



Проф. Л.В. Журавлева, Т.А. Рогачева

Харьковский национальный медицинский университет
Кафедра внутренней медицины № 3

Менопаузальная гормональная терапия: современное состояние проблемы

Одной из самых актуальных проблем современной медицины является проблема продления активного долголетия и профилактики заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом. Возрастное снижение уровня половых гормонов предрасполагает женщин к целому ряду патологических состояний, ухудшающих качество жизни и повышающих риск неблагоприятных событий. В связи с этим, важным вопросом являются возможности коррекции возрастных нарушений здоровья у женщин с помощью гормональной терапии препаратами женских половых гормонов. В то же время, гормональная терапия имеет множество противопоказаний и побочных эффектов, чем вызывает закономерную осторожность у врачей. Так как большинство побочных эффектов гормональной терапии являются патологиями, относящимися к проблемам внутренней медицины, не вызывает сомнений значительная роль врачей-терапевтов и специалистов узкого профиля (эндокринологов, кардиологов, гастроэнтерологов) в решении вопроса о возможности проведения гормонотерапии для конкретной пациентки. Обязательным является тщательное обследование пациентки врачом-терапевтом для установления индивидуальных показаний и противопоказаний к проведению гормональной терапии, для оценки соотношения пользы и риска в каждом отдельно взятом клиническом случае.

В настоящее время несколько влиятельных международных медицинских организаций занимаются изучением данной проблемы и регулярно создают клинические рекомендации по проведению гормональной терапии у менопаузальных женщин. В частности, в 2016 году Европейское Общество Менопаузы и Андропаузы (EMAS) представило “Модель медицинской тактики для здоровой менопаузы и старения” [47]. В 2017 году Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) опублико-

вала “Позицию по поводу ведения менопаузы” [48], а американское Агентство по исследованиям и контролю качества в области здравоохранения (AHRQ) в 2017 году выпустило протокол “Гормональная терапия для первичной профилактики хронических состояний у постменопаузальных женщин” [49].

В настоящее время менопаузальная гормональная терапия (МГТ) признана золотым стандартом лечения менопаузальных вазомоторных симптомов (МВС). МВС существенно ухудшают качество жизни пациенток за счет нарушений ночного сна и коррелируют с ухудшением состояния сердечно-сосудистой системы и мозгового здоровья, а также с развитием остеопороза [7].

Пациентки, которым была выполнена экстирпация матки, могут получать монотерапию эстрогеном. При наличии интактной матки, препараты эстрогена, не скомбинированные с адекватной дозой прогестерона, повышают риск развития гиперплазии и рака эндометрия. Прием прогестерона нивелирует риск рака эндометрия практически до уровня плацебо, однако при этом повышает риск развития рака молочной железы [14]. Необходимо отметить, что препараты микронизированного прогестерона создают значительно меньший риск рака груди в сравнении с синтетическими аналогами прогестерона [9]. Также следует обратить внимание, что таблетированные препараты эстрогена и прогестерона обладают значительно более высоким риском побочных эффектов, по сравнению с трансдермальными формами препаратов — в виде гелей и пластырей, применяемых накожно и на слизистые оболочки [11,12]. В то же время, трансдермальные препараты достаточно эффективны в предупреждении и лечении многих симптомов менопаузы [9].

Безусловно, МГТ обладает множеством побочных эффектов и противопоказаний, в связи с чем ее применение ограничено достаточно узким кругом

состояний. В настоящее время по международным и отечественным стандартам, МГТ одобрена для лечения вазомоторных симптомов и профилактики потери костной массы в возрасте до 60 лет или в течение первых 10 лет от начала менопаузы, а также в качестве заместительной терапии при гипоэстрогении, связанной с гипогонадизмом, кастрацией или преждевременным истощением яичников, для устранения мочеполовых симптомов в менопаузе и постменопаузе [7, 11, 12].

При назначении МГТ всегда следует учитывать ее потенциальный риск. Для здоровых женщин в возрасте до 60 лет и в сроки менее 10 лет от начала менопаузы применение МГТ связано с относительно невысоким риском развития рака молочной железы (менее 1 случая на 1000 пациенток в год), повышенным риском венозных тромбозов и болезней желчевыводящих путей [10, 14]. Вышеуказанные побочные эффекты связаны с приемом прогестерона. В случае монотерапии эстрогеном повышается риск гиперплазии и рака эндометрия, который нивелируется при приеме комбинации эстрогена с адекватной дозировкой микронизированного прогестерона [15]. Применение МГТ в более старшем возрасте, старше 60 лет или более 10 лет от начала менопаузы, сопряжено с возникновением дополнительных рисков, которые включают в себя инфаркт миокарда, инсульт и деменцию [12, 13]. Таким образом, применение МГТ в сроки более 10 лет от начала менопаузы влечет за высокие собой риски, которые в большинстве случаев перевешивают пользу.

Противопоказания к МГТ. По данным международных и отечественных рекомендаций, противопоказаниями к проведению МГТ являются вагинальные кровотечения неясной этиологии, тяжелая активная болезнь печени, личный или семейный анамнез рака молочной железы или эндометрия, симптомная ишемическая болезнь сердца, инсульт в анамнезе, личный или семейный анамнез тромботических осложнений [11, 12].

Побочные эффекты МГТ. Прежде всего следует учитывать, что гормональные препараты могут вызывать нарушения липидного спектра крови. Пероральные формы повышают уровень триглицеридов в среднем на 25%, в то время как для трансдермальных препаратов данный побочный эффект минимален [38]. Также, пероральные препараты повышают риск билиарных нарушений в 3,7 раз. Данная категория лекарственных средств ухудшает состав желчи за счет увеличения содержания холестерина, а также снижает тонус и перистальтику желчевыводящих путей. Данное обстоятельство существенно повышает риск развития внутрипеченочного холестаза и образования камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях. Однако риск холестаза и камнеобразования существенно снижается при применении препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Использование УДХК в дозировке 8 мг/кг массы тела способно существенно уменьшать нарушения липидного спектра крови, улучшать показатели работы печени и желчевыводящих путей — улучшаются как

уровни трансаминаз, маркеры холестаза, так и результаты ультразвукового исследования, снижается масса тела при наличии ожирения [37].

При наличии любой патологии печени и желчевыводящих путей трансдермальный способ применения гормонотерапии имеет преимущество над пероральным путем, за счет исключения первичного прохождения препарата через печень и снижения нагрузки на дезинтоксикационную функцию печени [11, 12].

При проведении гормональной терапии могут возникать характерные побочные эффекты прогестерона, такие как тошнота, вздутие живота, набор веса, задержка жидкости, перепады настроения, головные боли, нагрубание молочных желез. Данные побочные действия более характерны для пероральных форм препаратов и минимальны при применении трансдермальных форм [19].

Альтернатива приему стандартной комбинации эстрогена и прогестерона. Поскольку прогестерон снижает риск рака эндометрия ценой повышения риска рака молочной железы, следует рассмотреть альтернативную схему гормонотерапии — комбинацию эстрогена с базедоксифеном [18]. Базедоксифен является селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ЭР), который выключает ЭР в молочных железах и противодействует проканцерогенному эффекту как эндогенных, так и экзогенных метаболитов эстрогена. Необходимо отметить, что пациентки, у которых матка удалена, могут принимать монотерапию эстрогеном и не нуждаются в защитном действии прогестерона или базедоксифена [18].

Частым препятствием к назначению гормональной терапии является наличие у пациентки дисфункциональных маточных кровотечений, которые вызывают у наблюдающего пациента врача закономерную онконастороженность. Следует учитывать значительный вклад метаболических и эндокринных нарушений в возникновении этих нарушений. Особую роль играют ожирение, гипергликемия и гипотиреоз. Наиболее частым гормональным нарушением при этом является прогестерондефицитное состояние на фоне относительной гиперэстрогении, при этом существенно повышается риск гиперплазии и малигнизации эндометрия. В связи с этим, стандартные схемы гормонотерапии не могут применяться у пациенток с наличием дисфункциональных кровотечений [39].

План обязательного обследования при назначении гормонотерапии должен включать в себя осмотр эндокринолога (официальные рекомендации ААСЕ за 2017 год), а также оценку наличия и выраженности кардиологической и гастроэнтерологической патологии, которая может выполняться как терапевтом, так и узкими специалистами.

Обязательно следует выполнить общий анализ крови и мочи, определить показатели глюкозы крови для выявления сахарного диабета. Также необходимы биохимические анализы крови для оценки функции печени и почек, развернутая коагулограмма для оценки риска тромбоза. Также следует определять

уровень СА-125 для ранней диагностики онкопроцессов, которые являются абсолютным противопоказанием к проведению гормональной терапии. Большую роль играет определение гормонального профиля — уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрогена, прогестерона, кортизола, 17-кетостероидов в суточной моче, а также исследование функции щитовидной железы [45].

Соотношение пользы и риска гормональной терапии. Новые данные наблюдательных исследований и повторный анализ результатов более давних клинических испытаний, включая WHI, позволяют предположить, что здоровые женщины с недавно начавшейся менопаузой имеют больше пользы, чем риска, от применения гормональной терапии. Положительный эффект в плане предупреждения ряда хронических состояний наблюдается независимо от вида гормонотерапии — монотерапия эстрогеном или применение комбинации эстрогена и прогестерона [41].

Прежде всего, у женщин моложе 65 лет снижается риск сердечно-сосудистых событий, особенно возникающих на фоне стресса и в течение первого года от начала менопаузы [6]. В исследовании Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), гормональная терапия с применением перорального 17 β -эстрадиола 1 мг/день и вагинального геля прогестерона 45 мг пациенткам с интактной маткой уменьшала нарастание индекса интима-медиа сонной артерии при наблюдении в течение 5 лет, при условии, что гормональная терапия была начата в сроки менее 6 лет от начала менопаузы [7]. Необходимо отметить, что при начале гормональной терапии в сроки более 10 лет от начала менопаузы положительных эффектов не было. [1] Кроме того, в ранние сроки от развития менопаузы, трансдермальная (не пероральная) гормональная терапия способствует снижению риска развития артериальной гипертензии [9]. Трансдермальные препараты эстрогена не только стимулируют синтез оксида азота, но и являются естественными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, что обуславливает их антигипертензивный потенциал [9]. Препараты прогестерона в виде гелей и пластырей являются естественными антагонистами альдостерона, таким образом уменьшая задержку натрия и жидкости в организме и связанные с ними отеки и артериальную гипертензию [9]. В то же время, пероральные гормональные препараты способны оказывать противоположный эффект — в результате метаболических превращений в печени таблетированные формы могут выступать активаторами РААС и стимуляторами синтеза прокоагулянтов, провоспалительных цитокинов и проатерогенных липидов [8].

В то время как основные кардиопротективные эффекты гормональной терапии принадлежат эстрогену, прогестерон назначается прежде всего и в основном для защиты эндометрия. Монотерапия эстрогеном без применения адекватной дозы прогестерона обладает высоким риском развития гиперплазии и

рака эндометрия [15]. Поскольку прогестерон повышает риск рака молочной железы, у пациенток из категории высокого риска данной патологии возможна замена прогестерона на селективный модулятор ЭР базедоксифен.

Адекватная доза прогестерона снижает риск рака эндометрия на фоне приема эстрогена практически до уровня плацебо, однако при этом прогестерон повышает риск рака молочной железы [16]. Абсолютный риск менее 1 случая на 1000 пациенток в год. Это повышение происходит через 3 года регулярного приема стандартной дозы прогестерона и сохраняется после отмены препарата. Следует отметить, что риск рака молочной железы ниже при применении микронизированного прогестерона в сравнении с синтетическим и при применении трансдермальных форм в сравнении с пероральными [16].

Также следует указать, что гормональная терапия существенно снижает частоту возникновения новых случаев сахарного диабета 2 типа (СД-2), однако не получила одобрения в клинических рекомендациях для использования с этой целью [17]. В ранние сроки после наступления менопаузы снижение уровня эстрогена может привести к развитию инсулинорезистентности по причине того, что эстроген является естественным стимулятором работы митохондрий, и соответственно, тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [17]. Возрастное снижение уровня эстрогена, особенно при его быстром развитии, может привести к развитию гипоксии и энергетического голода в периферических тканях, что является мощнейшим индуктором развития инсулинорезистентности [17]. Таким образом, эстрогенотерапия может снижать накопление висцерального жира и набор веса, которые часто возникают в менопаузальный период. Еще в достаточно давних исследованиях с участием большого количества женщин старше 60 лет, было показано, что гормонотерапия приводит к статистически значимому снижению частоты возникновения СД-2 — на 19%, что составляет 16 случаев предотвращенного СД-2 на 10000 пациенток в год [17]. Метаанализ относительно новых исследований, которые были завершены в течение последних 5 лет, показал, что у пациенток моложе 60 лет и в сроки менее 10 лет от начала менопаузы комбинированная гормональная терапия снижает риск возникновения СД-2 почти на 40% [46]. Однако вышеуказанные положительные эффекты были характерны для здоровых женщин, без метаболического синдрома, вредных привычек, на фоне правильного образа жизни [17]. У пациенток, имеющих повышенный уровень висцерального жира, много курящих и часто употребляющих алкоголь, не соблюдающих рекомендации по питанию, метаболизм гормональных препаратов нарушается с образованием проканцерогенных метаболитов. Также происходит стимуляция образования прокоагулянтов и провоспалительных цитокинов в печени, повышение активности провоспалительной синтазы оксида азота в периферических тканях (iNOS) [10]. Таким образом, для получения максимальной поль-

зы от гормонотерапии и минимизации риска ее применения, следует тщательно отбирать пациенток для ее проведения путем углубленного обследования. Также следует проводить коррекцию факторов риска проведения гормонотерапии задолго до менопаузы.

Следует указать, что гормонотерапия также снижает риск возникновения остеопороза и связанных с ним переломов крупных костей с максимальной эффективностью в ранние сроки после начала менопаузы. При отсутствии противопоказаний менопаузальным женщинам с повышенным риском остеопороза эффективнее и безопаснее всего проводить профилактику потери костной массы с помощью гормонотерапии. Женщинам с преждевременной менопаузой рекомендуется проводить гормональную терапию для профилактики остеопороза до наступления среднего возраста менопаузы. Кроме того, следует учесть, что гормональная терапия обладает мощным хондропротективным действием, снижает риск развития и уменьшает тяжесть течения остеоартроза и остеохондроза, способствует уменьшению выраженности болевого синдрома, замедляет прогрессирование нарушения функции суставов и снижает риск возникновения необходимости протезирования суставов [45].

Механизм защитного действия гормонотерапии.

В сердечно-сосудистой системе эстроген регулирует синтез важнейшего вазодилататора — оксида азота, путем активации фермента эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS при воздействии эстрогена на β -рецепторы. На этом основании эстрогенотерапия применяется у пациенток с преждевременной менопаузой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также у здоровых женщин с относительно недавней менопаузой [6]. Однако, при метаболическом синдроме, сахарном диабете, в сроки более 10 лет от начала менопаузы, у пациенток снижается уровень кофактора eNOS тетрагидробиоптерина, в результате эстроген перестает воздействовать на eNOS и становится активатором индуцибельной провоспалительной синтазы оксида азота iNOS. Таким образом, эстрогенотерапия теряет свой защитный эффект, связанный с повышением синтеза NO и начинает проявлять провоспалительный эффект за счет стимуляции образования свободных радикалов. В результате, эстрогенотерапия начинает приносить вред при вышеуказанных патологических состояниях [40].

Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний наиболее эффективным является применение гормонотерапии в период ранней менопаузы (менее 10 лет от ее начала), при условии отсутствия значимых нарушений углеводного обмена и клинически значимого атеросклероза [2, 40]. В других случаях гормонотерапия не приносит ожидаемой от нее пользы [4, 40]. В связи с этим, в настоящее время гормональная терапия не одобрена для профилактики метаболического синдрома и СД-2 ни в одних клинических рекомендациях, несмотря на полученные во многих исследованиях положительные эффекты на динамику массы тела, наличие висцераль-

ного жира и показатели углеводного обмена [46]. Назначать гормональную терапию пациенткам с метаболическим синдромом, СД-2 или сердечно-сосудистой патологией следует только после тщательного дообследования, консультации кардиолога и эндокринолога [45]. В любом случае, для пациенток с наличием сопутствующей патологии применение трансдермальной гормональной терапии является более оптимальным выбором с точки зрения соотношения эффективности и безопасности, в сравнении с пероральными формами препаратов [11]. Преимуществом трансдермальных препаратов является отсутствие первичного прохождения через печень, в то время как пероральные препараты подвергаются биотрансформации в печени с образованием проканцерогенных метаболитов, а также вызывают повышенный синтез прокоагулянтов, избыточную активацию РААС [5, 11]. Таким образом, применение трансдермальной терапии сопряжено со значительно меньшим риском опасных побочных эффектов, таких как сердечно-сосудистые события, тромбоэмболические осложнения и новые случаи рака матки, молочных желез [10].

Возможные механизмы повышенного риска сердечно-сосудистых и тромбоэмболических событий при применении гормональной терапии.

К возможным причинам, приводящим к переключению действия эстрогена с кардио- и вазопротективного на провоспалительное, относится прежде всего дефицит тетрагидробиоптерина — кофактора eNOS. Данный дефицит возникает вследствие обменных нарушений, характерных для пожилого возраста и метаболического синдрома. Также играет роль изменение структуры ЭР: в пожилом возрасте и при метаболическом синдроме происходит замещение α -рецепторов на β -рецепторы, что изменяет ответ на эстрогенотерапию [5, 44].

Кроме того, свой вклад вносит нарушение метаболизма половых гормонов в печени, особенно характерное для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При данном состоянии нарушается работа субъединиц цитохрома P450, приводящее к повышенному синтезу прокоагулянтов и провоспалительных цитокинов, активации (РААС) [38, 45].

Возможные механизмы повышенного риска онкозаболеваний на фоне приема гормональной терапии.

Прежде всего в образовании канцерогенных метаболитов половых гормонов играет роль нарушение работы ряда субъединиц цитохрома P450, возникающее при метаболическом синдроме, на фоне курения, регулярного употребления алкоголя, неправильного питания, дефицита ряда витаминов и микроэлементов [38, 45]. В результате пероральные гормональные препараты метаболизируются в печени с образованием токсических проканцерогенных метаболитов. Данные метаболиты способны повреждать ДНК и вызывать образование атипичных клеток. Кроме того, они стимулируют эстрогенчувствительные клетки к усиленной пролиферации, способствуя образованию доброкачественных и злокачественных опухолей [38,45].

Также имеет существенное значение нарушение выработки и оттока желчи, приводящее к замедлению элиминации эстрогена из организма, его накоплению с возникновением симптомов гиперэстрогемии [37].

Кроме того, повышенному риску рака на фоне применения гормональной терапии способствуют изменения состава микробиоты кишечника, особенно сопровождающихся запорами. При этом нарушается выведение токсичных метаболитов эстрогена из организма, усиливается их обратное всасывание с повторным поступлением в системный кровоток, что приводит к увеличению их концентрации в крови и в периферических тканях [38].

Среди прочего следует отметить, что при активных болезнях печени снижается выработка секс-гормон связывающего глобулина, что приводит к патологическому повышению биодоступности половых гормонов [38].

Выводы:

1. Менопаузальные пациентки с метаболическим синдромом нуждаются в консультации терапевта, а при выявлении сопутствующей патологии - кардиолога и эндокринолога, а также гастроэнтеролога для решения вопроса о возможности проведения гормональной терапии

2. Трансдермальная терапия является более безопасной альтернативой пероральной терапии, особенно на фоне метаболического синдрома, СД-2 и

симптомных ССЗ. Трансдермальная терапия обладает значительно более низким риском развития побочных эффектов по сравнению с пероральной у всех категорий пациенток, однако показывает себя достаточно эффективной в профилактике и лечении вазомоторных симптомов, в снижении риска висцерального ожирения, СД-2 сахарного диабета 2 типа и ССЗ.

3. Гормональная терапия приносит наибольшую пользу и создает наименьший риск при применении у здоровых женщин в возрасте до 60 лет и в сроки менее 10 лет от начала менопаузы. Гормональная терапия является эффективным методом лечения менопаузальных вазомоторных симптомов и профилактики остеопороза. Гормональная терапия способна снижать риск возникновения СД-2 и висцерального ожирения в ранние сроки от начала менопаузы, а также снижать риск сердечно-сосудистых событий, особенно на фоне стресса и в течение первого года от начала менопаузы у здоровых женщин в возрасте до 60 лет и в сроки менее 10 лет от начала менопаузы.

4. Гормональная терапия может не приносить ожидаемой от нее пользы и обладает повышенным риском побочных эффектов у пациенток с метаболическим синдромом, значимым атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа, а также на фоне вредных привычек и неправильного питания, поскольку при данных состояниях нарушается метаболизм половых гормонов.

Список использованной литературы

- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1221-1231.
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012;345:e6409.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended posts stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310:1353-1368.
- Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem.* 2014; 60: 68-77.
- Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause.* 2013; 20: 254-260.
- Wolff EF, He Y, Black DM, et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *FertilSteril.* 2013; 99: 1385-1391.
- Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, et al. Menopausal hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Stroke.* 2016; 47: 2910-2915.
- Połać I, Borowiecka M, Wilamowska A, Nowak P. Coagulation and fibrinolytic parameters in women and the effects of hormone therapy; comparison of transdermal and oral administration. *GynecolEndocrinol.* 2013; 29: 165-168.
- L'Hermite M. HRT optimization using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric.* 2013; 16 (suppl 1):44-53.
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J ThrombHaemost.* 2012; 10: 2277-2286.
- Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2014; 21: 260-266.
- 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.* 2010;340:c2519.
- Qureshi AI, Malik AA, Saeed O, Defillo A, Sherr GT, Suri MF. Hormone replacement therapy and the risk of subarachnoid hemorrhage in postmenopausal women. *J Neurosurg.* 2016;124:45-50.
- Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J ClinOncol.* 2008;26:1260-1268.
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010;172:1394-1403.

16. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013;34:171-208.
17. Stuenkel CA. Menopause hormone therapy and diabetes. *Climacteric.* 2017; 20: 11-21.
18. Sharifi M, Lewiecki EM. Conjugated estrogens combined with bazedoxifene: the first approved tissue selective estrogen complex therapy. *Expert Rev ClinPharmacol.* 2014; 7: 281-291.
19. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al. AACE medical guidelines for clinical practice for diagnosis and treatment of menopause. *EndocrPract.* 2011; 17(suppl 6).
20. Baber R. J, Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* 2016; 19 (2): 109—150.
21. De Villiers T. J., Hall J. E., Pinkerton J. V., Cerdas Perez S., Rees M., Yang C., Pierroz D. D. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric.* 2016; 19: 313—315.
22. Мычка В. Б., Толстов С. Н., Прохорова Ю. В., Салов И. А., Верткин А. А. Женщина на амбулаторном приеме: что должен знать терапевт? // *Доктор.Ру.* 2014; 55 (9): 67—75.
23. Овсянникова Т. В., Куликов Т. В. Индивидуальный выбор менопаузальной гормональной терапии // *Гинекология* 2016; 4: 59—62.
24. Иловайская И. А., Войташевский К. В. Молодильные яблоки XXI столетия. Менопаузальная гормональная терапия: возможность и риски // *StatusPraesens.* 2015; 5: 80—86.
25. Баранова Е. И., Большакова О. О., Зазерская И. Е., Юсипова Т. Х. Влияние заместительной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе // *Артериальная гипертензия.* 2015; 4: 372—377.
26. Григорян О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* 2013; 3: 103—108.
27. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Ячинская Т. В., Ковалева Т. Д. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор // *Гинекология.* 2015; 3: 94—39.
28. Юренева С. В., Ильина Л. М., Якушевская О. В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе // *Гинекология.* 2016; 1: 24—29.
29. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 г. № 15—4/10/2—5804.
30. Мадянов И. В., Мадянова Т. С. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? // *Лечащий Врач.* 2017; 3: 44—47.
31. Кузнецова Л. В., Павловская Е. А., Зазерская И. Е. Влияние эстроген-гестагенной терапии на клинические проявления суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде // *Фарматека.* 2016; 3: 57—61.
32. Попкова А. С., Черкашина А. В., Чачиашвили М. В., Сметнева Н. С. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета II и ХОБЛ в период менопаузального перехода // *Аллергология и иммунология.* 2016; 4: 242—245.
33. Успенская Ю. Б., Кузнецова И. В. Гормоны и фитогормоны: польза и риск для печени // *Гинекология.* 2014; 1: 35—40.
34. Маслова А. С. Медикаментозные поражения печени при лечении нарушений репродуктивной функции у женщин // *Світ медицини та біології.* 2015; 3 (51): 136—142
35. Di Martino V., Lebray P., Myers R. P. et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure // *Hepatology.* 2004; 40 (6): 1426—1433
36. Codes L., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy // *Gut.* 2007; 56: 390—395
37. Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Татарова Н. А., Радченко В. Г. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами, осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестаазом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014; 108 (8): 34—40
38. Радзинский В. Е., Еремичев Р. Ю. ЗГТ и экстрагенитальные заболевания. Доказанное к 2013 году // *Медицинский совет.* 2013; 8: 20—21
39. Прилепская В. Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // *РМЖ.* 2017; 2: 105—108
40. Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 13 (2): 191—196.
41. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Ячинская Т. В., Ковалева Т. Д. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор // *Гинекология.* 2015; 3: 94—39
42. Субханкулова А. Ф., Волчкова Н. С. Роль менопаузальной гормонотерапии в лечении артериальной гипертензии. В кн.: *Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема. Сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса.* 2017. С. 52.
43. Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Кардиометаболические факторы риска у женщин климактерического периода, возможности коррекции выявленных нарушений // *Дневник казанской школы.* 2017; 2 (16): 25—32.
44. Лесная О. А., Стуров Н. В., Выхристюк Ю. В. Персонализированная медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе // *Трудный пациент.* 2017; 1—2: 30—34.
45. Кузнецова И. В., Покуль Л. В., Бурчаков Д. И., Бурчакова М. Н., Беришвили М. В., Чугунова Н. А. Терапия и профилактика нарушений здоровья у женщин старше 40 лет: учеб. Пособие. М.: ИндексМед Медиа, 2017.
46. Толстов С. И., Салов И. А., Ребров А. П. Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности коррекции выявленных нарушений // *Фарматека.* 2017; 3: 36—40.
47. RadoslawSlopiena, EwaWender-Ozegowskab, Anita Rogowicz-Frontczakc et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide 2018. // *Maturitas*2018; 117: 6—10.
48. Petra Stutea, IulianaCeausub, Herman Depypere et al. // *Maturitas*2016; 92: 1—6.
49. Rhoda H. Cobin, Neil F. Goodman. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause — 2017 update. // *AACE Journals. Endocrine Practice.* 2017; 23: 7.

Менопаузальна гормональна терапія: сучасний стан проблеми

Проф. Л.В. Журавльова, Т.А. Рогачова

Харківський національний медичний університет

Стаття містить огляд сучасних міжнародних рекомендацій щодо проведення менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Обговорюється проблема неефективності і ризиків МГТ, пов'язаних з порушенням обміну статевих гормонів в літньому віці і при ряді поширених патологічних станів, особливо при метаболічному синдромі. Проводиться порівняльний аналіз ефективності та безпеки пероральних і трансдермальних форм МГТ. Представлений план обстеження для виявлення показань і протипоказань до МГТ. Обговорюється користь і ризик МГТ для різних вікових груп, а також при наявності певних супутніх захворювань.

Ключові слова: обмін статевих гормонів в літньому віці, менопаузальна гормональна терапія, метаболічний синдром.

Menopausal hormone therapy: modern state of the problem

Prof. L.V. Zhuravlyova, T.A. Rogachova

Kharkiv National Medical University

The article contains a review of current international guidelines for conducting menopausal hormone therapy (MHT). The problem of inefficiency and risks of MHT associated with impaired metabolism of sex hormones in the elderly and in a number of common pathological conditions, especially in the metabolic syndrome, is discussed. Comparative analysis of the effectiveness and safety of oral and transdermal forms of MHT is carried out. Examination plan to identify indications and contraindications for MHT is presented. The benefits and risks of MHT for various age groups are discussed, as well as in the presence of certain concomitant diseases.

Key Words: metabolism of sex hormones in the elderly, menopausal hormone therapy, metabolic syndrome

Контактна інформація: Журавльова Лариса Володимирівна —
зав. кафедрою внутрішньої медицини №3 ХНМУ, доктор медичних наук, професор.
Харків, 61022, пр. Науки 4, ХНМУ, кафедра внутрішньої медицини №3.
Факс (057) 705-66-59, телефон +38(050)400-21-95, e-mail l.zhuravlyova@mail.ru.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2018 р.