

Индивидуальный подход при назначении ЗГТ у больных с преждевременной недостаточностью яичников с учетом андрогенного статуса

Л.А. МАРЧЕНКО,
Г.И. ТАБЕЕВА,
З.Г. ГАБИБУЛЛАЕВА

НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Яичник – уникальный орган женщины, прекращающий свое функционирование задолго до окончания ее жизни. Физиологическая менопауза наступает тогда, когда количество фолликулов в яичнике достигает определенной критической величины – от 1000 до 100 – и прекращается процесс их созревания. В среднем менопауза развивается к 50 годам (1). Около 1% женщин достигает менопаузы к 60 годам и около 1-2% до 40 лет (2).

Одно из первых медицинских описаний преждевременной менопаузы у девушки в 17 лет опубликовал в 1920 г. Kisch. В 1925 г. психоаналитик Н. Deutsch описал 35-летнюю женщину с преждевременной менопаузой (3). Все исследователи, описывающие в первой половине XX в. случаи преждевременного выключения функции яичников, отмечали крайнюю редкость данной патологии. Сегодня частота преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) по разным данным составляет от 1-3% до 10% женской популяции (4-6), что объясняется разницей возрастных диапазонов, учитываемых при постановке этого диагноза. Ежегодное число случаев ПНЯ в США у женщин в возрасте 15-29 лет составляет 10 на 100 тыс. населения. Этот показатель возрастет до 76 на 100 тыс. в возрасте 30-39 лет, после чего скорость, с которой наступает выключение функции яичников, драматически возрастает до 881 на 100 тыс. женщин в возрасте 40-44 лет (7). В структуре первичной аменореи преждевре-

менное выключение функции яичников составляет 10-28%, у женщин с вторичной аменореей ПНЯ встречается в 4-18% (8).

История систематизированного изучения ПНЯ началась в 30-е годы XX столетия, когда впервые было выявлено повышение уровня гонадотропинов у молодых женщин, которые ранее регулярно менструировали. Далее Atria в 1950 г. представил основную клиническую характеристику больных с преждевременным эстрогенным дефицитом (9). Затем, в начале 60-х гг., Hertz (10) описал четырех пациенток с повышенным уровнем фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, у которых в биоптатах яичников при последующем их гистологическом исследовании были обнаружены фолликулы на различной стадии зрелости. Подобные клинко-анатомические находки сделали в 1969 г. Jones и de Motaes-Ruchsen (11), описавшие трех пациенток с вторичной аменореей, бесплодием, высоким уровнем гонадотропинов и сохраненным фолликулярным аппаратом. Подобное состояние было им охарактеризовано как синдром резистентных яичников, или Савадж-синдром по имени одной из этих пациенток (10).

На основании ранее проведенных исследований ПНЯ относили к категории необратимых состояний. Goldenberg, Rebar и другие предложили, что повышение уровня ФСГ более 40 мМЕ/л сопряжено с истощением запаса примордиальных фолликулов в яичнике (12, 13). В более поздних работах пред-

ставление о стойком прекращении функции яичника при этом состоянии было изменено.

Исследователи Rebar и соавторы обосновали ошибочность мнения о том, что повышение уровня ФСГ более 40 мМЕ/л свидетельствует об абсолютном истощении фолликулярного пула в яичнике (13). Предположение о периодически восстанавливающейся функции яичников у женщин с нормальным кариотипом и уровнем ФСГ 50-60 мМЕ/л и более получило свое подтверждение в последующих исследованиях (4, 14).

По предложению Anastasi, пациенток с периодическим повышением уровней гонадотропинов следует относить в разряд «преждевременной дисфункции яичников», так как данное определение более точно характеризует их гормональный гомеостаз, при котором имеет место относительное снижение полноценного функционирования яичников (15). Преходящая яичниковая недостаточность на фоне регулярного ритма менструации сопровождается высоким уровнем ФСГ, бесплодием, слабым ответом на экзогенные гонадотропины, по мнению Cameron и соавторов, представляет собой частный случай данного синдрома (16).

O'Heilily и соавторы предложили именовать подобные состояния скрытой формой ПНЯ, которая не всегда сопряжена с окончательным и необратимым выключением функции яичников (8).

Согласно данным Fenichel, у половины женщины с ПНЯ в яичнике имеются единичные фолликулы,

которые периодически функционируют, поэтому у этих пациенток изредка могут спонтанно наступать овуляции и в отдельных случаях даже возникать беременности (17). Подобные клиничко-гормональные взаимоотношения прослеживаются на протяжении 6 и более лет после наступления гипергонадотропной аменореи.

В настоящее время для характеристики данного патологического состояния дискутируется правомочность использования различной терминологии. Наиболее часто употребляемые в англоязычной литературе диагнозы – «преждевременное истощение яичников» и «преждевременная менопауза» – не в полной мере подходят для описания данного состояния, так как они подразумевают необратимость процесса или полное прекращение функции яичников. В то время как у больных с ПНЯ в 50% случаев наблюдается транзиторное возобновление овариальной активности, а в 5-10% может спонтанно наступать беременность (18).

«Гипергонадотропный гипогонадизм» является патогенетически более аккуратным термином, однако включает в себя патологию, характерную для первичной яичниковой аменореи (дисгенезию гонад). В 80-х гг. XX в. было принято разделять понятия «синдром резистентных яичников», при котором происходит спонтанное восстановление яичниковой функции, и «синдром истощенных яичников» при полном отсутствии в них фолликулярного пула (10). В настоящее время эти термины – синонимы, определяющие разные фазы развития заболевания.

В ходе развернутой дискуссии о целесообразности принятия консенсуса в отношении обсуждаемой терминологии Kalu E. и Rapau N. в 2008 году внесли предложение о необходимости возвращения к ранее предложенному в 1942 г. Albright с соавторами термину «преждевременная недостаточность яичников» (18). По мнению авторов, данное определение отражает лежащую в основе патологии физиологическую суть происходящих

нарушений и подчеркивает, что патофизиологические процессы при этом синдроме сопряжены с возможными спонтанными ремиссиями и рецидивами.

В нашей стране на протяжении последних 30 лет также пристального внимания заслуживают вопросы терминологии, этиологии, патогенеза и лечения своевременного и преждевременного выключения функции яичников. С 2004 г. с учетом деонтологии и признавая возможность спонтанного восстановления ритма менструаций, а также наступления беременности на фоне ЗГТ в 10-20% случаев, право гражданства получил термин «преждевременная недостаточность яичников» (19).

Контроль механизмов старения яичников относится к одной из самых трудно решаемых задач репродуктивной биологии, однако достоверно известно, что возраст наступления менопаузы во многом зависит от наследуемого запаса примордиального пула.

При обследовании больных с ПНЯ нами установлено, что средний возраст выключения функций яичников у них составил $28,7 \pm 1,2$ года. Примерно в возрасте 13-14 лет 98,7% больных с ПНЯ переносят вирусные инфекции (эпидемический паротит, краснуха). По данным L. Speroff, 10% женщин, переболевших эпидемическим паротитом, в дальнейшем бессимптомно переносят диффузный оофорит, который приводит к фиброзу яичников за счет утраты фолликулярных структур (20). В последние годы появились работы, также указывающие на повреждающую роль цитомегаловирусной инфекции и герпеса зостера на фолликулярный аппарат яичника (21, 22). Все вышепредставленное подтверждает значимость приморбидного фона в генезе развития ПНЯ.

Согласно точке зрения N. Santoro, с определенным допуском можно считать, что возраст начала заболевания до 30 лет может косвенно указывать на ведущую роль генетических «повреждений» как на основополагающую причину истощения яичников (23), что мы и наблюдали у своих больных.

Семейные формы ПНЯ встречаются у каждой третьей больной. Истощение фолликулярного аппарата у девушек наступает на $9,1 \pm 1,9$ года раньше, чем у их матерей. У пациенток со спорадической формой ПНЯ дебют заболевания приходится на более молодой возраст ($23,4 \pm 1,8$ года) по сравнению с семейным вариантом ($31,2 \pm 3,3$ года).

При анализе характера и ритма менструаций (кроме олигоменореи с менархе у 16,7% больных) каких-либо специфических клинических особенностей в течении заболевания, которые в пубертатном и юношеском возрасте натораживали бы пациенток и врача в отношении скорого истощения фолликулярного пула и повышенного риска формирования ПНЯ, нами выявлено не было, что еще раз указывает на необходимость раннего кариотипирования девочек и периодического гормонального (определение уровней ФСГ, ингибина В) и ультразвукового мониторинга. Данный объем обследования особенно показан девочкам, страдающим олигоменореей с менархе и имеющим указания на семейные формы ПНЯ как по материнской, так и по отцовской линии.

Оценка гормонального статуса у пациенток с ПНЯ свидетельствует о достоверном повышении уровня ФСГ до $105 \pm 4,7$ МЕ/л и ЛГ $89,4 \pm 5,5$ МЕ/л, что в 13,7 и 10,2 раза соответственно превышает базальную секрецию гонадотропинов. Содержание эстрадиола у этих больных составляет $75,3 \pm 6,1$ пмоль/л, что значительно ниже его уровня в раннюю фолликулярную фазу у женщин с регулярными менструациями. Хорошо известно, что высокий показатель ФСГ и низкий уровень эстрадиола свидетельствуют о свершившемся истощении фолликулярного аппарата, в связи с чем их нельзя использовать в качестве прогностических критериев формирования ПНЯ (24).

Согласно современным данным, особую роль в определении прогноза в плане сохранения овариального резерва играют ингибин А и В, а также антимюллеров гормон (АМГ). Клетки гранулезы предоминантных фолликулов (до 10 мм

в диаметре) продуцируют ингибин В, который регулирует продукцию ФСГ в начале и середине менструального цикла. Доминантный фолликул и желтое тело синтезируют ингибин А и эстрадиол, которые в свою очередь по механизму отрицательной обратной связи блокируют выброс гипофизом ФСГ (25). При изучении роли ингибинов А и В при ПНЯ концентрация ингибина В была снижена более чем в 7,5 раза ($10,6 \pm 1,16$ пг/мл) по сравнению с его содержанием у женщин с сохраненным ритмом менструации ($79,3 \pm 11,83$ пг/мл, $p < 0,05$). Последнее обстоятельство достоверно свидетельствует об уменьшении овариального резерва и подтверждается полученными нами данными эхографии и гистологического исследования биоптированной ткани яичников. Концентрация ингибина А составила $7,63 \pm 0,51$ пг/мл, что также достоверно ниже показателей группы контроля ($12,8 \pm 1,79$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Согласно данным van Rooij A.J. (26), уровень АМГ отражает число не только антральных фолликулов, но также и фолликулов, находящихся на более ранних стадиях развития, в связи с чем у всех больных с ПНЯ показатели АМГ могут быть крайне низкими, даже ниже чувствительности метода. Известно, что составляющими овариального резерва являются не только количество примордиальных фолликулов, но и качество ооцитов (27). Экспрессия АМГ выявляется в клетках гранулезы, начиная со стадии первичных и вплоть до больших антральных фолликулов, т.е. когда они еще не находятся под влиянием ФСГ. Так как объективно оценить овариальный пул прижизненно невозможно, необходимо разработать косвенный маркер, который бы отражал количество фолликулов, вступающих в фазу дальнейшего роста. По всей видимости, АМГ и является таким маркером.

Наравне с констатацией закономерного повышения уровней ФСГ, ЛГ и снижения показателей эстрадиола, ингибина А и В и АМГ особа пристального внимания заслуживала оценка андрогенной функции у этого сложного контингента боль-

ных. Полученные нами результаты указывают на формирование у больных с ПНЯ гипоандрогенного состояния, при этом уровень Т у них в 2 и более раза ниже по сравнению с женщинами репродуктивного возраста с сохраненной функцией яичников. С нашей точки зрения, динамическое снижение уровня Т у молодых женщин ниже нижней границы нормы также является прогностическим критерием формирования ПНЯ. Этот факт должен вовремя оцениваться лечащим врачом и приниматься во внимание при назначении в дальнейшем этой категории больных дифференцированной заместительной гормонотерапии (ЗГТ). В последние годы в литературе дискутируется значимость не только гипоестрогении, но и низких уровней андрогенов, которые способствуют резкому снижению качества жизни женщины. Андрогены играют ключевую роль в психофизиологии на протяжении всей жизни женщины. Воздействия андрогенов на головной мозг влияют на сексуальное поведение, либидо, температурный контроль, контроль сна, уверенность в себе, когнитивную функцию, способность к обучению, включая визуальные навыки и способность речи.

Вовлечение в патологический процесс наравне с яичниками надпочечников и щитовидной железы (у 10,2% пациенток уровень ТТГ $6,8 \pm 3,02$ мМЕ/л) указывает на развитие полигландулярного синдрома.

Основным эхографическим маркером ПНЯ является резкое уменьшение объема яичников (до $1,81 \pm 0,26$ см³) и числа антральных фолликулов (до 5 и менее). Одновременно при ЦДК выявляется повышение индексов сопротивления сосудистого русла в яичниковой артерии и ее стромальных ветвях.

О состоянии овариального резерва у больных с ПНЯ можно судить не только по уровням гормонов, но и результатам лапароскопии, ультразвукового исследования и в ряде случаев МРТ. Однако при равной диагностической эффективности эхография в 2 раза специфичнее МРТ, так как ее параметры не только больше коррелируют с показа-

телями гормонального гомеостаза, но и позволяют оценить яичниковый кровоток.

Прогностическими критериями формирования преждевременной недостаточности яичников являются: ПНЯ у матерей пациенток (RR = 8,33), аутоиммунный тиреозит (RR = 7,05), олигоменорея в анамнезе (RR = 3,59), перенесенный эпидемический паротит (RR = 2,88), краснуха (RR = 2,82), носительство DRB1*01, DRB1*04, DRB1*03, DQB1*302, DQB1*501 аллелей (RR = 1,73-2,5) HLA II класса. Наиболее часто выявляются сочетание эпидемического паротита и аутоиммунного тиреозита (20,5%), краснухи и аутоиммунного тиреозита (15,4%), преждевременной недостаточности яичников у матери и эпидемического паротита у пациентки (10,3%), эпидемического паротита и олигоменореи в анамнезе (10,3%).

У больных с ПНЯ выявляются как ранние (у 71,2% обследованных), так и отдаленные (у 52%) последствия дефицита эстрогенов, что требует назначения ЗГТ и оценки ее эффективности. Симптомы гипоестрогении проявляются в виде «приливов» жара (71,2%), головных болей (22,9%), головокружения (11,9%), повышенной утомляемости (47,5%), слабости (41,5%), снижения работоспособности (46,6%), депрессивного настроения (38,1%), раздражительности (46,6%), нарушений сна (26,3%), сухости во влагалище (34,5%), снижения либидо (35,6%), а также нарушения мочеиспускания (4,2%). У каждой второй пациентки с ПНЯ снижена МПКТ, при этом в 37,3% случаев по типу остеопении, в 14,7% – остеопороза.

Согласно современным рекомендациям, отраженным в ключевых положениях Североамериканского общества по менопаузе (NAMS) в 2008 году, преждевременная недостаточность яичников является показанием для проведения гормонотерапии. Решение о проведении ЗГТ должно приниматься совместно больной и лечащим врачом. Проводя заместительную гормонотерапию, следует не забывать об основных принципах ее назначения с учетом того, что наши паци-



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Климонорм® Ваша молодость в Ваших руках!



«Золотой стандарт» терапии климактерических расстройств:

В период пременопаузы • При хирургической менопаузе
При преждевременной менопаузе • При гипогонадизме

Климонорм®. Противоклимактерическое средство.

Состав и форма выпуска. Календарная упаковка, содержащая 9 драже желтого цвета по 2,0 мг эстрадиола валерата и 12 драже коричневого цвета по 2,0 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела. **Показания к применению** • Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах, инволюционных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, а также симптомах дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или гипогонадизма, стерилизации или первичной дисфункции яичников у женщин с неудаленной маткой • Профилактика постменопаузального остеопороза • Нормализация нерегулярных менструальных циклов • Лечение первичной или вторичной аменореи. **Противопоказания** • Беременность и лактация • Влагалищное кровотечение неясного происхождения • Подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы • Подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественные опухоли • Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные) • Тяжелые заболевания печени • Острый артериальный тромбоз или тромбоземболия (такие как инфаркт миокарда, инсульт) • Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоземболии в настоящее время или в анамнезе • Выраженная гипертриглицеридемия • Повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Особые указания:** Климонорм® следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии, холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. ЗГТ не назначается во время беременности или кормления грудью. **Способ применения и дозы:** лечение следует начинать на 5-ый день менструального цикла. Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём. Ежедневно в течение первых 9 дней принимают по одному желтому драже, а затем в течение 12 дней – ежедневно по одному коричневому драже. Затем следует 7-дневный перерыв в приеме, после которого начинают новую упаковку. **Побочное действие** аналогично другим эстроген-гестагенным препаратам.
Подробную информацию см. в инструкции по применению.

Reg. номер П. № 016299/01 от 13.05.2005

ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель
Bayer Schering Pharma в России

Санкт-Петербург (812) 331 36 00
Ростов-на-Дону (863) 268 86 47

Москва (495) 231 12 00

Казань (843) 267 61 27
Екатеринбург (343) 355 31 76

Новосибирск (383) 222 18 27
Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10
www.bayerscheringpharma.ru

Аптeчный склад ЗАО «АО Шеринг» (495) 231 49 56

04-07 - 0004 - RU

ентки находятся в репродуктивном периоде. Необходимо использование натуральных эстрогенов в минимально возможных дозировках, в то же время обеспечивающих поддержание их концентрации в плазме крови на уровне ранней фолликулярной фазы менструального цикла. В основном избирается циклический режим назначения (сочетание эстрогена и гестагена), при этом надо стремиться обеспечить физиологическое соотношение эстрогенов (эстрадиол/эстрон) в плазме крови, характерного для данного возрастного периода жизни и не забывать об индивидуальном подборе препаратов для обязательного восполнения дефицита андрогенов (28).

Для профилактики остеопороза и сердечно-сосудистой патологии ЗГТ в любом возрасте должна проводиться не менее 5 лет в непрерывном режиме (29). В отличие от естественной менопаузы режим проведения ЗГТ при ПНЯ имеет некоторые особенности. Согласно точке зрения V. Veral (30), у женщин репродуктивного возраста снижается общий риск развития рака молочной железы, в связи с чем срок 5 лет непрерывного назначения ЗГТ может быть пролонгирован во времени по крайней мере до возраста естественной менопаузы. При этом, безусловно, необходимо соблюдать все принципы и рекомендации, направленные на безопасное использование половых гормонов.

Согласно точке зрения В.П. Сметник, при назначении ЗГТ больным с ПНЯ предпочтение следует отдавать препаратам с гестагенным компонентом – производным 19-норстероидов со слабым андрогенным эффектом – левоноргестрелу (31).

В настоящее время выполняется более 10 лет, когда впервые на российском рынке появился Климонорм – двухфазный гормональный препарат циклического режима, прогестагенным компонентом которого является левоноргестрел, который даже в малых дозах обладает выраженным антипролиферативным эффектом на рецепторы в мио- и эндометрии. Наличие в анамнезе у больных с ПНЯ различной степени выраженности и лока-

лизации эндометриоза (9,3%), гиперпластических процессов (7,6%), факторов риска развития остеопороза, гипоандрогенного состояния является основанием для врача, чтобы среди разнообразной палитры гормональных препаратов отдать предпочтение Климонорму. Выбор этого препарата объясняется особенностями фармакологических эффектов составных компонентов (эстрадиола валерата и левоноргестрела) при его пероральном применении и положительным влиянием на купирование климактерических симптомов, нормализацией качества жизни, отсутствием негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и ткань молочной железы, предупреждением развития пролиферативных процессов в органах-мишенях и выраженным антирезорбтивным эффектом на костную ткань.

Имитируя «циклы» 21-дневным назначением эстрогенов, а в последние 12 дней добавлением прогестагена в первую очередь мы осуществляем реальную профилактику развития гиперпластических процессов эндометрия. В настоящее время четко определены минимальные дозы для различных представителей 19-норстероидов. Так, для левоноргестрела эта доза составляет 0,15 мг/сут. Структурно прогестаген левоноргестрел относится именно к этому классу препаратов, однако он обладает уникальной биологической активностью. При приеме внутрь он быстро всасывается и не подвергается первичному метаболизму в печени, что обеспечивает его 100%-ную биодоступность (32). Антипролиферативный эффект прогестагенов на эндометрий обусловлен снижением синтеза ДНК и митотической активности, торможением эстрогеновых рецепторов, активацией 17β -гидроксистероиддегидрогеназы (тип II), стимуляцией экспрессии белка, связывающего ИПФР-1.

Механизм действия прогестагенов на эндометрий, в конечном счете, зависит от их аффинности и способности к связыванию с прогестероновыми рецепторами в цито-

золе клеток, а также от способности связываться с глобулином, связывающим половые стероиды плазмы крови. У левоноргестрела сродство к прогестероновым рецепторам в культуре ткани в 2 раза выше, чем у всем хорошо известного норэтистерона. Если принять тропность промегистона к рецепторам прогестерона за 100%, то аналогичный показатель для левоноргестрела будет равен 150%, а у норэтистерона – 75%.

King R.J. с соавторами показали, что суточная доза левоноргестрела, равная 0,15 мг, вызывает максимальное торможение синтеза ДНК и максимальное снижение синтеза ядерных эстрогеновых рецепторов. Левоноргестрел в 8 раз активнее широко используемого норэтистерона.

Согласно нашим исследованиям, трудно считать преждевременную менопаузу таким же естественным процессом, как «своевременную». Вторичная аменорея и абсолютная форма бесплодия в возрасте до 40 лет (по нашим данным, средний возраст у этих больных составляет $33,25 \pm 5,2$ лет) являются основными психосоциальными проблемами, с которыми сталкиваются пациентки с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). Согласно точке зрения большинства ученых (33), пациенткам с ПНЯ требуются более высокие дозы гормонов, поскольку в отличие от естественной менопаузы, при которой происходит постепенное растянутое во времени уменьшение эндогенного образования женских половых гормонов и формирование метаболического синдрома, в результате чего формируется относительная гиперандрогения, при ПНЯ этот процесс ускорен во времени и у 61,2% больных отмечается гипоандрогенное состояние, уровень тестостерона составляет $0,54 \pm 0,2$ нмоль/л (34).

Среди больных с ПНЯ в нашем исследовании препарат Климонорм в течение 12 месяцев принимали 25 женщин. Во время приема Климонорма у всех пациенток была закономерная менструальноподобная ответная реакция, ациклических кровянистых выделений не наблюдалось.


Полученные на фоне 12 месяцев лечения Климонормом данные свидетельствовали об адекватном восполнении недостающих половых гормонов и подтверждались гормональными исследованиями: уровень ЛГ снизился почти в 2 раза ($с\ 75,5 \pm 26,8$ до $35,82 \pm 13,5$ МЕ/л), ФСГ – более чем в 2 раза ($с\ 111,4 \pm 34,1$ до $48,2 \pm 25,8$ МЕ/л). Одновременно с падением гонадотропинов уровень E_2 вырос в 2,3 раза ($с\ 108,2 \pm 12,6$ до $251,1 \pm 29,7$ пмоль/л). На фоне терапии мы добились значительного повышения уровня общего Т примерно на 28% ($с\ 0,94 \pm 0,25$ до $1,21 \pm 0,2$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Однако ИСА на фоне лечения не достоверно снизился в 1,25 раза ($с\ 1,8 \pm 0,5$ до $1,2 \pm 0,72\%$, $p > 0,05$), вероятно, за счет повышения на фоне ЗГТ уровня ТЭСГ $с\ 79,6 \pm 29,9$ до $104,6 \pm 35,5$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Анализируя полученные данные динамики андрогенного статуса пациенток на фоне 12 месяцев лечения Климонормом, можно утверждать, что данный препарат

наиболее адекватно восполняет имеющийся дефицит андрогенов у женщин, страдающих ПНЯ, и должен быть рекомендован этой категории больных.

Таким образом, Климонорм является препаратом для ЗГТ в любом возрасте при дефиците половых гормонов. В связи с тем, что при ПНЯ лечение следует проводить десять и более лет, необходимо назначать наименьшие цикловые дозы эстрогенов. Климонорм относится к препаратам с низкой дозой натурального эстрогена для физиологического замещения дефицита этого полового гормона, так как 2 мг/сут эстрадиола валерата соответствует 1,53 мг/сут 17 β -эстрадиола. В стенке кишечника остаток валериановой кислоты отщепляется и в системный кровоток поступает 17 β -эстрадиол. Эстерификация эстрадиола остатком валериановой кислоты оптимизирует биодоступность эстрадиола. Для поддержания уровня эстрадиола в крови до 60-70 пг/мл цикловая доза при

введении 2мг/сут эстрадиола валерата составляет 32 мг, в то время как при приеме 2 мг/сут микронизированного 17 β -эстрадиола цикловая доза составляет 56 мг. При этом такая низкая доза эстрогена достаточна для физиологического замещения и имитации двухфазного цикла, что подтверждается наступлением регулярной менструально-подобной реакции, устранением психоастенического синдрома, депрессии, сексуальной дисфункции и эффективной профилактикой остеопороза.

ЗГТ с использованием Климонорма помогает сохранить физическое, психическое здоровье и высокое качество жизни наших пациенток. В свете современных приоритетов в медицине, ставящих во главу угла профилактику, а не лечение болезней, сформировавшихся на фоне дефицита половых гормонов, гормональная терапия является реальной мерой сохранения женского здоровья от репродуктивного возраста до постменопаузы. 

Литература

- McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition // *Maturitas*, 1992; 14: 103-15.
- Epplen J.T., Buitkamp J., Bocker T., Epplen C. Indericr gene diagnosis for complex (multifactorial) disease: a review // *Gene*. 1995; Vol. 159: 49-55.
- Singer D., Hunter M. The experience of premature menopause; a thematic discourse analysis // *J of Reproductive and Infant Psychology*. 1999; Vol. 17 (1): 63-81.
- Conway G.S., Kaltsas G., Jacobs H.S. Characterisation of idiopathic premature ovarian failure // *Fertil Steril*. 1996; Vol. 65: 337-341.
- Davis S.R. Premature Ovarian Failure // *Maturitas*. 1996; 23: 1-18.
- Salder A.G., Sytton C.H. The stress of interlity: recommendations for assessment and intervention // *Family Therapy Case Studies*. 1987; Vol. 22-27.
- Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers J.F. Incidence of premature ovarian failure // *Obstet Gynecol*. 1986; Vol. 67: 604-606.
- O'Herlity C., Pepperell R.J., Evans J.H. The significance of FSH elevations in young women with disorders of ovulation // *British Medical Journal*. 1980; Vol. 281: 1447-1450.
- Atria A. La menopausia precoc y tratamiento hormonal // *Rev Med Chil*. 1950; Vol. 78: 373-377.
- Laml T., Schulz-Lobmeyr L. A obruca premature ovarian failure: etiology and prospects // *Gynecol Endocrinol*. 2000; Vol. 14: 292-302.
- Jones G.S., de Morales-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus // *Am J Obstet Gynecol*, 1969; Vol. 104: 597.
- Goldenberg R.L., Grobin R.L., Rodbard D. et al. Gonadotropins in women with amenorrhea // *Am J Obstet Gynecol*. 1973; Vol. 116: 1003-9.
- Rebair R.W., Conolly H.V. Clinical ferlutes of young women with hypergonadotropic amenorrhea // *Fertil Steril*. 1990; Vol. 53: 804-810.
- Nelson L.M., Anasti J.N., Kimzey L.M. et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure // *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; Vol. 179: 1470-1475.
- Anasti J.N. Premature ovarian failure: an update // *Fertil Steril*. 1998; Vol. 70: 1-15.
- Cameron I.L., O'Shea F.C., Rolland J.M. Oculat ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations // *J Clin Endocrinol & Metab*. 1988; Vol. 67: 1190-1194.
- Fenichel P., Sosset C. et al. Premature ovarian failure: an autoimmune disease // *Advances in Endocrinological Gynecology*. 1999. P. 143-149.
- Kalu E., Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *J Gynecol Endocrinol* 2008; 24(5): 273-9.
- Сметник В.П. Преждевременная менопауза // *Лечащий врач*. 2004; №10: 8-12.
- Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, (Text) / Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. // 6th Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. P. 365-366.
- Beck-Peccoz P. Premature ovarian failure (Text) / P. Beck-Peccoz L. Persani // *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 9.
- Olivar A.C. The role of laparoscopic ovarian biopsy in the management of premature ovarian failure (Text) / A.C. Olivar // *Connecticut Medicine*. 1996; Vol. 60: 707-8.
- Santoro N. Mechanism of premature ovarian failure (Text) / N. Santoro // *Ann Endocrinol*. 2003; Vol. 64: 87-92.
- Welt C.K. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin (Text) / C.K. Welt, D. McNicholl, A.E. Taylor et al. // *J Clin. Endocrinol. Metab*. 1999; Vol. 84: 105-111.
- Groome N., Illingworth P., O'Brien M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401-1405.
- van Rooij I.A., Broekmans F.J., te Velde E.R., Frauser B.C., Bansci L.F., Johg F.H. et al. Serum antimullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065-71.
- Vigier B., Picard J.Y., Tran D., Legeai L. and Josso N. Production of anti-Mullerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology*, 1984; 114: 1315-1320.
- Корнеева И.Е. Клинические лекции. Аспекты заместительной гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста. 2004.
- Stamper H.K. Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurse's Health Study // *New England J. of Medicine*. 1991; Vol. 325: 756-62.
- Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.
- Сметник В.П., Ильина Л.М. Менопаузальный переход и перименопауза: от контрацепции до заместительной гормонотерапии / В кн. под ред. В.П. Сметник. Медицина климактерия. М.: Литтера, 2006. С. 36-67.
- Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens // *Maturitas*. 1990; Vol. 12: 171-197.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2000.
- Тагиева Г.В. Роль аутоиммунного процесса в генезе преждевременного выключения функции яичников (Текст): дис. ... канд. мед. наук / Г.В. Тагиева. М., 2005. 178 с.