

Гинекологическая эндокринология: от теории к практике

В ходе секционного заседания «Гинекологическая эндокринология: от теории к практике», состоявшегося 29 сентября 2020 г. в рамках XXI Всероссийского образовательного форума «Мать и дитя», прозвучали доклады ведущих российских и зарубежных экспертов в области женского здоровья.

Как улучшить качество жизни пациенток с нарушением менструального цикла

Как отметила профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н. Людмила Юрьевна КАРАХАЛИС, в последнее время представления о длительности менструального цикла несколько изменились. Если недавно нормальной считалась продолжительность 21–36 дней, то сегодня – 24–38 дней. При нормальном менструальном цикле болезненные ощущения отсутствуют, объем кровопотери не превышает 30–80 мл. Продолжительность менструации от трех до восьми-девяти дней, первая менструация с 12–15 лет считаются нормой, а менопауза в среднем приходится на 52 года. Любые отклонения от нормы объема, длительности и времени начала менархе расцениваются как аномальные маточные кровотечения (АМК)¹. В 76% случаев изменение менструального цикла у женщин репродуктивного возраста обусловлено функциональными нарушениями. Распространенность нарушений менструального цикла увеличивается с возрастом. Маточные кровотечения наблюдаются у 11–13%

женщин в общей популяции, почти у 24% женщин позднего репродуктивного возраста (36–40 лет) и 50% женщин в перименопаузе^{2,3}.

Среди факторов, предопределяющих гармонию процессов в менструальном цикле, выделяют прежде всего полноценность гонадотропной стимуляции, адекватное функционирование яичников и синхронное взаимодействие периферического и центрального звеньев регуляции обратной афферентации. Сбой в любом из этих звеньев лежит в основе нарушений менструального цикла органического, функционального генеза или вследствие ятрогении.

Классификация маточных кровотечений различного генеза была представлена Международной федерацией акушеров-гинекологов (FIGO) еще в 2012 г.:

- ✓ нерегулярные, менеструальные кровотечения (межменструальные, посткоитальные, пре- и постменструальные);
- ✓ кровотечения вне репродуктивного возраста;
- ✓ острые или хронические АМК.

В конце 2018 г. классификация FIGO была пересмотрена. В ней

нашли отражение изменения в терминологии для нормального и аномального кровотечения. Рассматриваются только две категории продолжительности менструации: нормальная (восемь дней и менее) и длительная (свыше восьми дней). Аменорея, ранее относившаяся к категории регулярности, теперь входит в категорию частоты. Кроме того, более точно определена регулярность: нормальное изменение – восемь дней, незначительная разница в зависимости от возраста: 18–25 лет – девять дней и менее, 26–41 год – семь дней и менее, 42–45 лет – девять дней и менее⁴.

Как видим, изменения в терминологии нормального и аномального кровотечения в новом пересмотре FIGO незначительны и скорее носят уточняющий характер.

Методы лечения АМК подразделяют на негормональные, хирургические и гормональные. Среди гормональных методов особое место занимают гестагены.

При выборе методов лечения АМК учитывают возраст пациентки, вид кровотечения (острое или хроническое), репродуктивные планы, профили побочного действия и противопоказания к назначению лекарственных средств.

Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов

¹ Fraser I.S., Critchley H.O.D., Munro M.G. et al. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. № 3. P. 466–476.

² Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 152. № 2. P. 133–137.

³ Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

⁴ Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 143. № 3. P. 393–408.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

(КОК) обусловлен влиянием экзогенных гормонов на эндометрий с созданием искусственного менструального цикла, напоминающего регулярный, за счет возникновения ежемесячных менструальноподобных кровотечений отмены во время периода без гормонов. Однако назначение КОК в качестве бифазной терапии неоправданно из-за подавления собственной функции стероидного синтеза яичников, овуляции и создания искусственного менструального цикла. Поэтому при нарушении менструального цикла необходимо использовать патогенетическую терапию, направленную на нормализацию естественного менструального цикла. Одним из терапевтических вариантов является дидрогестерон. В исследовании влияния различных препаратов на развитие окислительного стресса, приводящего, в частности, к нарушению эндотелиальных функций и развитию тромбозов, показано, что дидрогестерон в отличие от КОК не вызывает окислительного стресса у женщин с факторами риска⁵. Более высокий риск венозной тромбоэмболии имеют женщины старше 35 лет. Назначение им КОК без оценки риска опасно неблагоприятными и тяжелыми последствиями. Особенно риски развития венозной тромбоэмболии необходимо оценивать при назначении КОК с гестагенами третьего или четвертого поколения (дроспиренон, диеногест и др.), которые, согласно современным научным данным, признаны более тромбогенными, чем КОК с левоноргестрелом. В переходном периоде, когда дебютируют симптомы климактерия, у женщин появляется потребность в менопаузальной гормональной

терапии (МГТ). Отсутствие МГТ ассоциируется с упущенными возможностями профилактики поздних нарушений климактерия, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, остеопороз. Кроме того, сохраняется тенденция применения контрацептивов при эндометриозе, нарушениях менструального цикла и МГТ, несмотря на отсутствие у них зарегистрированных показаний⁶. Комбинированные контрацептивы признаны хорошим методом контрацепции во всем мире. Вместе с тем следует учитывать, что препараты, используемые с контрацептивной целью, могут оказывать дополнительные эффекты, но не лечить заболевания органов репродуктивной системы. Именно поэтому для лечения гинекологических заболеваний необходимо выбирать специально предназначенные препараты, имеющие зарегистрированные показания. Как известно, за нарушением менструального цикла стоят нарушение овуляции и дефицит прогестерона, что влечет за собой повышение риска гиперплазии эндометрия, снижение фертильности, невынашивание беременности. Как уже отмечалось, на определенном этапе схема лечения пациенток с нарушением менструального цикла почти всегда включает гестагены. Оценке эффективности гормональной терапии при различных нарушениях менструального цикла был посвящен ряд исследований. Так, первичной целью исследования с участием 996 женщин из 65 центров из России, Украины, Казахстана и Узбекистана стала оценка эффективности дидрогестерона в нормализации менструального цикла⁷. Пациенткам назначали дид-

рогестерон по 20 мг в день с 11-го по 25-й дни менструального цикла. Период лечения составил от трех до шести циклов, период наблюдения после лечения – шесть месяцев. Эффективный шестимесячный курс дидрогестерона способствовал нормализации менструального цикла, наступлению беременности у 45,8% пациенток. Дидрогестерон ассоциировался с высокой или очень высокой удовлетворенностью пациенток лечением. Одной из причин невынашивания беременности является недостаточность лютеиновой фазы. Тот же фактор зачастую лежит в основе патогенеза АМК. Отсутствие овуляции объясняется отсутствием или недостатком прогестерона. Если не противодействовать эффектам эстрогенов, неизбежна непрерывная пролиферация эндометрия. На фоне пролиферации без периодической отслойки рост эндометрия превышает его кровоснабжение. Как следствие, нерегулярная отслойка эндометрия и пролонгация эпизодов кровотечения. Применение дидрогестерона по 20 мг в день с 11-го по 25-й дни менструального цикла позволяет не только восстановить регулярный менструальный цикл, но и уменьшить боль и тревогу на фоне лечения. При этом эффект сохраняется свыше шести месяцев после отмены препарата⁷. Нарушения менструального цикла ассоциируются со стрессом и депрессией⁸. Результаты ряда плацебоконтролируемых исследований подтвердили способность гестагенов уменьшать чувство депрессии, тревоги, нервное напряжение и раздражительность. Интенсивность тревоги к концу лечения дидрогестероном снижалась до нуля, а результат сохранялся на протя-

⁵ Chen J.-T., Kotani K. Different effects of oral contraceptive and dydrogesterone treatment on oxidative stress levels in premenopausal women // J. Clin. Med. Res. 2018. Vol. 10. № 2. P. 146–153.

⁶ Плавинский С.Л., Барнинова А.Н., Озолкина Л.А. Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18. № 6. С. 92–99.

⁷ Podzolkova N., Tatarchuk T., Aikerm Doshchanova A. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study // Gynecol. Endocrinol. 2016. Vol. 32. № 3. P. 246–249.

⁸ Kim T., Nam G.E., Han B. et al. Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study // Arch. Womens Ment. Health. 2018. Vol. 21. № 6. P. 619–626.

жении последующего шестимесячного наблюдения⁷.

Дидрогестерон способствует нормализации продолжительности менструального цикла, снижению кровотечения, облегчению менструальной боли и сокращению риска рецидива через шесть месяцев после окончания лечения⁹.

Обратите внимание: не все применяемые в гинекологической практике гестагены одинаковы. В отличие от прогестерона дидрогестерон не распознается антипрогестероновыми антителами. Он действует даже в условиях частично нарушенного рецепторного аппарата, поскольку его сродство к прогестероновым рецепторам в полтора раза выше такового обычного прогестерона. При пероральном применении дидрогестерон начинает действовать в 2–4 раза быстрее аналогов¹⁰.

Дидрогестерон более выражено по сравнению с прогестероном снижает выработку провоспалительных цитокинов, оказывая иммуномодулирующее действие. Это позволяет

использовать дидрогестерон при генитальном эндометриозе.

Дидрогестерон получил широкое распространение в гинекологической практике. Он применяется при нерегулярном менструальном цикле, дисменорее, дисфункциональном маточном кровотечении, а также эндометриозе.

Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) рекомендует монотерапию гестагенами в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла, профилактики гиперпластических процессов эндометрия (уровень доказательности А)¹¹.

Согласно позиции РОАГ, гестагены, в частности дидрогестерон, являются препаратами выбора для профилактики рецидивов АМК, поскольку нормализуют менструальный цикл, уменьшают продолжительность и интенсивность кровотечения, купируют дисменорею. В качестве терапии первой линии при АМК, не связанных с органическими изменениями, рассматри-

вается медикаментозное лечение, позволяющее женщинам сохранить репродуктивную функцию¹².

Терапия дидрогестероном ассоциируется с высокой удовлетворенностью пациенток (89,6%) и врачей (85,8%) результатами лечения. В российских рекомендациях и стандартах предусмотрено назначение дидрогестерона в целях нормализации кровотечений⁷.

Таким образом, дидрогестерон является препаратом выбора у пациенток с нарушением менструального цикла. Дидрогестерон зарегистрирован в 112 странах. В мире насчитывается свыше 20 млн детей, матери которых во время беременности принимали дидрогестерон¹³.

Подводя итог, профессор Л.Ю. Карахалис подчеркнула, что назначение дидрогестерона пациенткам с эндометриозом, АМК и нарушением менструального цикла патогенетически обоснованно. Эффективность данного метода подтверждена результатами многочисленных клинических исследований.

Роль гестагенов в менопаузальной гормональной терапии

По словам профессора кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кафедры фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елены Николаевны КАРЕВОЙ, основными компонентами МГТ являются эстрогены и гестагены.

Гестагены представляют собой синтезированные производные прогестерона – одного из ключевых гормонов, необходимых для реализации репродуктивной функции

у женщин. Фармакологические свойства гестагенов зависят от химической структуры их молекулы.

В настоящее время в клинической практике используется ряд гормональных препаратов, обладающих различными эффектами прогестагенных компонентов. Гестагены различают по профилю физиологической активности. Выделяют нейтральные (прогестерон, дидрогестерон), антиандрогенные (ципротерон, диеногест, дроспиренон, номегэстрол), андрогенные (медроксипрогестерона ацетат, левоноргестрел) и антиминералокортикоидные (дроспиренон) группы прогестинов. При назначении про-

гестинов следует учитывать их влияние на систему метаболизма, гемостаза и др.

Из представителей названного класса только два гестагена структурно относятся к эндогенному прогестерону – микронизированный прогестерон и дидрогестерон. Дидрогестерон в отличие от большинства синтетических прогестагенов метаболически нейтрален и не обладает эстрогенным, андрогенным и другими нежелательными эффектами.

Несомненно, эффективность МГТ зависит прежде всего от тяжести проявлений климактерических расстройств, наличия соматических заболеваний и адекватности выбора препарата. При правильно подобранной МГТ ранние типичные менопаузальные симптомы умень-

⁹ Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study // Gynecol. Endocrinol. 2016. Vol. 32. № 8. P. 667–671.

¹⁰ Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М., 2011.

¹¹ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М., 2016.

¹² Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

¹³ Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy // Gynecol. Endocrinol. 2016. Vol. 32. № 2. P. 97–106.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

шаются уже к концу первого месяца терапии. Стойкий эффект наблюдается к 4–6-му месяцу лечения. Максимальный эффект МГТ развивается спустя два-три года от ее начала¹⁴. В настоящее время продолжают дискуссии о влиянии МГТ на риск развития рака молочной железы (РМЖ). При этом обзоры литературы, результаты ряда исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что на фоне применения эстрогенов и прогестагенов риск развития РМЖ не повышается¹⁵. Дело в том, что половые стероиды являются факторами роста и деления клеток, но не канцерогенеза. Они стимулируют пролиферацию и созревание тканей репродуктивного тракта женщины. Причем одни гестагены стимулируют пролиферацию, другие ингибируют пролиферативную трансформацию клеток. Прогестерон и дидрогестерон, применяемые в комбинации с эстрадиолом, ассоциируются с лучшим профилем безопасности в отношении РМЖ по сравнению с другими гестагенами¹⁶. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе характеризуется изменением метаболизма и функционирования всего организма, сопровождается липидными нарушениями, эндотелиальной дисфункцией, ускорением процессов атеросклероза. В то же время к выбору МГТ необходимо подходить прежде всего с позиции сердечно-сосудистой безопасности.

Эффекты МГТ можно разделить на короткие (венозные, фактор свертывания), развивающиеся в течение трех месяцев после начала приема, и длинные (артериальные, метаболизм), формирующиеся годами. Как известно, прием некоторых гормональных препаратов, в частности эстрадиола, может приводить к повышению частоты венозных и артериальных тромбозов. Дидрогестерон характеризуется свойствами, усиливающими его положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. В отличие от других гестагенов дидрогестерон лишен тромбогенного эффекта, а при минимальных дозах эстрогенов даже снижает риск тромбозов. Он также оказывает протективное действие в отношении сосудистой стенки и увеличения просвета сосудов.

У женщин с нарушением жирового обмена в постменопаузе концентрация эстрогенов остается высокой. Женщины в постменопаузе с андронным ожирением входят в группу риска с повышенной восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным терапией эстрогеном и прогестином. У женщин в постменопаузе с чрезмерным ожирением в верхней части тела в сочетании с относительно плохо развитой жировой массой в нижней части нередко выявляют инсулинорезистентность, слабое воспаление и ранний атеросклероз. Женщинам с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и метабо-

лическим синдромом целесообразно назначать МГТ именно с дидрогестероном. Кроме того, циклическая терапия комбинацией «эстрадиол + дидрогестерон» способствует снижению уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, увеличению содержания липопротеинов высокой плотности, улучшению гликемического профиля.

Итак, на фоне МГТ с включением метаболически нейтральных прогестинов – прогестерона или дидрогестерона у женщин замедляется развитие атеросклероза, нормализуются артериальное давление и липидный профиль.

Высокий уровень переносимости и безопасности дидрогестерона обусловлен отсутствием у него антигонадотропной, глюкокортикоидной и антиминералокортикоидной активности. В рамках менопаузальной терапии дидрогестерон сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов и андрогенов. Дидрогестерон разрешен для применения у женщин с риском тромбозов, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, мигренью, эпилепсией, обладает благоприятным профилем безопасности и подходит тем, кто нуждается в длительной терапии¹⁷.

Таким образом, отсутствие побочных эффектов на фоне применения, высокая эффективность и биодоступность дидрогестерона обуславливают его широкое применение в схеме МГТ.

Рациональный выбор МГТ: разбор типовых клинических ситуаций

Заведующий отделением акушерства и гинекологии клиники Сан-Пьер, глава клиники менопаузы и остеопороза в Свободном университете Брюсселя, экс-президент Европейского

общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), член Бельгийской ассоциации по менопаузе, экс-член правления Международного общества по менопаузе (IMS), профессор Серж РОЗЕНБЕРГ

(Serge ROSENBERG) рассмотрел возможность назначения МГТ на конкретных клинических примерах.

Клинический пример 1. Пациентка 35 лет с отсутствием беременности в анамнезе прекратила прием оральных контрацептивов из-за желания забеременеть. Вскоре от-

¹⁴ MacLennan A., Lester S., Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. № 1. CD002978.

¹⁵ Yang Z., Hu Y., Zhang J. et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // Gynecol. Endocrinol. 2017. Vol. 33. № 2. P. 87–92.

¹⁶ Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

¹⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон от 06.07.2020, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

мечались отсутствие менструации и появление приливов. После нескольких отрицательных тестов на беременность пациентка обратилась за консультацией. Ей провели диагностические исследования: беременность исключена, синдром поликистозных яичников, дисфункция гипоталамуса, гиперпролактинемия, дисфункция щитовидной железы, отрицательный прогестинный тест. Анализ крови показал низкий уровень эстрадиола (E2) и высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – редкая, но значимая причина дефицита стероидных половых гормонов и бесплодия у женщин в перименопаузе. ПНЯ характеризуется уровнем ФСГ, соответствующим периоду менопаузы, и отсутствием или нерегулярностью менструального цикла в возрасте до 40 лет. Если такой уровень ФСГ имеет место у женщины в возрасте 40–45 лет, речь скорее всего идет о ранней менопаузе. Самопроизвольная ПНЯ наблюдается почти у 1% женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% женщин в возрасте до 30 лет. Предполагается, что 5% женщин переживают раннюю менопаузу в возрасте до 45 лет.

У женщин с диагностированной ПНЯ развиваются тревожность, неуверенность в будущем, сомнения в собственной женственности. У пациенток с ПНЯ отмечается повышенный риск возникновения депрессии и беспокойства, снижение восприимчивости социальной поддержки и самооценки^{18, 19}.

Кроме того, нельзя недооценивать последствия ПНЯ для сексуальной жизни.

Цель терапии ПНЯ – восстановление гормонального баланса и качества жизни женщины. Заместительная гормональная терапия показана при дефиците эстрогена у женщин с ПНЯ. При назначении терапии следует информировать женщин, что МГТ может играть ключевую роль в первичной профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы и развития остеопороза. Как известно, у женщин с гормональными нарушениями значительно повышается риск остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, деменции и других заболеваний, связанных со старением²⁰.

Как показывают результаты ряда исследований, у женщин с синдромом ПНЯ снижена функция эндотелия сосудов, что является ранним признаком атеросклероза. ПНЯ независимо от причин ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта. Шести-месячный прием МГТ позволяет значительно улучшить функции эндотелия у женщин с ПНЯ²¹.

В отсутствие терапии по поводу первичной ПНЯ сокращается продолжительность жизни женщин, в основном из-за развития сердечно-сосудистых заболеваний. Безусловно, помимо МГТ для снижения сердечно-сосудистого риска пациенткам рекомендуется отказаться от курения, употребления алкоголя, регулярно заниматься физкультурой и поддерживать нормальную массу тела²⁰.

По словам профессора С. Розенберга, МГТ имеет преимущества перед КОК, поскольку считается более естественной опцией и с точки зре-

ния риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний ассоциируется с более качественным прогнозом²².

В рассматриваемом клиническом случае пациентке показан циклический режим. По достижении ею возраста 50 лет с ней следует обсудить вопрос о продолжении лечения. В случае утвердительного ответа доза МГТ снижается (до 1 или 0,5 мг эстрадиола (E2)). В этом возрасте женщину можно перевести на непрерывную комбинированную схему приема МГТ во избежание кровотечения.

Клинический пример 2. Пациентка 35 лет, имеет двоих детей (две беременности, двое родов). Больше беременностей не планируется. У нескольких членов семьи в раннем возрасте диагностирован РМЖ. У пациентки выявлена мутация гена BRCA1. Таким образом, у нее высокий риск развития онкологического заболевания. Ей была предложена и выполнена двусторонняя сальпингоофорэктомия. После этого в 35 лет у пациентки наступила хирургическая менопауза. Следует ли ей назначать МГТ?

С одной стороны, высокий риск развития РМЖ, с другой – хирургическая менопауза. Преждевременная хирургическая менопауза связана с ухудшением качества жизни и когнитивных функций, а также повышенным риском развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку пациентка молодого возраста и без признаков развития опухолевого процесса, хотя и является носителем мутации гена BRCA1, ей показана МГТ.

¹⁸ Van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy // Hum. Reprod. Update. 1999. Vol. 5. № 5. P. 483–492.

¹⁹ Orshan S.A., Ventura J.L., Covington S.N. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women // Fertil. Steril. 2009. Vol. 92. № 2. P. 688–693.

²⁰ Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Hum. Reprod. 2016. Vol. 31. № 5. P. 926–937.

²¹ Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 8. P. 3907–3913.

²² Cartwright B., Jillian Robinson J., Seed P.T. et al. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 9. P. 3497–3505.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

В ряде исследований изучали влияние МГТ на риск развития РМЖ у пациенток разных возрастных групп. Показано, что МГТ после профилактической сальпингоофорэктомии имеет ряд преимуществ, но, видимо, не влияет на снижение риска возникновения РМЖ у носителей мутации гена BRCA1. Эта информация имеет решающее значение при обсуждении с больными вопроса о выполнении сальпингоофорэктомии, поскольку необходимо учитывать риски ранней менопаузы и варианты лечения²³.

Согласно имеющимся данным, применение МГТ до наступления естественной менопаузы не приводит к повышению риска развития РМЖ. Гестаген и эстроген защищают эндометрий у женщин с интактной маткой²⁰.

Клинический пример 3. Пациентке 42 года. В течение полугода имеют место аменорея, высокий уровень ФСГ и низкий уровень Е2. К тому же у женщины развилась ПНЯ.

Докладчик подчеркнул, что наступление менопаузы до 45 лет ведет к повышенному риску ишемической болезни сердца, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает после 50 лет. Подтверждение тому – данные метаанализа 32 исследований с участием 310 329 женщин, в котором установлена взаимосвязь возраста начала менопаузы и времени с момента наступления менопаузы с сердечно-сосудистыми исходами, промежуточными признаками сердечно-сосудистых заболеваний и смертью от всех причин²⁴. Таким образом, назначение МГТ женщинам сразу после наступления менопаузы значительно снижает риск развития атеросклероза. В то же время при назначении МГТ в возрасте 65–70 лет, через десять

и более лет после наступления менопаузы, этот эффект утрачивается и, наоборот, повышается риск тромбоза.

Особое внимание при ведении пациентки, получающей МГТ, необходимо уделять приверженности лечению. Особенно это касается женщин раннего менопаузального возраста, женщин с эндометриозом, которым потребовалась овариэктомия. Комбинированная гормональная терапия (эстрадиол + гестаген) может быть эффективной и снизить риск реактивации заболевания²⁰.

Проведение МГТ у женщин с ПНЯ, имеющих особые проблемы со здоровьем, требует специального подхода. При наличии венозной тромбоэмболии в анамнезе перед назначением МГТ женщине необходимо направить к гематологу. Ожирение и гипертония, равно как и миома матки, не являются противопоказанием к МГТ²⁰.

Заключение

В современной медицинской гинекологической практике широко применяется дидрогестерон. Дидрогестерон – гестаген, молекулярная структура и фармакологическое действие которого сходны с эндогенным прогестероном. Высокая активность, биодоступность и безопасность дидрогестерона позволяют применять его при различных нарушениях менструального цикла, для коррекции гинекологических заболеваний у пациенток старшего возраста, профилактики рецидивов АМК, уменьшения продолжительности и интенсивности кровотечения, лечения эндометриоза, бесплодия, обусловленного лютеиновой недостаточностью, а также синдрома предменструального напряжения.

В заключение профессор С. Розенберг отметил, что при обнаружении у женщины ПНЯ необходимо полностью восстановить фертильность. При этом МГТ имеет первоочередное значение для здоровья и качества жизни женщины. Терапия обеспечивает достаточный уровень эстрадиола для уменьшения симптомов менопаузы, поддержания плотности костей, минимизации психологического воздействия дефицита эстрогенов и защиты от раннего прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и деменции. Гестагены необходимы для защиты эндометрия. Среди гестагенов следует отдавать предпочтение дидрогестерону, который обладает благоприятным профилем безопасности и ассоциируется с низким риском развития нежелательных явлений. Женщины с ПНЯ должны получать МГТ как минимум до возраста наступления естественной менопаузы.

Во время терапии гинекологических заболеваний дидрогестероном у женщин позднего репродуктивного возраста при проявлении климактерических симптомов возможно добавление эстрогенов с заместительной целью, то есть переход на менопаузальную гормональную терапию без изменения гестагена. Менопаузальная гормональная терапия с комбинацией дидрогестерона и эстрадиола восполняет возрастной дефицит эстрогенов и эффективно купирует климактерические симптомы. При этом среди гестагенов благодаря метаболической нейтральности именно дидрогестерон характеризуется благоприятным профилем безопасности и подходит для длительной терапии. ❀

²³ Gordhandas S., Norquist B.M., Pennington K. et al. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits // *Gynecol. Oncol.* 2019. Vol. 153. № 1. P. 192–200.

²⁴ Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 7. P. 767–776.