



# Менопаузальная гормональная терапия: современные подходы к применению и назначению

С.В. Пауков<sup>✉</sup>, С.А. Леваков, Н.А. Шешукова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

В работе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, касающейся современных представлений о целевых группах для менопаузальной гормональной терапии, особенностях ее применения, и практические рекомендации по назначению менопаузальной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальная гормональная терапия, дефицит эстрогенов, онкологические риски

**Для цитирования:** Пауков С.В., Леваков С.А., Шешукова Н.А. Менопаузальная гормональная терапия: современные подходы к применению и назначению. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):427–431. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202938

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

## Menopausal hormone therapy: modern approaches to use and prescription. A review

Sergei V. Paukov<sup>✉</sup>, Sergei A. Levakov, Natalia A. Sheshukova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

The paper presents a review of domestic and foreign literature on modern ideas about target groups for menopausal hormone therapy, the features of its use and practical recommendations for prescribing.

**Keywords:** menopause, menopausal hormone therapy, estrogen deficiency, cancer risks

**For citation:** Paukov SV, Levakov SA, Sheshukova NA. Menopausal hormone therapy: modern approaches to use and prescription. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):427–431. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202938

Вследствие общемировой тенденции к популяционному старению в настоящее время женщины среднего и пожилого возраста составляют значительную и растущую долю населения, поэтому проблемы старения имеют все большую актуальность как для врачей, так и для пациенток, с учетом того, что в 2020–2021 гг. во всем мире 657 млн женщин находились в возрасте 45–59 лет [1].

Здоровье в период менопаузы является важным аспектом здорового и успешного старения; известно, что у 85% женщин менопауза сопровождается развитием различных патологических состояний [2].

В соответствии с признанным стандартом концептуальной основой здоровой менопаузы является динамическое состояние вслед за необратимой потерей функций яичников с самовосприятием физического, физиологического и социального функционирования, позволяющее женщине достичь желаемой способности к адаптации и самоуправлению путем контроля за своим здоровьем. Эта концепция применима ко всем женщинам с момента вступления их в менопаузальный переход вне зависимости от естественного

или искусственного процесса снижения функций яичников [3].

В 2001 г. предложена международная клиничко-гормональная классификация этапов старения женской репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop). В 2011 г. она пересмотрена с учетом новых данных, полученных в результате многочисленных научных исследований, – STRAW+10. Согласно этой классификации можно выделить четыре периода климактерия: период менопаузального перехода (с развитием вариабельности менструальных циклов и до наступления менопаузы), сама менопауза (амеоррея в течение 12 мес), перименопауза (период менопаузального перехода плюс 12 мес после последней менструации) и постменопауза [4].

Постменопаузу можно подразделить на ранний и поздний периоды.

В раннем постменопаузальном периоде различают следующие фазы: +1a, +1b, +1c. Для этого периода характерно прогрессирующее увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона, снижение яичниками продукции эстрадиола, антимюллерова гормона и ингибина В. Эта фаза продолжает-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Пауков Сергей Вячеславович** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: paukov\_s\_v@staff.sechenov.ru

**Леваков Сергей Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Шешукова Наталия Алексеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup> **Sergei V. Paukov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Sergei A. Levakov** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Natalia A. Sheshukova** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

ся 5–8 лет, в течение которых чаще персистируют симптомы климактерического синдрома, в основном вазомоторные [5].

Для наступающего за ним позднего постменопаузального периода (+2) характерно снижение выраженности вазомоторных симптомов, но возможна и их длительная персистенция (в 15–18% случаев). В период поздней постменопаузы на первый план выходят признаки соматического старения [6].

Когда же можно поставить диагноз климактерического синдрома? В Клинических рекомендациях Минздрава России по менопаузе (2021 г.) перечислены возможные патогномоничные признаки климакса: это вазомоторные симптомы (приливы, повышенная ночная потливость, озноб), психоэмоциональные симптомы (депрессия, раздражительность, возбудимость, инсомния и нарушение когнитивных способностей), мочеполовые и сексуальные расстройства (диспареуния, зуд, жжение во влагалище, дизурические расстройства различной степени выраженности), а также скелетно-мышечная симптоматика (миалгии, артралгии).

Для постановки диагноза климактерического синдрома в настоящее время достаточно наличия факта аменореи в течение 12 мес или хотя бы одного симптома (или/и их сочетания) из наиболее часто проявляющихся, при этом такой симптом, как приливы, может сохраняться в течение более 10 лет после наступления менопаузы [7].

Для профилактики и лечения менопаузальных расстройств и рекомендуется назначение заместительной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). На сегодняшний день МГТ – «золотой стандарт» лечения климактерических расстройств согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе: NICE, EMAS, NAMS, IMS, POAG. Цель использования МГТ у женщин в пери- и постменопаузе – это не восстановление их репродуктивной функции, а частичное восполнение дефицита половых гормонов с использованием минимально-оптимальных доз гормональных препаратов для улучшения общего состояния женщины, купирования имеющихся климактерических симптомов и обеспечения профилактики поздних менопаузальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной, урогенитальной и других систем организма пациентки.

Увы, несмотря на активное продвижения данного вида профилактики и лечения менопаузальных расстройств, назначение МГТ в Российской Федерации еще недостаточно популярно. Так, по данным ряда отечественных авторов, при уровне назначения МГТ в развитых странах 3–4% женщин в возрасте 45–69 лет этот вид терапии в РФ назначается явно недостаточно: 1,3% женщин в возрасте 45–69 лет. Это в 5 раз меньше, чем необходимо, и в 3 раза меньше, чем в развитых странах! Если МГТ в РФ будет принимать столько же женщин, сколько в развитых странах, медико-демографический и экономический эффекты возрастут в 2,5 раза по сравнению с настоящим уровнем. При идеальном сценарии, т.е. при назначении МГТ в РФ всем женщинам с выраженными симптомами менопаузы (10,7% в возрасте 45–59 лет) и за вычетом тех, у кого имеются противопоказания к назначению этой терапии, эти эффекты возрастут в 4,8 раза!

Тем не менее немалому числу медицинских специалистов кажется логичным и безопасным решение избегать назначения МГТ, предполагая, что это определено не причиняет вреда, тогда как решение о назначении только эстрогена или прогестина может нести онкологические и тромбоземблические риски и даже привести к судебному разбирательству в случае потенциально связанного осложнения. Однако известно, что преждевременная менопауза и гипогонадизм сокращают продолжительность жизни женщин на годы из-за скелетных и сердечно-сосудистых последствий, и этот негативный эффект коррелирует с продолжительностью периода гипострогенемии [8].

Множество проведенных в последние десятилетия отечественных и зарубежных исследований достоверно показа-

ли, что МГТ – это не только эффективное, но и безопасное лечение в период пери- и постменопаузы, которое предлагает больше преимуществ, чем недостатков для женщин до 60 лет или длительности менопаузы до 10 лет.

Тем не менее стоит учитывать и полученные данные о том, что истощение эстрадиола в результате овариэктомии или после менопаузы может снижать экспрессию генов, необходимых для эффективного расхода энергии и генов, участвующих в метаболизме жирных кислот, которые могут вызвать ожирение или метаболический синдром. Дефицит эстрогенов приводит к висцерально-абдоминальному ожирению (саркопеническое ожирение), для которого характерна быстрая прибавка массы тела, инсулинорезистентность, развитие артериальной гипертензии и дислипидемии, что существенно повышает риски возникновения сердечно-сосудистых катастроф [4, 9].

Помимо перечисленного 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечают симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульво-вагинальной атрофии (ВВА), которая по влиянию на снижение качества жизни сравнима с артритом, хронической обструктивной болезнью легких, астмой и синдромом раздраженного кишечника. Отмечено, что тяжелые формы ВВА/ГУМС – ранний маркер плохого общего состояния здоровья. В когорте ВВА значительно выше доля женщин с диагнозом стенокардии, остеопороза, мигрени, бессонницы и тревожных расстройств [10].

С учетом изложенного интересны результаты трех недавних проведенных проспективных исследований по МГТ, в которых изучались коронарные заболевания: DOPS (Danish Osteoporosis prevent Study), KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) и ELITE (Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol) показали эффективность МГТ для снижения риска менопаузальных осложнений. Так, были получены данные о том, что:

- входящие в состав МГТ эстрогены снижают частоту вазомоторных симптомов на 75%, а их интенсивность – на 87%, таким образом повышая качество жизни за счет устранения данной симптоматики;
- стандартная доза эстрогенов предотвращает потерю костной массы за счет ингибирования активности остеокластов (но не является 1-й линией лечения остеопороза, это – профилактика);
- МГТ снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа;
- МГТ снижает риск метаболических нарушений: значительно снижается накопление абдоминального жира с развитием саркопенического ожирения;
- МГТ снижает риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у здоровых женщин в течение 10 лет менопаузы [11].

Известно, что эстрадиол играет ключевую роль в нейробиологии старения, отчасти из-за обширной взаимосвязи нервной и эндокринной систем. Этот аспект старения имеет фундаментальное значение для женского мозга, поскольку у всех женщин наблюдается снижение уровня циркулирующего эстрадиола в среднем возрасте, после менопаузы. Учитывая важность эстрадиола для функционирования мозга, неудивительно, что до 80% женщин в перименопаузе и постменопаузе сообщают о неврологических симптомах, включая изменения в терморегуляции (вазомоторные симптомы), настроении, сне и когнитивных функциях вплоть до развития болезни Альцгеймера (накопление  $\beta$ -амилоида в мозге женщин в постменопаузе увеличивается в 3–4 раза по сравнению с накоплением в репродуктивном периоде).

Некоторые авторы утверждают, что МГТ, назначаемая здоровым женщинам в перименопаузе и в начале постменопаузы в возрасте до 60 лет в течение примерно 5 лет, может быть рекомендована для поддержки когнитивных функций с тщательным учетом других рисков. Появляется все больше

доказательств того, что применение МГТ в период ранней менопаузы и при наличии симптомов может помочь сохранить неврологическое здоровье и снизить риск развития болезни Альцгеймера [12].

Сходные данные о высокой эффективности МГТ в отношении профилактики рисков осложнений в постменопаузе получены и в исследованиях отечественных авторов. Показано, что своевременно и правильно подобранная МГТ способна: предотвратить вазомоторные симптомы в 75% случаев, снизить риск перелома шейки бедра на 30%, снизить риск развития сахарного диабета на 30%, снизить смертность от сердечно-сосудистых осложнений на 12–54% и при этом снизить общую смертность на 31% среди женщин в возрасте 50–59 лет, а также снизить риск развития рака кишечника, легких, печени [13, 14].

Интересные результаты получены при оценке течения вирусной инфекции COVID-19 у больных, находящихся на МГТ. Недавно проведенное популяционное исследование (151 193 реципиента с МГТ и 152 637 – без МГТ) зафиксировало значительно более низкие риски неблагоприятного исхода COVID-19 для женщин на МГТ (95% доверительный интервал 0,05–0,94). В ретроспективном исследовании МГТ снижала риск летальных исходов у женщин старше 50 лет более чем на 50%!

Другое ретроспективное исследование, проведенное в Швеции, также подтвердило снижение смертности от COVID-19 среди получающих МГТ в постменопаузе, что может объясняться стимулированием эстрогенами и прогестагенами иммунных клеток организма, при этом показано снижение продукции провоспалительных факторов (интерлейкина – ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , CCR2 и др.) и повышение выработки противовоспалительных агентов (ИЛ-4, 10, 27, Annexin A1), что предотвращает развитие цитокинового шторма при COVID-19 и способствует снижению смертности от этой инфекции [15–17].

Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации акушеров-гинекологов (2020 г.) показаниями для проведения МГТ являются:

- вазомоторные симптомы с нарушениями сна, изменением настроения;
- симптомы генитоуринарного синдрома, диспареуния;
- снижение качества жизни, связанное с климактерием: артралгии, миалгии, ухудшение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза, билатеральная овариэктомия;
- профилактика и лечение остеопороза в постменопаузе.

Противопоказаниями к МГТ, согласно современным рекомендациям, считаются:

- кровотечения из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы – РМЖ (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстрогенозависимые злокачественные новообразования (эндометрия, матки, яичников);
- острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), злокачественные опухоли печени;
- тромбозы (артериальные или венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен голени);
- тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения;
- наличие миомы матки с субмукозным расположением узлов;
- наличие полипа эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия;
- прогестагенозависимые новообразования (например, менингиома) [6].

Как уже сказано, одной из причин недостаточного применения МГТ в нашей стране является онкобоязнь при назначении гормонов у возрастных пациенток. Тем не менее мнения ученых об этом различаются. Основываясь на исследовании литературы, ряд авторов группируют опухоли в отношении онкологического риска правильно подобранной МГТ у выживших после рака следующим образом:

- «МГТ является благоприятной»: рак эндометрия 1-го типа, аденокарцинома шейки матки, гематологические злокачественные новообразования, локальная злокачественная меланома кожи, колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак;

- «ЗГТ нейтральна»: у носителей мутации *BRCA 1/2* без рака, при раке эндометрия 2-го типа, карциносаркоме матки и аденокарциноме, некоторых видах рака яичников, плоскоклеточном раке шейки матки, влагалища и вульвы, пролактиноме, раке почек, раке поджелудочной железы и раке щитовидной железы;

- «ЗГТ относительно противопоказана» по различным причинам: лейомиосаркома, некоторые виды опухоли яичников, опухоли головного мозга, запущенная метастатическая злокачественная меланома, рак легких, рак желудка, рак мочевого пузыря;

- «ЗГТ является неэффективной и, следовательно, противопоказана»: рак молочных желез, саркома стромы эндометрия, менингиома, глиома, положительный к гормональным рецепторам рак желудка и мочевого пузыря.

В актуальных обзорах литературы имеется немало упоминаний о том, что правильно подобранная МГТ имеет много положительных эффектов на риски развития различных опухолей:

- МГТ снижает частоту В-клеточных неходжкинских лимфом у женщин в постменопаузе и имеет либо нейтральное влияние на злокачественные гематологические заболевания, либо положительное;

- МГТ имеет положительное влияние на частоту развития колоректального рака;

- МГТ снижает развитие гепатоцеллюлярного рака: сильное антиоксидантное действие эстрогенов предотвращает фиброз – ключевой фактор в развитии рака печени;

- МГТ либо не увеличивает рецидивы эпителиального рака яичников, либо же значительно повышает выживаемость пациенток. Рак шейки матки, опухоли почек, рак поджелудочной и щитовидной желез не являются противопоказанием к назначению МГТ;

- **НО!** МГТ противопоказана при: раке молочных желез, лейомиосаркоме и саркоме эндометрия, опухолях головного мозга (менингиоме, глиоме), раке легких, мочевого пузыря, меланоме и раке желудка, что подтверждает данные, указанные в Клинических рекомендациях Минздрава России и РОАГ по менопаузе (2020–2021 гг.) [6, 7, 18].

Немалое значение в прогнозе онкологических рисков в постменопаузе, особенно риска развития РМЖ на фоне комбинированной МГТ, имеет правильный выбор прогестагенового компонента лечения. В проведенном в Финляндии в 2009 г. когортном исследовании при изучении 50 210 женщин старше 50 лет, получавших МГТ в течение 5 лет, показано, что средние показатели риска развития РМЖ были минимальными при применении комбинации эстрадиола с дидрогестероном (риск 1,3 при величине риска в популяции 1,0), затем следовали комбинации Е2 с медроксипрогестерона ацетатом (1,64), норэтистерона ацетатом (2,03) и прочими гестагенами (2,07). Таким образом, МГТ с дидрогестероном не показала увеличения риска РМЖ и делает назначение комбинированной терапии более безопасной [19, 20], а в отечественных клинических рекомендациях РОАГ указывается, что «микронизированный прогестерон и дидрогестерон в наименьшей мере ассоциированы с риском развития РМЖ по сравнению с другими прогестагенами» [6].

В настоящее время на этапе постановки диагноза климактерического синдрома согласно Клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерические состояния у женщин» (2021 г.) рекомендовано проведение следующего обследования пациенток:

1. Визуальное обследование. Включает в себя как бимануальное влагалищное исследование, так и пальпацию молочных желез. Учитывая возрастающую частоту ожирения в период менопаузы, рекомендовано провести измерение окружности талии (<80 см – ожирение), а также вычисление индекса массы тела.

2. Стандартное цитологическое обследование шейки матки (жидкостная цитология, ПАП-тест + полимеразная цепная реакция на вирус папилломы человека типов высокого канцерогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, а при необходимости также относительно высокого канцерогенного риска – 26, 30, 53, 66, 68, 69, 70, 83, 85, 97).

3. Определение pH вагинального секрета.

4. Лабораторное обследование: исследование уровня гормонов крови (фолликулостимулирующего, тиреотропного гормона, пролактин – по показаниям).

5. Измерение уровня 25-ОН витамина D в крови (при факторах риска развития остеопороза).

6. Инструментальное обследование:

- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия);

- ультразвуковое исследование органов малого таза;

- маммография в двух проекциях (у женщин от 40 до 75 лет 1 раз в 2 года) [6, 21].

Для достижения максимального эффекта от проводимой заместительной МГТ следует соблюдать условия ее безопасности («безопасность лекарственного средства – это степень его влияния на органы и системы организма» – GCP General Guidelines, Geneva, 1991). К этим условиям можно отнести прежде всего индивидуальный подход к каждой пациентке – это является приоритетным при выборе тактики лечения климактерических расстройств. Учитывая современную концепцию персонализации МГТ, врач должен персонализировать ее с учетом факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочных желез, постменопаузального остеопороза и коморбидных состояний, т.е. необходим подбор минимальной эффективной дозировки гормонов, определение лекарственной формы препаратов МГТ (пероральные, трансдермальные) и использование режима назначения лечения с учетом возраста, стадии репродуктивного старения (STRAW+10) и потребностей самой пациентки.

В настоящее время в РФ зарегистрированы формы комбинированных пероральных препаратов для проведения МГТ в циклическом и непрерывном режиме, а также трансдермальные формы в виде пластырей и гелей. Для назначения в циклическом режиме доступны препараты, содержащие стандартную дозу (2 мг) эстрадиола: эстрадиола гемигидрат 2 мг/дидрогестерон 10 мг; эстрадиола валерат 2 мг/левоноргестрел 150 мкг; эстрадиола валерат 2 мг/норгестрел 500 мкг; эстрадиола валерат 2 мг/ципротерона ацетат 1 мг. При этом большинством международных экспертных сообществ по менопаузе (BMS, EMAS, IMS, POAG и AMS) в качестве гестагена при МГТ указан именно дидрогестерон 10 мг, который занимает первую позицию в их клинических рекомендациях (2020–2021 гг.) [1, 22–25].

В непрерывном режиме используются: эстрадиола гемигидрат 1 мг/дидрогестерон 5 мг; эстрадиола гемигидрат 1 мг/дроспиренон 2 мг; эстрадиола гемигидрат 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг; эстрадиола гемигидрат 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг; тиболон 2,5 мг. Согласно опросам женщин преимуществом непрерывной МГТ является удобство ее использования: отсутствие необходимости тщательного контроля приема препаратов, а также отсутствие менструальноподоб-

ной реакции. Непрерывный прием комбинации E2/дидрогестерон также улучшает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и способствует профилактике остеопороза, что весьма актуально: в РФ при переломах шейки бедра в течение первого года смертность составляет 40%, а 60% становятся инвалидами.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании продолжительностью 1 год с участием 214 здоровых женщин в постменопаузе показано, что после 6 мес непрерывной МГТ у всех женщин наблюдалось значительное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходным уровнем. Через 12 мес лечения наблюдалось дальнейшее улучшение как МПКТ поясничного отдела позвоночника, так и МПКТ бедренной кости [26].

Для трансдермального применения можно рекомендовать назначение 0,75 мг эстрадиола гемигидрата 0,06% накожного геля (1,5 г), а также 50 мкг/сут эстрадиола – накожный пластырь 1 раз в 7 дней. При мочеполовом синдроме в период менопаузы, который не купируется негормональными средствами, показано лечение низкими дозами вагинальных эстрогенов в виде кремов, таблеток и свечей или же других методов гормональной терапии (например, дегидроэпиандростерона, вагинального тестостерона) [27].

Согласно временной гипотезе «терапевтического окна» старт МГТ лучше начинать до 60 лет и при длительности менопаузы менее 10 лет, т.е. оптимальное время старта МГТ – период менопаузального перехода и/или первые 5 лет менопаузы, а индивидуальный подход к выбору МГТ охватывает учет таких факторов, как наличие или отсутствие матки, пути введения МГТ, оценка степени тяжести сопутствующих заболеваний и выраженности имеющихся климактерических симптомов [2]. В заявлении Североамериканского общества по менопаузе (NICE) по назначению МГТ (2022 г.) сказано, что для женщин моложе 60 лет или менее 10 лет менопаузы, при отсутствии противопоказаний, соотношение пользы и риска является благоприятным для лечения приливов и профилактики остеопороза. МГТ более чем через 10 лет после начала менопаузы или в возрасте старше 60 лет: соотношение риск/польза менее благоприятно из-за более высоких абсолютных рисков ишемической болезни сердца, инсульта, венозной тромбоэмболии и деменции.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что начинать МГТ рекомендуется с низкой дозы гормонов (0,5–1,0 мг эстрадиола), так как ультранизкодозированные эстрогены столь же эффективны, но имеют более благоприятный профиль безопасности по сравнению со стандартными дозами МГТ. Также следует подобрать и современный метаболически нейтральный гестаген для предотвращения гиперплазии эндометрия у пациенток с сохраненной маткой. Указывается, что при применении системной МГТ необходим периодический контроль гормонов крови.

Стоит отметить, что после назначения МГТ оценка ее эффективности и приемлемости проводится через 1–2 мес после начала терапии, далее – каждые 6 мес в течение первого года терапии, затем – 1 раз в год на фоне приема МГТ [27].

В настоящее время рекомендованы следующие алгоритмы назначения МГТ с учетом периода менопаузы. Отмечена более высокая терапевтическая эффективность начала лечения в период менопаузального перехода.

Для старта МГТ в перименопаузе: при выборе циклической комбинированной МГТ рекомендована для начала низкодозированная терапия 1 мг E2/5 мг дидрогестерона. При сохранении менопаузальных симптомов в течении 1–2 мес пациентка переводится на стандартную дозу МГТ: 2 мг E2/10 мг дидрогестерона.

Схема начала применения МГТ в постменопаузе: начинают с низкодозированной терапии 1 мг E2/5 мг дидрогестерона в течение 3–5 лет, после чего проводится клиническое обследование и оценка терапевтической эффективности. При

позитивной оценке можно перевести пациентку на ультранизкодозированную МГТ – 0,5 мг E2/2,5 мг дидрогестерона. При этом оценка эффективности терапии проводится 1 раз в год в обязательном порядке.

Также в постменопаузе возможен и старт с ультранизкой дозы: назначение ультранизкодозированной МГТ 0,5 мг E2/2,5 мг дидрогестерона. Оценка эффективности проводится через 1–2 мес, при недостаточном терапевтическом эффекте рекомендован переход на низкодозированную терапию 1 мг E2/5 мг дидрогестерона [28, 29].

В заключение хочется отметить, что, согласно современному подходу к применению заместительной менопаузальной терапии, длительность проведения МГТ не ограничена конкретными сроками и зависит прежде всего от таких факторов, как цели ее назначения, эффективность проводимого лечения и приемлемость для пациентки. При этом необходимо ежегодно проводить оценку соотношения пользы и риска на фоне приема МГТ с решением вопроса о целесообразности продолжения лечения, прекращения лечения или перевода пациентки на ультранизкодозированную комбинированную терапию [28].

Таким образом, обобщая вышеизложенное, можно заключить, что на сегодняшний день МГТ остается наиболее эффективным и безопасным методом лечения менопаузальных симптомов, улучшения качества жизни пациенток. При назначении МГТ необходим индивидуальный подбор препаратов с учетом имеющихся настоящих и потенциальных рисков. Рассмотрение МГТ должно быть частью общей стратегии взаимодействия гинеколога-клинициста с пациентками, включающей рекомендации не только по применению МГТ, но и по здоровому образу жизни: соответствующей диеты, физических упражнений, отказа от курения для поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- EMAS press release: Menopause in the workplace must become a global policy, 2020.
- Драбкина Ю.С. Менопаузальная гормональная терапия: новый взгляд на старые проблемы. *Медицинский совет.* 2019;(13):138-41 [Drabkina Yu.S. Menopausal hormone therapy: new look at old problems. *Meditsinskiy sovet.* 2019;(13):138-41 (in Russian)].
- Jaspers L, Daan NM, van Dijk GM, et al. Health in Middle-Aged and Elderly women: a conceptual framework for healthy menopause. *Maturitas.* 2015;81(1):93-8. DOI:10.1016/j.maturitas.2015.02.010
- Goyal S, Baruah M, Devi R, Jain K. Study on relation of metabolic syndrome with menopause. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):55-60. DOI:10.1007/s12291-012-0243-6.
- Harlow SD, Gass M, Hall IE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing an unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012;15(2):105-14.
- Менопауза и климактерические состояния у женщин. Клинические рекомендации РООАГ, КР117, 2021 [Menopauza i klimaktericheskie sostoiania u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii ROAG, KR117, 2021 (in Russian)].

- Менопауза и климактерические состояния у женщин. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021 [Menopauza i klimaktericheskie sostoiania u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *Оргздрав.* 2020;6(4):23-53 [Ulumbeкова GE, Khudova Iu. Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo efekta pri prieme menopauzal'noi gormonal'noi terapii. *Orgzdrav.* 2020;6(4):23-53 (in Russian)].
- Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литера, 2008 [Smetnik VP. Meditsina klimakterii. Moscow: Litera, 2008 (in Russian)].
- Krichman MI. American-European difference in views on vulvo-vaginal atrophy. *Menopausal.* 2016;19:252-5.
- Academic Committee of the Korean Society of Menopause; Lee SR, Cho MK, Cho YJ, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guideline. *J Menopausal Med.* 2020;26(2):69-92. DOI:10.6118/jmm.20000
- Jett S, Shelbaum E, Jang G, et al. Ovarian steroid hormones: A long overlooked but critical contributor to brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:948219. DOI:10.3389/fnagi.2022.948219
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М., и др. Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Ярославль, 2010 [Sukhikh GT, Smetnik VP, Il'ina LM, et al. Prakticheskie rekomendatsii. Vedenie zhenshchin v peri- i postmenopauze. Yaroslavl, 2010 (in Russian)].
- Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.М., и др. Профилактика преждевременного старения у женщин. Методические рекомендации. М.: Минздрав России, 2018 [Tkacheva ON, Dobrokhotova IuE, Dudinskaya EM, et al. Profilaktika prezhdevremennogo starenia u zhenshchin. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Minzrav Rossii, 2018 (in Russian)].
- Averyanova M, Vishnyakova P, Yakushevskaya O, et al. Sex hormones and immune system: Menopausal Hormone Therapy in the context of COVID-19 pandemic. *Front Immunol.* 2022;13:928171. DOI:10.3389/fimmu.2022.928171
- Costaira R, Lee KA, Murray B, et al. Estrogens and COVID-19 symptoms: association with women from the COVID-19 study. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257051. DOI:10.1371/journal.pone.0257051
- Sund M, Forneca-Rodrigues O, Josephman A, et al. Association between pharmaceutical modulation of estrogen in postmenopausal women in Sweden and death causes due COVID-19: a cohort study. *BMJ Open.* 2022;2(2):e053032. DOI:10.1136/bmjopen-2021-053032
- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):63-78.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O, et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-progestagen therapy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):65-79. DOI:10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6
- Ruan X, Mueck AO. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;18(371). DOI:10.1515/hmbci-2018-0019
- Arbin N, Tomassino M, Depuidt C, Deliner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol.* 2014;243:431-5.
- Baber RG, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109-50. DOI:10.3109/13697137.2015.1129166
- BMS Handbook. 6th ed. London. 2020.
- EMAS resource area on menopause in the workplace. Available at: <https://www.emas-online.org/emas-and-menopause-in-the-workplace-2021>. Accessed: 20.01.2021.
- EMAS 2021 Global Recommendations on Menopause in the Workplace.
- Greenwald MV, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17-beta estradiol in prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effect. *Menopause.* 2015;12(6):741-8. DOI:10.1097/01.gme.0000184425.73567.12
- The 2022 hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;28(9):767-70.
- Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И., и др. Алгоритм применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РООАГ, РАОАГ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология.* 2021;3:210-21 [Ashrafiyan LA, Balan VE, Baranov II, et al. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of peri- and postmenopause. Joint position statement of RSOAG RAM, AGE, RAOP experts. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;3:210-21 (in Russian)].
- Australian Menopause Society. Available at: <https://www.Menopause.org.au/hp/management/early-menopause>. Accessed: 20.01.2021.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

07.02.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU