемический паротит часто ассоциирован с ПМ. Наиболее сильные эффекты наблюдаются в фетальный и пубертатный периоды, когда даже субклиническая инфекция может реализоваться недостаточностью яичников [11].

Туберкулез малого таза также может вызвать недостаточность яичников и наблюдается в 3% случаев [12]. Однако важно отметить, что при туберкулезе малого таза пациентки в первую очередь страдают от внутриматочных синехий с деструкцией эндометрия, и намного реже эта патология реализуется недостаточностью яичников.

Курение. Развитию ПМ может способствовать курение. Существует дозозависимый эффект между интенсивностью курения и возрастом менопаузы [7, 13], который, по-видимому, объясняется наличием полициклического углеводорода в сигаретном дыме [14].

Ятрогенная. Радиация и химиотерапия также могут вызывать ПМ, однако этот эффект может быть обратным [7]. Высокие дозы радиации (4500–5000 рад) часто ассоциируются с прекращением функции яичников, в то время как при дозе менее 500 рад в 50% случаев возможно наступление беременности в течение года или двух [6, 7]. Нет никаких доказательств, что низкие дозы радиации, ультрафиолет или микроволновое излучение, используемые в домашних условиях, могут вызвать преждевременное угасание функции яичников [15]. Химиотерапевтические агенты влияют на возникновение ПМ посредством алкализующих веществ. В свою очередь, поражение яичников во время противораковой терапии зависит от возраста пациентки на момент лечения и его вида. Женщины до 40 лет имеют меньший риск прекращения функции яичников, чем пациентки старшего возраста [16].

Хирургия. Одним из важнейших вопросов ПМ являются хирургические вмешательства, поскольку после проведения гистерэктомии без придатков недостаточность яичников наблюдается в 15–50% случаев [7]. Это происходит вследствие нарушения в системе кровообращения яичников и потери важных эндокринных функций, связанных с маткой [6]. Также на сегодняшний день все более актуальным вопросом становится проведение билатеральной оофорэктомии для предотвращения рака наряду с общеклиническими показаниями, таким как рак яичников, матки,

фаллопиевых труб, тяжелый эндометриоз, тубо-овариальные абсцессы, тяжелый предменструальный синдром.

Необходимо понимать, что хотя билатеральная оофорэктомия и преждевременное угасание функции яичников похожи в своих отдаленных последствиях, эти состояния существенно отличаются по динамике снижения концентрации гормонов. Если при преждевременном угасании функции яичников проходит постепенное снижение концентраций, то после хирургической менопаузы наблюдается их резкое снижение, что в свою очередь очень часто реализуется тяжелыми менопаузальными симптомами. Кроме того, следует помнить, что даже при преждевременном угасании функции яичников, так же, как и при природной менопаузе, в яичниках продолжается продукция тестостерона и андростендиола, а андрогены, в свою очередь, преобразуются в эстрогены в периферических тканях [17]. При проведении билатеральной оофорэктомии эти процессы отсутствуют. Кроме того, существуют данные, что хотя гистерэктомия далеко не всегда подразумевает удаление яичников, данная операция ассоциирована с более ранней менопаузой. Средний возраст менопаузы для женщин, перенесших гистерэктомию, составил $45,4 \pm 4,0$ лет, что значительно ниже среднего возраста $49,5 \pm 4,04$ лет у женщин без гистерэктомии в анамнезе ($p = 0,001$) [18].

Исторически сложилось так, что молодые женщины, подвергшиеся двусторонней оофорэктомии, и женщины с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) лечились аналогично пациенткам, переживающим менопаузальный переход в возрасте 50 лет. Однако ПМ не эквивалентна естественной менопаузе, имеющей место в среднем возрасте 51 год. Уровни стероидных гормонов – эстрадиола (E2), тестостерона и прогестерона различны при естественной и хирургической менопаузе. При двусторонней оофорэктомии уровни гормонов ниже, а снижение резкое, а не постепенное. Данные в таблице показывают, что в постменопаузальном яичнике сохраняется определенная функциональность для секреции E2 [17]. Фактическое эндокринное действие на яичники в постменопаузе может быть связано с его продукцией андрогенов с последующей экстрагонадаальной трансформацией.

Таблица. Уровни стероидных гормонов при естественной и хирургической менопаузе, пг/мл [17]

	Репродуктивный возраст	Естественная менопауза	Хирургическая менопауза
Эстрадиол	150	10–15	10
Тестостерон	400	290	110
Прогестерон	12000–20000	< 100	< 100

Частота и интенсивность симптомов менопаузы также различаются среди женщин с преждевременным угасанием функции яичников и хирургической менопаузой. Несколько исследований показывают высокую интенсивность симптомов у женщин, претерпевших хирургическую менопаузу, что потребовало лечения с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [19, 20]. У женщин, подвергшихся оофорэктомии, среднее снижение уровня тестостерона в сыворотке крови составляет 50%, а среднее снижение концентрации E2 – 80% [21].

В свою очередь резкое снижение уровня E2 связано с более частыми и серьезными симптомами. К ним относятся приливы, которые встречаются в 75% случаев [7, 22] и имеют тенденцию быть более серьезными, чем при естественной менопаузе [23], сексуальная дисфункция [24], депрессия [25, 26], мигрени [27], атрофические изменения влагалища, уменьшающие вагинальную секрецию, диспареуния. Примерно в 10–20% случаев наблюдаются снижение либидо [7, 24] и кардиоваскулярные симптомы [28]. По данным исследований, сильные приливы наблюдались примерно у 90% женщин, подвергшихся гистерэктомии, по сравнению с 50% женщин с естественной менопаузой [24]. Кроме перечисленных выше симптомов, ПМ вне зависимости от причин связана с ранним началом остеопороза и ишемической болезнью сердца (ИБС) [27, 29, 30]. Недавние результаты показывают, что у женщин с двусторонней оофорэктомией в анамнезе чаще наблюдается субклинический атеросклероз по сравнению с женщинами сравнимого возраста с естественной менопаузой [31]. В одном из исследований сообщалось, что пациентки после двусторонней оофорэктомии по сравнению с женщинами с естественной менопаузой имели повышенный риск суицидальной депрессии (относительный риск (ОР) 2,4) [25]. Тем не менее, женщины с более ранней менопаузой имеют сниженный риск развития рака молочной железы (РМЖ) [32].

В исследовании The Women's Health Initiative (WHI) сравнили базовые характеристики участниц исследования WHI E, в котором испытуемые получали только эстроген, и исследования WHI EP, в котором пациентки получали эстроген и прогестин, чтобы определить различия в двух когортах пациенток [33]. Стратификация рандомизации была вызвана наличием или отсутствием гистерэктомии в анамнезе. Вторая когорта отличалась по многим исходным характеристикам. Однако, поскольку большинство исследований не оценивают статус гистерэктомии, трудно определить, отражают ли различия в исследовании WHI разницу в отношении общей популяции. Тем не менее, представленная информация помогает нам лучше понять различия между этими двумя группами, которые могут влиять на решения о лечении.

Женщины, перенесшие гистерэктомию с оофорэктомией или без нее, подвергались более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (инсульт, инфаркт миокарда, обходной трансплантат коронарной артерии / чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика); имели более высокое систолическое и диастолическое артериальное давление, при этом большее число пациенток лечилось от гипертонии; были более склонны к ожирению и менее активны. Примерно 75% женщин с интактной маткой и 50% женщин с гистерэктомией никогда не принимали МГТ, что свидетельствует о более высокой потребности в терапии у женщин с гистерэктомией. Общая продолжительность использования МГТ была выше у женщин без матки, у которых частота ССЗ в течение 10 лет составляла 27,3% (1444 из 10 739) по сравнению с 11,6% (514 из 16 608) у женщин с маткой [33].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПМ

Рассматривая последствия ПМ, их можно разделить на краткосрочные и долгосрочные. Краткосрочные последствия включают вазомоторные симптомы, такие как приливы, ночная потливость, тахикардия и головные боли, увеличение веса, сухость влагалища и диспареуния, неотложность мочеиспускания, недержание мочи, психологические проблемы, в том числе раздражительность, забывчивость, бессонница и плохая концентрация [6, 7, 34, 35]. Долгосрочные последствия ПМ включают бесплодие, остеопороз и повышенный риск преждевременной смерти, ССЗ и инсульта [6, 7, 34, 35]. Женщины с ПМ подвергаются повышенному риску низкой плотности костной ткани, раннего начала остеопороза и переломов [36]. ПМ также связана с повышенным риском ИБС и стенокардии, при этом риск возрастает с более ранним возрастом менопаузы [6, 37], что также связано с увеличением смертности от ССЗ и общей смертности [38–40]. Важнейшим подходом в лечении ПМ является обнаружение ее причины и применение терапии на ее основании. Однако наиболее эффективным методом лечения для женщин с ПМ является МГТ [41–43]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что восстановление нормальных уровней эстрогена приводит к снижению риска развития ССЗ, остеопороза и, возможно, деменции [44–48]. Так, недавний Кокрановский обзор рандомизированных клинических исследований показал снижение риска ИБС (ОР 0,52, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,96) среди пользовательниц МГТ, если терапия начиналась менее чем через 10 лет после начала менопаузы [71].

Последние данные, полученные Manson и соавт. [72], позволили значительно расширить понимание долгосрочных рисков и преимуществ гормональной терапии. Полученные результаты подтверждают **отсутствие увеличения долгосрочной смертности от всех причин или специфических причин у женщин, получавших гормональную терапию сроком до 5,6 лет (комбинированная эстроген-прогестинная терапия) или до 7,2 года (монотерапия эстрогенами).**

Для женщин с вазомоторными симптомами, ПМ или хирургической менопаузой гормональная терапия представляется как безопасной, так и наиболее эффективной. Данные Manson и соавт. полностью поддерживают опубликованное в 2017 г. заявление Североамериканского общества менопаузы (North American Menopause Society, NAMS) о положении гормональной терапии [73] и являются долгожданным дополнением к современным знаниям в отношении применения МГТ.

МЕНЕДЖМЕНТ ПМ

Доказано, что МГТ является наиболее эффективным методом лечения нарушений, связанных с менопаузой, и показана пациенткам с преждевременной и хирургической менопаузой [74]. Однако не менее важным является вопрос о ее компонентах. На сегодняшний день схемы МГТ обычно включают эстрогены, а для женщин с интактной маткой – также и прогестагены для защиты эндометрия от гиперплазии, спровоцированной эстрогенами. Однако биохимия,

метаболизм и воздействия различных синтетических прогестинов сильно отличаются от натурального прогестерона и друг от друга [75].

Микронизированный прогестерон представляет собой гормон, структура которого полностью идентична структуре эндогенного яичникового гормона, в связи с чем термин «биоидентичный» передает эту его особенность наиболее подходящим образом. Синтетические прогестагены (или прогестины) имеют отличную от прогестерона химическую структуру, и хотя и имитируют некоторые его эффекты, могут оказывать различное действие на рецепторы прогестерона [76]. Синтетические прогестины могут быть структурно схожими с прогестероном (например, медроксипрогестерона ацетат (МПА), дидрогестерон) или с тестостероном (например, левоноргестрел, дроспиренон) при различной эффективности и фармакокинетики. Физиологические эффекты конкретного прогестина зависят не только от этих свойств, но и от связывания с рецепторами. В дополнение к связыванию с рецепторами прогестерона эти соединения могут также иметь сродство к андрогенным, глюкокортикоидным и минералокортикоидным рецепторам [77]. Хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что МГТ увеличивает риск РМЖ [78], этот риск может различаться в зависимости от типа используемого прогестина. Так, МГТ с применением препарата, содержащего конъюгированные конские эстрогены (СЕЕ) и МПА, ассоциировалась с повышенным риском РМЖ по сравнению с одними только СЕЕ [79].

Согласно результатам исследования E3N [80], **микронизированный прогестерон в сочетании с эстрогеном в составе МГТ не был связан с увеличением частоты РМЖ в сравнении с синтетическими прогестинами** (рис.). Новые данные свидетельствуют о том, что рецепторы прогестерона действуют как модулятор связывания и транскрипции рецепторов эстрогена (ER α), блокируя эстроген-опосредованную пролиферацию клеток. Отмечено, что наличие рецепторов прогестерона, положительных к ER α , при РМЖ связано с положительными клиническими исходами [81]. **Прогестерон и синтетические прогестины также демонстрируют разнообразные эффекты в отношении липидного профиля, факторов коагуляции, уровней глюкозы, инсулина и, следовательно, могут оказывать дифференцированное влияние в отношении риска ССЗ, хотя данных для выводов на данный момент недостаточно** [82].

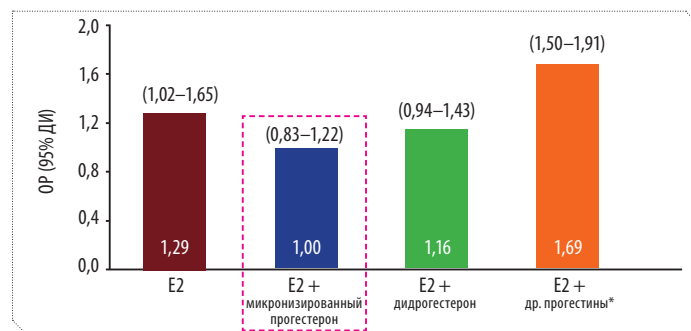


Рисунок. ОР инвазивного РМЖ в зависимости от типа прогестагена по сравнению с группой пациенток, никогда не получавших МГТ [80]

* Номегестрола ацетат, промегестрон, хлормадина ацетат, ципротерона ацетат, медрогестерон.

Еще одним важнейшим вопросом МГТ остается риск развития инсульта. Как показали исследования, риск развития инсульта при гормональной терапии был самым высоким в младшей возрастной группе (51–55 лет) и уменьшался с возрастом. Для перорального и трансдермального эстрогена риск ишемического инсульта снижался с 1,63 (95% ДИ 1,32–2,01) и 1,06 (95% ДИ 0,70–1,60) в возрастной группе 51–55 лет до 1,07 (95% ДИ 0,94–1,22) и 0,40 (95% ДИ 0,22–0,75) среди женщин 65–70 лет соответственно. Также в отношении инсульта были выявлены протективные эффекты трансдермального эстрогена – ОР 0,82 (95% ДИ 0,69–0,98). Хотя исследование случай-контроль, основанное на базе данных общей практики Соединенного Королевства, не выявило протективного эффекта трансдермальных эстрогенов, однако констатировало нейтральный эффект 0,95 (95% ДИ 0,75–1,20) по сравнению с теми, кто не применял терапию [83], а по сравнению с пероральной МГТ для трансдермальной терапии был обнаружен защитный эффект 0,74 (95% ДИ 0,58–0,95).

Кроме очевидного снижения рисков, связанных с развитием инсультов, ряд исследований показал преимущества трансдермальной терапии эстрогенами при сексуальной дисфункции. Так, мета-анализ Nastroi и соавт. [84] показал, что монотерапия эстрогенами или в сочетании с прогестагенами связана с небольшим или умеренным улучшением сексуальной функции по сравнению с плацебо (особенно при наличии боли) при использовании у женщин с симптомами менопаузы или в ранней постменопаузе (5 лет после менопаузы), что также актуально для пациенток с ранней и хирургической менопаузой [36]. Однако анализ не стратифицировал используемые эстрогены по способу введения или составу. Высказано предположение, что **трансдермальный эстрадиол (t-E2) может быть более эффективным для лечения сексуальной дисфункции у женщин в менопаузе, чем пероральные эстрогены, из-за особенностей фармакокинетики, что приводит к соотношению E2 к эстрону, приближенному к наблюдавшемуся до менопаузы** [85], поскольку было показано, что концентрация в плазме свободного E2 при использовании t-E2 в 2 раза выше, чем при использовании пероральных препаратов [86].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) предполагало оценку снижения прогрессирования атеросклероза при терапии эстрогенами в течение 36 месяцев после последнего менструального периода [87]. Участницы исследования заполняли опросник Female Sexual Function Inventory (FSFI) – инструмент, оценивающий ключевые аспекты сексуальной функции по 6 областям, включая желание, возбуждение, наличие смазки, оргазм, удовлетворенность и боль [88, 89]. Вкратце, каждый домен имел диапазон оценки, который при умножении на домен-специфический фактор дает оценку отдельного домена. Общая оценка шкалы FSFI равна сумме баллов по 6 доменам, причем более высокие баллы отражают лучшую сексуальную функцию (диапазон общей оценки FSFI 0–36). Общий балл FSFI [89–91] менее 26,55 определялся как низкая сексуальная функция (LSF). В KEEPS трансдермальный 17β-эстрадиол (t-E2) непосредственно сопоставлялся с

пероральным конъюгированным конским эстрогеном (o-CEE), чтобы определить, оказывают ли они эквивалентное влияние на симптомы, связанные с менопаузой [92]. Дополнительное исследование KEEPS-sex изучало изменение сексуальной функции с течением времени у женщин с недавно наступившей менопаузой, которые были рандомизированы для приема o-CEE или t-E2 в течение 4 лет.

Одним из важнейших моментов вспомогательного исследования KEEPS является возможность сравнить эффекты лечения t-E2 и o-CEE в нескольких областях женской сексуальной функции, а также в отношении низкой сексуальной функции, что особенно актуально для пациенток с ранней и хирургической менопаузой. Симптомы, непосредственно связанные с тканевыми эффектами эстрогенов, такие как наличие смазки и боль при проникновении, продемонстрировали прогрессирующее обострение со временем в группе без лечения и были смягчены при использовании t-E2 во всех временных точках. Более субъективные области оценки, такие как желание, возбуждение, оргазм и сексуальное удовлетворение демонстрировали относительно устойчивое состояние с течением времени в группе без лечения и были улучшены только через 18 месяцев лечения t-E2. Таким образом, влияние t-E2 на психологические аспекты сексуального ответа не зависит от его влияния на физиологические аспекты. Аналогичным образом, через 36 месяцев наблюдалось общее улучшение сексуальной функции в группе, получавшей o-CEE, что, вероятно, обусловлено значительным улучшением физических аспектов сексуальной функции (смазка и боль), хотя и не связано с либидо. Степень улучшения, наблюдавшаяся при использовании t-E2, может быть клинически значимой. По времени t-E2, по-видимому, оказывает положительный эффект раньше, чем o-CEE (среднее значение составляет 2,1 балла за 18 месяцев, что соответствует 11,6% разницы в улучшении оценки FSFI), и этот эффект длится дольше (в среднем на 1,8 балла лучше за 48 месяцев, разница в 10,3%). Эта эффективность может быть вызвана последовательно повышенными уровнями E2, выявленными у участниц KEEPS, получавших t-E2, против плацебо и o-CEE [93]. Тем не менее, через 36 месяцев существенной разницы в улучшении между двумя группами не было.

Исследователи отмечали, что терапия эстрогенами оказывает положительный эффект в отношении симптоматики, связанной с менопаузой, включая приливы, ночную потливость, учащенное сердцебиение, бессонницу, раздражительность и атрофию влагалища [94–95], а поскольку наличие приливов ранее ассоциировалось с сексуальной дисфункцией [96–99], мы стремились выяснить, улучшает ли сексуальную функцию облегчение этих симптомов со временем. Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде применение t-E2 обеспечивало умеренные преимущества в отношении сексуальной функции, тогда как эффективность o-CEE, по-видимому, была меньше, чем у t-E2, особенно в подгруппе женщин с низкой сексуальной функцией.

В заявлении NAMS относительно гормональной терапии за 2017 г. указывается, что у молодых женщин с преждевременным истощением яичников наблюдается повышенный

риск развития остеопороза, ИБС, сердечно-сосудистой патологии и депрессии [49]. Рядом исследований было показано, что экзогенные эстрогены оказывают благотворное влияние на сердечно-сосудистый статус и плотность костной ткани, увеличивают уровни кардиопротективных липопротеинов высокой плотности и снижают общий уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности [50]. Более того, чем выше продолжительность дефицита эстрогена, тем более серьезными являются последствия; поэтому раннее начало лечения обеспечивает более долгосрочные выгоды для здоровья женщин. МГТ следует использовать у молодых женщин с преждевременным истощением яичников, если нет противопоказаний, до возраста менопаузы, а затем пересмотреть тактику ведения. На данный момент доступны различные препараты для проведения МГТ, которые можно вводить пероральным, трансдермальным или вагинальным путем [51]. Однако недавнее исследование показало наилучшие результаты в отношении ССЗ у женщин с преждевременным истощением яичников, которые получали t-E2 и вагинальный микронизированный прогестерон по сравнению с пероральным этинилэстрадиолом и норэтистероном [101].

Для женщин с маткой прогестаген следует добавлять в качестве дополнения, чтобы избежать нежелательных эффектов эстрогена на эндометрий. Режим может быть последовательным или непрерывным. При этом последовательный прием имеет дополнительное преимущество при моделировании менструального цикла и связан с более частым спонтанным возобновлением активности яичников, в то время как непрерывный режим может привести к прорывному кровотечению. Помимо МГТ, следует обсудить с пациенткой общие меры по предотвращению потери костной массы, такие как физическая активность, богатая кальцием диета, добавка витамина D, отказ от курения и алкоголя.

Женщины с ранней естественной менопаузой и первичной овариальной недостаточностью испытывают более длительный период дефицита E2 по сравнению с женщинами, испытывающими нормальную менопаузу, с потенциальными эффектами во всех тканях. Для женщин, у которых яичники сохраняются во время гистерэктомии, риск нарушения функции яичников повышен вдвое [52], а у 20% или более из них могут развиваться признаки уменьшения овариального резерва в течение 1 года с уменьшенным содержанием антимюллерового гормона [53–55].

Женщины с первичной овариальной недостаточностью имеют более высокий риск смерти от ИБС, а также от всех причин по сравнению с теми, у кого наступила естественная менопауза [56], что может отражать процессы преждевременного старения организма. У них также существует более высокий риск развития рака пищеварительного тракта, но снижен риск смертности от РМЖ, рака матки и эндометрия [57–59].

Эффективный менеджмент должен включать соответствующие дозы МГТ вместе с кальцием, витамином D, физическими упражнениями и скринингом для выявления медицинских проблем [60–62].

Хирургическое удаление яичников приводит к гораздо более резкой потере концентраций гормонов, чем естест-

венная менопауза, и включает потерю эстрогена, прогестерона и тестостерона [63]. Вазомоторные симптомы, а также различные симптомы и заболевания, связанные с дефицитом эстрогена, являются более частыми и более серьезными после оофорэктомии и могут оказывать значительное влияние на качество жизни [64, 65], а потенциальные неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему, костную ткань, настроение, сексуальное здоровье и когнитивную функцию, наблюдавшиеся в исследованиях, могут быть купированы с помощью МГТ [66]. Если нет противопоказаний, МГТ показана женщинам, которые перенесли двустороннюю оофорэктомию для снижения риска развития вульвовагинальной атрофии и диспареунии [67], остеопороза [68]; кроме того, есть данные наблюдений, предполагающие пользу в профилактике атеросклероза, ССЗ [69], снижении когнитивных способностей и деменции [70].

В заключение хотелось бы привести ключевые рекомендации 2017 г. Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of clinical endocrinologists, AACE) и Американского эндокринологического колледжа (American college of endocrinology, ACE) [57, 100].

Для женщин с ранней менопаузой и первичной овариальной недостаточностью существуют риски для здоровья, которые могут включать постоянные вазомоторные симптомы, потерю костной массы, изменения настроения и повышенный риск ССЗ, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, офтальмологических расстройств и общей смертности. Результаты исследований WHI у пожилых женщин не распространяются на женщин с ранней менопаузой, а последние данные свидетельствуют о том, что такие пациентки должны использовать МГТ как минимум до среднего возраста менопаузы.

Трансдермальные эстрогенные препараты имеют меньшую вероятность развития тромботического риска и, возможно, риска развития инсульта и ИБС по сравнению с пероральными эстрогенами.

В случае необходимости применения прогестагенного компонента микронизированный прогестерон является более безопасной альтернативой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Laughlin, D., Thorney Croft, I.H. "Amenorrhea." In: DeCherney, A.H., Nathan, L., editors. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. 9th edition. New York. McGraw Hill Companies (2003): 991–1000.
- Jewelwicz, R., Schwartz, M. "Premature ovarian failure." Bull NY Acad Med 62 (1986): 219–36.
- Ikeme, A.C.C., Okeke, T.C., Akogu, S.P.O., Chinwuba, N. "Knowledge and perception of menopause and climacteric symptoms among a population of women in Enugu, South East, Nigeria." Ann Med Health Sci Res 1 (2011): 31–6.
- Russell, P., Bannatyne, P., Shearman, R.P., et al. "Premature hypergonadotropic ovarian failure. Clinico-pathological study of 19 cases." Int J Gynecol Pathol 1 (1982): 185–201.
- Mashchak, C.A., Kletzky, O.A., Davajan, V., Mishell, D.R. Jr. "Clinical and Laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea." Obstet Gynecol 57 (1981): 715–21.
- Baber, R., Abdalla, H., Studd, F. "The premature menopause." In: Studd, J., editor. Progress in Obstetrics and Gynecology. Vol. 9. Edinburgh. Churchill Livingstone (1991): 209–26.
- Padubidri, V.G., Daftary, S.N., editors. "Menopause, premature menopause and post-menopausal bleeding." In: Shaw's Textbook of Gynecology. 13th edition. New Delhi Elsevier (2004): 56–67.

8. Ke, R.W. "Management of menopause." In: Ling, F.W., Diff, P., editors. *Obstetrics and Gynecology Principles of Practice*. 1st edition. New York. McGraw-Hill Companies (2001): 1021–40.
9. Panay, N., Kalu, E. "Management of premature ovarian failure." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23 (2009): 129–40.
10. Hoek, A., Schoemaker, J., Drexhage, H.A. "Premature ovarian failure and autoimmune autoimmunity." *Endocr Rev* 18 (1997): 107–34.
11. Morrison, J.C., Gimes, J.R., Wisner, L.W., Fish, S.A. "Mumps oophoritis: A cause of premature menopause." *Fertil Steril* 26 (1975): 655–9.
12. Nogales-Ortiz, F., Tarncon, I., Nogales, F.F. "The pathology of female genital tuberculosis." *Obstet Gynecol* 53 (1979): 422–8.
13. Jick, A., Porter, J., Morrison, A.S. "The relationship between smoking and age of natural menopause." *Lancet* II (1977): 1354.
14. Gulips, B.J., Mattison, D.R. "Degeneration of mouse oocytes in response to polycyclic aromatic hydrocarbons." *Anat Rec* 193 (1979): 863–4.
15. Verp, M.S. "Environmental causes of ovarian failure." *Semin Reprod Endocrinol* 1 (1983): 101–11.
16. Sklar, C. "Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment." *J Natl Cancer Inst Monogr* 34 (2005): 25–7.
17. Judd, H.L., Judd, G.E., Lucas, W.E., Yen, S.S. "Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood." *J Clin Endocrinol Metab* 39 (1974): 1020–4.
18. Siddle, N., Sarrel, P., Whitehead, M. "The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review." *Fertil Steril* 47 (1987): 94–100.
19. Luborsky, J.L., Meyer, P., Sowers, M.F., et al. "Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition." *Hum Reprod* 18 (2003): 199–206.
20. McKinlay, J.B., McKinlay, S.M., Brambilla, D.J. "Health status and utilization behavior associated with menopause." *Am J Epidemiol* 125 (1987): 110–21.
21. Thompson, B., Hart, S.A., Durno, D. "Menopausal age and symptomatology in a general practice." *J Biosoc Sci* 5 (1973): 71–82.
22. The North American Menopause Society (NAMS). "Releases position statement on the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Practice guideline." *Am Fam Physician* 70 (2004): 393–9.
23. Guzik, D.S., Hoeger, K. "Sex, hormones, and hysterectomies." *N Engl J Med* 343 (2000): 730–1.
24. Oldenhave, A., Jaszmann, L.J., Everaerd, W.T., Haspels, A.A. "Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age." *Am J Obstet Gynecol* 168 pt 1 (1993): 765–71.
25. Sherwin, B.B., Gelfand, M.M. "The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women." *Psychosom Med* 49 (1987): 397–409.
26. Dennerstein, L., Guthrie, J.R., Clark, M., et al. "A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women." *Menopause* 11 (2004): 563–8.
27. Roos, N.P. "Hysterectomies in one Canadian province: a new look at risks and benefits." *Am J Public Health* 74 (1984): 39–46.
28. Riedel, H.H., Lehmann-Willenbrock, E., Semm, K. "Ovarian failure phenomena after hysterectomy." *J Reprod Med* 31 (1986): 597–600.
29. Centerwall, B.S. "Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease." *Am J Obstet Gynecol* 139 (1981): 58–61.
30. Derby, C.A. "Cardiovascular pathophysiology." In: Lobo, R.A., Kelsey, J., Marcus, R., eds. *Menopause, Biology and Pathobiology*. San Diego. Academic Press (2000): 230–3.
31. Baiery Merz, C.N., Johnson, B.D., Sharaf, B.L., et al, for the WISE Study Group. "Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study." *J Am Coll Cardiol* 41 (2003): 413–9.
32. Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E. "Early menopause, number of reproductive years and bone mineral density in postmenopausal women." *Am J Public Health* 83 (1993): 983–8.
33. Mack, W.J., Slater, C.C., Xiang, M., et al. "Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause." *Fertil Steril* 82 (2004): 391–7.
34. Ganz, P.A. "Breast cancer, menopause and long-term survivorship: Critical issues for the 21st century." *Am J Med* 118 (2005): 136–41.
35. Buijs, C., de Vries, E.G., Mourits, M.J., Willemse, P.H. "The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life." *Cancer Treat Rev* 34 (2008): 640–55.
36. Gallagher, J.C. "Effect of early menopause on bone mineral density and fractures." *Menopause* 14 (2007): 567–71.
37. Lokkegaard, E., Jovanovic, Z., Heitmann, B.L., et al. "The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy." *Maturitas* 53 (2006): 226–33.
38. Mondul, A.M., Rodriguez, C., Jacobs, E.J., Calle, E.E. "Age at natural menopause and cause-specific mortality." *Am J Epidemiol* 162 (2005): 1089–97.
39. Jacobsen, B.K., Heuch, I., Kvale, G. "Age at natural menopause and all-cause mortality: A 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women." *Am J Epidemiol* 157 (2003): 23–9.
40. Rivera, C.M., Grossardt, B.R., Rhodes, D.J., et al. "Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy." *Menopause* 16 (2009): 15–23.
41. Pines, A., Sturdee, W.D., Birkhauser, M.H., et al; Board of the IMS. "IMS updated recommendations on post-menopausal hormone therapy." *Climacteric* 10 (2007): 181–94.
42. Pitkin, J., Rees, M.C., Gray, S., et al. "Management of premature menopause." *Menopause Int* 13 (2007): 44–5.
43. Utian, W.H., Archer, D.F., Bachmann, G.A., et al. "Estrogen and progestogen use in post-menopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society." *Menopause* 15 (2008): 584–602.
44. Rebbeck, T.R., Kauff, N.D., Domchek, S.M. "Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers." *J Natl Cancer Inst* 101 (2009): 80–7.
45. Writing Group for the Women's Health Initiative. "Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized control trial." *JAMA* 288 (2002): 321–33.
46. Whitehead, M., Studd, J.W. "Selection of patients for treatment: Which therapy and for how long?" In: Studd, J.W.W., Whitehead, M.I., editors. *The Menopause*. Oxford. Blackwell Science (1988): 117.
47. Whitehead, M., Godfree, V. *Hormone replacement therapy: Your questions answered*. Edinburgh. Churchill Livingstone (1992).
48. Keshavarz, H., Hillis, S.D., Kieke, B.A., Marchbanks, P.A. "Hysterectomy Surveillance – United States, 1994–1999. Surveillance summaries." *MMWR* 51 (2002): 1–8.
49. Sullivan, S.D., Sarrel, P.M., Nelson, L.M. "Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause." *Fertil Steril* 106 (2016): 1588–99.
50. Khastgir, G., Studd, J.W., Fox, S.W., et al. "A longitudinal study of the effect of subcutaneous estrogen replacement on bone in young women with Turner's syndrome." *J Bone Miner Res* 18 (2003): 925–32. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.5.925
51. Langrish, J.P., Mills, N.L., Bath, L.E., et al. "Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure." *Hypertension* 53 (2009): 805–11. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126516
52. Moorman, P.G., Myers, E.R., Schildkraut, J.M., et al. "Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function." *Obstet Gynecol* 118 (2011): 1271–9.
53. Faubion, S.S., Kuhle, C.L., Shuster, L.T., Rocca, W.A. "Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management." *Climacteric* 18 (2015): 483–91.
54. Kovanci, E., Schutt, A.K. "Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment." *Obstet Gynecol Clin North Am* 42 (2015): 153–61.
55. Trabuco, E.C., Moorman, P.G., Algeciras-Schimnich, A., et al. "Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve." *Obstet Gynecol* 127 (2016): 819–27.
56. Tao, X.Y., Zuo, A.Z., Wang, J.Q., Tao, F.B. "Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis." *Climacteric* 19 (2016): 27–36.
57. Mondul, A.M., Rodriguez, C., Jacobs, E.J., Calle, E.E. "Age at natural menopause and cause-specific mortality." *Am J Epidemiol* 162 (2005): 1089–97.
58. Hong, J.S., Yi, S.W., Kang, H.C., et al. "Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study." *Maturitas* 56 (2007): 411–9.
59. Ossewaarde, M.E., Bots, M.L., Verbeek, A.L., et al. "Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy." *Epidemiology* 16 (2005): 556–62.
60. Popat, V.B., Calis, K.A., Kalantaridou, S.N., et al. "Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement." *J Clin Endocrinol Metab* 99 (2014): 3418–26.
61. Biason, T.P., Goldberg, T.B., Kurokawa, C.S., et al. "Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period." *BMC Endocr Disord* 15 (2015): 15.
62. Cibula, D., Skrenkova, J., Hill, M., Stepan, J.J. "Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence." *Eur J Endocrinol* 166 (2012): 1003–11.
63. Castelo-Branco, C., Martinez de Osaba, M.J., Vanrezc, J.A., et al. "Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary-gonadal function." *Maturitas* 17 (1993): 101–11.
64. Kronenberg, F. "Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment." *J Nutr* 140 (2010): 1380S–85S.
65. Gallicchio, L., Whiteman, M.K., Tomic, D., et al. "Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes." *Fertil Steril* 85 (2006): 1432–40.
66. Tucker, P.E., Bulsara, M.K., Salfinger, S.G., et al. "The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy." *Maturitas* 85 (2016): 42–8.
67. Graziottin, A., Basson, R. "Sexual dysfunction in women with premature menopause." *Menopause* 11 (2004): 766–77.
68. Lindsay, R. "The menopause: sex steroids and osteoporosis." *Clin Obstet Gynecol* 30 (1987): 847–59.
69. Hodis, H.N., Mack, W.J., Henderson, V.W., et al; ELITE Research Group. "Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol." *N Engl J Med* 374 (2016): 1221–31.
70. Rocca, W.A., Grossardt, B.R., Shuster, L.T. "Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update." *Mol Cell Endocrinol* 389 (2014): 7–12.
71. Boardman, H.M., Hartley, L., Eisinga, A., et al. "Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women." *Cochrane Database Sys Rev* 3 (2015): CD002229.
72. Manson, J.E., Aragaki, A.K., Rossouw, J.E., et al. "Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials." *JAMA* 318.10 (2017): 927–38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
73. The North American Menopause Society. "The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society." *Menopause* 24.7 (2017): 0000000000000921.
74. National Institutes of Health. "National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: management of menopause-related symptoms." *Ann Intern Med* 142 (2005): 1003–13.
75. Stanczyk, F.Z., Hapgood, J.P., Winer, S., Mishell, D.R. Jr. "Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects." *Endocr Rev* 34 (2013): 171–208.
76. Courtin, A., Communal, L., Vilasco, M., et al. "Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells." *Breast Cancer Res Treat* 131 (2012): 49–63.
77. Lambrinoudaki, I. "Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer." *Maturitas* 77 (2014): 311–7.
78. Sood, R., Faubion, S.S., Kuhle, C.L., et al. "Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach." *Int J Women's Health* 6 (2014): 47–57.
79. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA* 288.3 (2002): 321–33.
80. Fournier, A., Berrino, F., Clavel-Chapelon, F. "Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study." *Breast Cancer Res Treat* 107 (2008): 103–11.
81. Mohammed, H., Russell, I.A., Stark, R., et al. "Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer." *Nature* 523 (2015): 313–7.
82. Hellgren, M., Conard, J., Norris, L., Kluff, C. "Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone." *Maturitas* 62 (2009): 287–93.
83. Renoux, C., Dell'aniello, S., Garbe, E., Suissa, S. "Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study." *BMJ* 340 (2010): 2519.
84. Nastro, C.O., Lara, L.A., Ferriani, R.A., et al. "Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev* 6 (2013): CD009672.
85. Coelingh Bennink, H.J. "Are all estrogens the same?" *Maturitas* 47.4 (2004): 269–75.

86. Shifren, J.L., Desindes, S., Mcllwain, M., et al. "A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women." *Menopause* 14.6 (2007): 985–94.
87. Hodis, H.N., Mack, W.J., Azen, S.P., et al; Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. "Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women." *N Engl J Med* 349.6 (2003): 535–45.
88. Meston, C.M. "Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder." *J Sex Marital Ther* 29.1 (2003): 39–46.
89. Wiegell, M., Meston, C., Rosen, R. "The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores." *J Sex Marital Ther* 31.1 (2005): 1–20.
90. Nappi, R.E., Cucinella, L. "Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction." *Expert Opin Pharmacother* 16.6 (2015): 875–87.
91. Al-Azzawi, F., Bitzer, J., Brandenburg, U., et al. "Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction." *Climacteric* 13.2 (2010): 103–20.
92. Taylor, H.S., Manson, J.E. "Update in hormone therapy use in menopause." *J Clin Endocrinol Metab* 96.2 (2011): 255–64.
93. Harman, S.M., Black, D.M., Naftolin, F., et al. "Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial." *Ann Intern Med* 161.4 (2014): 249–60.
94. MacLennan, A.H., Broadbent, J.L., Lester, S., Moore, V. "Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2004): CD002978.
95. Suckling, J., Lethaby, A., Kennedy, R. "Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2006): CD001500.
96. Politano, C.A., Valadares, A.L., Pinto-Neto, A., Costa-Paiva, L. "The metabolic syndrome and sexual function in climacteric women: a cross-sectional study." *J Sex Med* 12.2 (2015): 455–62.
97. Merghati-Khooei, E., Sheikhan, F., Shamsalazadeh, N., et al. "Menopause negatively impacts sexual lives of middle-aged Iranian women: a cross-sectional study." *J Sex Marital Ther* 40.6 (2014): 552–60.
98. Valadares, A.L., Pinto-Neto, A.M., de Souza, M.H., et al. "The prevalence of the components of low sexual function and associated factors in middle-aged women." *J Sex Med* 8.10 (2011): 2851–8.
99. Valadares, A.L., Pinto-Neto, A.M., Osis, M.J., et al. "Prevalence of sexual dysfunction and its associated factors in women aged 40–65 years with 11 years or more of formal education: a population-based household survey." *Clinics (Sao Paulo)* 63.6 (2008): 775–82.
100. Cobin, R.H., Goodman, N.F. "American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause – 2017 Update." *Endocrine Practice* 23.7 (2017): 869–80.
101. Mohammed, K., Abu Dabrh, A.M., Benkhadra, K., et al. "Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 100 (2015): 4012–20. DOI: 10.1210/jc.2015-2237

ПРИНЦИПИ МЕНЕДЖМЕНТА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ У ЖЕНЩИН С ИСХОДНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

С.А. Шурпяк, к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО ЛНМУ им. Данила Галицкого

Менопаузальная гормональная терапия остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и генитоуринарного менопаузального синдрома и, как было показано, предотвращает потерю и разрушение костной ткани. Данное обстоятельство позволяет рассматривать менопаузальную гормональную терапию в качестве основного метода лечения преждевременной и хирургической менопаузы.

Важно отметить, что несмотря на схожесть отдаленных последствий, билатеральная оофоректомия и преждевременное угасание функции яичников существенно отличаются по динамике снижения концентрации гормонов. Риски менопаузальной гормональной терапии различаются в зависимости от типа, дозы, продолжительности использования, пути введения, сроков начала, а также использования эстрогенов и прогестинов. Лечение должно быть индивидуализировано путем выбора наиболее подходящего состава, дозы, пути введения и продолжительности применения гормональных препаратов, а также использования наилучших данных о максимизации преимуществ и сведения к минимуму возможных рисков с периодической переоценкой преимуществ и рисков продолжения или прекращения использования менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые рекомендации от 2017 г. Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского эндокринологического колледжа таковы: для женщин с ранней менопаузой и первичной овариальной недостаточностью существуют риски для здоровья, которые могут включать постоянные вазомоторные симптомы, потерю костной массы, изменения настроения и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, офтальмологических расстройств и общей смертности. Результаты исследований у пожилых женщин не распространяются на женщин с ранней менопаузой, а последние данные свидетельствуют о том, что такие пациентки должны использовать менопаузальную гормональную терапию как минимум до среднего возраста менопаузы. Трансдермальные эстрогенные препараты имеют меньшую вероятность развития тромботического риска и, возможно, риска развития инсульта и ишемической болезни сердца по сравнению с пероральными эстрогенами. В случае необходимости применения прогестагенного компонента более безопасной альтернативой является микронизированный прогестерон.

Ключевые слова: преждевременная менопауза, хирургическая менопауза, рак молочной железы, ССЗ, эстрогены, трансдермальные эстрогены, гормональная терапия, менопауза, прогестерон, сексуальная функция, инсульт.

ПРИНЦИПИ МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРЕДЧАСНОЇ І ХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ В ЖІНОК ІЗ ПОЧАТКОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я

С.О. Шурпяк, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького

Менопаузальна гормональна терапія залишається найбільш ефективним методом лікування вазомоторних симптомів і генітоурінарного менопаузального синдрому та, як було показано, запобігає втраті і руйнуванню кісткової тканини. Дана обставина дозволяє розглядати менопаузальну гормональну терапію як основний метод лікування передчасної і хірургічної менопаузи.

Важливо відзначити, що незважаючи на схожість віддалених наслідків, білатеральна оофоректомія і передчасне згасання функції яєчників істотно відрізняються за динамікою зниження концентрації гормонів. Ризики менопаузальної гормональної терапії розрізняються залежно від типу, дози, тривалості використання, шляхів введення, термінів початку, а також використання естрогенів і прогестинів. Лікування має бути індивідуалізоване шляхом вибору найбільш підходящого складу, дози, шляху введення і тривалості застосування гормональних препаратів, а також використання найкращих даних щодо максимізації переваг і мінімізації можливих ризиків з періодичною переоцінкою переваг і ризиків продовження або припинення використання менопаузальної гормональної терапії.

Ключові рекомендації від 2017 р. Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американського ендокринологічного коледжу є такими: для жінок із ранньою менопаузою і первинною овариальною недостатністю існують ризики для здоров'я, які можуть включати постійні вазомоторні симптоми, втрату кісткової маси, зміни настрою і підвищений ризик серцево-судинних захворювань, деменції, інсульту, хвороби Паркінсона, офтальмологічних розладів і загальної смертності. Результати досліджень у літніх жінок не поширюються на жінок із ранньою менопаузою, а останні дані свідчать про те, що такі пацієнтки повинні використовувати менопаузальну гормональну терапію щонайменше до середнього віку менопаузи. Трансдермальні естрогенні препарати мають меншу ймовірність розвитку тромботичного ризику і, можливо, ризику розвитку інсульту та ішемічної хвороби серця в порівнянні з пероральними естрогенами. В разі необхідності застосування прогестагенного компоненту безпечнішою альтернативою є микронізований прогестерон.

Ключові слова: передчасна менопауза, хірургічна менопауза, рак молочної залози, ССЗ, естрогени, трансдермальні естрогени, гормональна терапія, менопауза, прогестерон, сексуальна функція, інсульт.

PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PREMATURE AND SURGICAL MENOPAUSE IN WOMEN WITH INITIAL REPRODUCTIVE HEALTH PROBLEMS

S.O. Shurpyak, PhD, associate professor at the Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halatsky Lviv National Medical University. Menopausal hormone therapy remains the most effective treatment for vasomotor symptoms and genitourinary menopausal syndrome and has been shown to prevent bone loss and destruction. This circumstance makes it possible to consider menopausal hormone therapy as the main method for the treatment of premature and surgical menopause.

It is important to note that despite the similarity of the long-term consequences bilateral oophorectomy and premature fading in ovarian function differ significantly in the dynamics of the hormones concentration decrease. The risks of menopausal hormone therapy vary depending on the type, dose, duration of use, route of administration, timing of onset, and the use of estrogens and progestins. Treatment should be individualized by selecting the most appropriate formulation, dose, route of administration and duration of use, and also using the best data on maximizing benefits and minimizing possible risks with periodic reassessment of the benefits and risks of continuing or stopping the use of menopausal hormone therapy.

Key recommendations of American Association of clinical endocrinologists and the American college of endocrinology (2017) are: for women with early menopause and primary ovarian failure, there are health risks that can include persistent vasomotor symptoms, bone loss, mood changes and an increased risk of cardiovascular diseases, dementia, stroke, Parkinson's disease, ophthalmic disorders and overall mortality. The results of studies in older women do not apply to women with early menopause, and recent evidence suggests that such patients should use menopausal hormone therapy at least until the middle age of menopause. Transdermal oestrogen preparations are less likely to develop thrombotic risk and, possibly, the risk of developing stroke and coronary heart disease compared to oral oestrogens. If a progestagenic component is required, a more safest alternative is micronized progesterone.

Keywords: premature menopause, surgical menopause, breast cancer, CVD, oestrogens, transdermal oestrogens, hormone therapy, menopause, progesterone, sexual function, stroke.