

# ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЭСТРОГЕН- ЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МАТКИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



## М.В. МЕДВЕДЕВ

д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ORCID: 0000-0002-0443-0572

## Ю.В. ДОНСКАЯ

аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

### Контакты:

Медведев Михаил Владимирович  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», кафедра акушерства и гинекологии  
49044, Днепр, Вернадского, 9  
тел.: +38 (067) 737 81 17  
e-mail: medvedev.mv@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

В Украине, как и во всем мире, в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению среднего возраста населения, в особенности женского. Это неотъемлемо приводит к повышению значимости проблем менопаузы для гинеколога. Менопауза является естественным этапом старения репродуктивной системы и переносится крайне индивидуально – начиная с практически бессимптомного течения и заканчивая тяжелыми полисимптомными расстройствами, которые не только значительно снижают качество жизни, но и приводят к резкому снижению трудоспособности [1–4].

Не вызывает сомнений, что наиболее эффективным методом лечения климактерических расстройств является заместительная (менопаузальная) гормональная терапия (МГТ) [1]. Как и в случае любого эффективного метода лечения, использование МГТ сопряжено не только с существенной потенциальной пользой, но и с рисками ее применения [1, 5].

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Установлено, что в перименопаузальном периоде в плазме крови повышается уровень общего холестерина (ХС), а также возникают различные виды дислипидемий, приводящих к прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов [6]. Это происходит частично в результате потери защитного влияния эстрогенов, что и объясняет быстрое прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин постменопаузального возраста.

Благоприятное влияние МГТ на обмен липидов заключается в следующем: эстрогены снижают активность печеночной липазы, клиренс липопротеинов высокой плотности (что проявляется в повышении их уровня) и одновременно усиливают синтез аполипопротеина А-I, синтез и экспрессию печеночных рецепторов для ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), конверсию ХС-ЛПНП в ХС липопротеинов очень низкой плотности [5–7].

Антиатерогенными свойствами обладают лишь эстрогены, однако монотерапия эстрогенами может быть рекомендована исключительно женщинам, у которых по тем или иным причинам удалена матка. Следует отметить, что женщины после абляции эндометрия не входят в данную группу из-за сохраняющегося риска рака эндометрия. Поэтому в клинической практике для МГТ используют препараты, содержащие эстрогены и гестагены [1, 5].

Следует отметить, что, несмотря на известные механизмы положительного влияния эстрогенов на липидный профиль, имеются противоречивые взгляды на их протекторную роль в составе МГТ в отношении ССЗ. Лишь в последние годы отмечено «потепление» отношения авторов к этой проблеме. Это нашло свое отражение в пересмотренных рекомендациях Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS) от 2016 г., где либерализовано использование эстроген-гестагенных препаратов у женщин с функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы в пределах 10-летне-

го «терапевтического окна» после наступления менопаузы [5, 7–9].

В последние годы терапевты и кардиологи считают оправданным и даже целесообразным использование МГТ у женщин в менопаузе для профилактики атеросклеротических изменений в коронарных сосудах [1, 5]. Более того, установлено улучшение мозгового кровообращения и стимуляция функции нейронов при болезни Альцгеймера, в развитии которой определяющую роль играет атеросклероз. У менопаузальных женщин под влиянием МГТ также отмечено снижение частоты слабоумия на 29% [10].

Крайне важно, чтобы все женщины были обследованы гинекологом для выявления факторов риска развития ишемической болезни сердца, включающих неблагоприятный семейный анамнез, дислипидемию, артериальную гипертензию и курение; дополнительное отрицательное воздействие оказывают ожирение, сахарный диабет, гиподинамия и стресс. Вполне целесообразным является применение в повседневной практике шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), по которой оценивают риск смерти от сердечно-сосудистой патологии [11]. К сожалению, только в последние несколько лет стал подниматься вопрос о существенной роли, которую может играть акушер-гинеколог: активно участвовать в первичной профилактике ССЗ и быть в курсе современных рекомендаций по контролю уровня артериального давления, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению риска развития ССЗ, и в случае необходимости направлять пациенток на консультацию к кардиологу или терапевту. Кроме того, акушер-гинеколог должен обратить внимание пациенток на то, что они могут сами активно влиять на коронарные риски путем модификации диеты и образа жизни. Ключевые практические выводы по этому вопросу, разработанные на основе доказательных данных, представлены в отечественных практических рекомендациях Национального консенсуса по ведению пациенток в климактерии от 2016 г. [1].

Еще одна проблема в период постменопаузы, которой уделяется недостаточно внимания со стороны клиницистов – это остеопороз. Своевременно назначенная МГТ является очень эффективной профилактикой постменопаузального остеопороза. МГТ не только предотвращает потерю костной массы у женщин в постменопаузе, но и увеличивает ее у 95% пациенток [12]. Эстрогены проявляют прямое и опосредованное воздействие на процессы метаболизма

в костной ткани. Биологическое действие эстрогенов состоит в снижении скорости процессов разрушения в костной ткани и стимуляции высвобождения биологически активных веществ, которые участвуют в процессах активации остеобластов. В свою очередь, опосредованное действие эстрогенов на костную ткань реализуется посредством усиления секреции кальцитонина – гормона, вырабатываемого клетками щитовидной железы и подавляющего процессы резорбции в костной ткани. Эффект наиболее выражен, если МГТ начата как можно раньше после наступления менопаузы [1, 5].

Возраст 45–50 лет для украинских женщин, к сожалению, ассоциируется с ростом числа таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, атеросклероз, проблемы с мочеполовой системой. Наиболее частой гинекологической патологией у женщин 45–55 лет являются аномальные маточные кровотечения (АМК), которые занимают первое место среди причин госпитализации [1, 2, 13]. Во время перименопаузы из-за возрастной перестройки гипоталамуса нарушается строгая цикличность выделения гонадотропных гормонов гипофиза. Результатом этих гормональных сдвигов являются нарушения процессов пролиферации и секреторной трансформации эндометрия, что может приводить к ациклическим маточным кровотечениям. Чрезмерная кровопотеря создает опасность возникновения железодефицитной анемии, вызывает боязнь онкологических заболеваний, служит причиной расстройств сексуальной жизни женщины, вызывает личностные нарушения, снижает качество жизни [3, 13].

У пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузальном возрасте наблюдаются следующие клинические особенности: статистически значимо более высокая распространенность данной патологии в возрасте 46–49 лет, высокая частота АМК (72,2%), рецидивирующий характер течения (24,2%) [14]. Кровотечения в пери- и постменопаузе могут возникать не только на фоне органических изменений в эндометрии, но и на фоне изменений в миометрии: лейомиомы матки, аденомиоза. Общеизвестно, что у больных с упомянутыми процессами имеет место гиперэстрогения, при этом на ее фоне у всех обследованных преобладает эстриол [15]. Эстриол – биологически мощный эстроген, повышенная концентрация которого может привести к возникновению пролиферативных процессов в гормонозависимых тканях. В перименопаузе и при сохраненном менструальном цикле гормональная



При простой и комплексной неатипичной гиперплазии эндометрия, а также ее сочетании с аденомиозом и/или эндометриозом в качестве заместительной гормональной терапии может быть применен препарат, содержащий комбинацию левоноргестрела с эстрадиолом

терапия направлена на формирование нормального ритма менструаций и устранение прогестерон-дефицитного состояния, а также на уменьшение кровопотери путем подавления роста эндометрия и его секреторной трансформации.

Производные 19-норстероидного ряда гестагенов, в частности, левоноргестрел являются стандартом терапии среди гестагенов в отношении антипролиферативного влияния на эндометрий. Именно с левоноргестрелом сравнивают эффективность новых гестагенов. Левоноргестрел в виде внутриматочной рилизинг-системы и оральной формы включен в большинство исследований и клинических рекомендаций, посвященных терапии хронических тяжелых менструальных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия. При этом следует отметить, что левоноргестрел обладает менее выраженными андрогенными свойствами в сравнении с другими производными 19-нортестостерона, практически не повышая уровень ЛПНП и тем самым не увеличивая риск ССЗ [16–18].

Вполне оправданным вариантом МГТ у женщин перименопаузального возраста, нуждающихся в дополнительном лечении гиперпластических процессов эндометрия либо эндометриоза и ассоциированных с ними АМК, могут быть препараты, включающие комбинацию эстрадиола валерата (2 мг) и левоноргестрела (0,15 мг). К преимуществам подобных комбинаций относятся:

- высокая эффективность при атрофических расстройствах мочеполовой системы;
- положительное влияние на липидный профиль;
- эффективное уменьшение климактерических симптомов;
- благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему;
- повышение минеральной плотности костной ткани;
- эффективная защита эндометрия от гиперплазии и подавление генитальных, а также экстрагенитальных очагов эндометриоза;

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Національний консенсус щодо ведення пацієнок у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – №1 (27). – С. 8–25.  
National consensus on management patients in menopause. Reproductive Endocrinology 1.27 (2016): 8–25.
2. Sturdee, D.W., Pines, A., IMS Writing Group. "Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health." Climacteric 3.14 (2011): 302–20.
3. Strawbridge, W.J., Cohen, R.D., Shema, S.J., Kaplan, G.A. "Successful aging: predictors and associated activities." Am J Epidemiol 2.144 (1996): 135–41.
4. de Villiers, T.J., Pines, A., Panay, N., et al. "Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health." Climacteric 3.16 (2013): 316–37.
5. Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A., IMS Writing Group. "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." Climacteric 2.19 (2016): 109–50.
6. Sager, H.B., Linsel-Nitschke, P., Mayer, B., et al. "Physicians' perception of guideline-recommended low-density lipoprotein target values: characteristics of misclassified patients." Eur Heart J 10.31 (2010): 1266–73.

• положительное влияние дополнительной андрогенной активности левоноргестрела на психологический комфорт и гармоничную сексуальную жизнь.

Методами лечения гиперпластических процессов эндометрия являются гормональная терапия либо оперативное лечение. Тактика ведения пациенток с гиперплазией эндометрия в периоде менопаузального перехода зависит от результатов гистологического заключения. При выявлении простой и комплексной неатипической гиперплазии эндометрия, а также при сочетании с аденомиозом и/или эндометриозом, в качестве заместительной гормональной терапии может быть применен препарат, содержащий комбинацию левоноргестрела с эстрадиолом. Левоноргестрел является активным синтетическим гестагеном норстероидного ряда, превосходя производные прогестерона по силе антипролиферативного эффекта на эндометрий и миометрий практически в 2 раза [15].

Во всех случаях терапии необходим ультразвуковой мониторинг состояния эндометрия с периодичностью 1 раз в 3 месяца, а через полгода от начала лечения – контроль морфологического состояния эндометрия путем пайпель-биопсии или гистероскопии с кюретажем. При достижении полного морфологического эффекта с целью профилактики рецидива целесообразно продолжение приема комбинированной гормонотерапии.

### ВЫВОД

Таким образом, комбинация эстрадиола валерата (2 мг) и левоноргестрела (0,15 мг) является средством выбора для МГТ у женщин в пери- и постменопаузе ввиду высокой эффективности и относительно низкого числа побочных реакций. Кроме того, данный препарат обладает терапевтическими свойствами при лечении аномальных маточных кровотечений, эндометриоза, аденомиоза, рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

7. Speroff, L. "Postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease: clinical implications of recent randomized trial results." Maturitas 2.35 (2000): 91–105.
8. Lacey, J.V. Jr. "The WHI ten years later: an epidemiologist's view." J Steroid Biochem Mol Biol 142 (2014): 12–15.
9. Brown, S. "A huge return on investment for the WHI." Post Reprod Health 4.20 (2014): 129–30.
10. Masson, W., Siniawski, D., Krauss, J., Cagide, A. "Clinical applicability of the framingham 30-year risk score. Usefulness in cardiovascular risk stratification and the diagnosis of carotid atherosclerotic plaque." Rev Esp Cardiol 4.64 (2011): 305–11.
11. Gierach, M., Gierach, J., Junik, R. "The evaluation of lipid profile in patients with metabolic syndrome according to the cardiovascular risk calculated on the basis of SCORE chart." Endokrynol Pol (2016). DOI: 10.5603/EPa2016.0020
12. Лесняк, О.М., Беневоленская, Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 272 с.
13. Justin, C.T., MacKinnon, C.N.A. "Heavy menstrual bleeding." Womens Health (Lond Engl) 1.12 (2016): 1.
14. Bongers, M.Y., Mol, B.W., Brolmann, H.A. "Current treatment of dysfunctional uterine bleeding." Maturitas 3.47 (2004): 159–74.
15. Simpson, K.R., Bredesen, D.E. The perimenopause & menopause workbook: a comprehensive, personalized guide to hormone health. Oakland, CA. New Harbinger Publications (2006): 250 p.
16. Baldwin, M.K., Jensen, J.T. "Contraception during the perimenopause." Maturitas 3.76 (2013): 235–42.
17. Chen, E.C., Danis, P.G., Tweed, E. "Clinical inquiries. Menstrual disturbances in perimenopausal women: what's best?" J Fam Pract 6.58 (2009): E3.
18. Wildemeersch, D., Schacht, E., Wildemeersch, P. "Performance and acceptability of intrauterine release of levonorgestrel with a miniature delivery system for hormonal substitution therapy, contraception and treatment in peri- and postmenopausal women." Maturitas 3.44 (2003): 237–45. □



**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЭСТРОГЕН-ЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МАТКИ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**М.В. Медведев**, д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»**Ю.В. Донская**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В обзоре литературы освещаются вопросы, касающиеся менопаузальной гормональной терапии у женщин перименопаузального возраста с учетом пересмотра отношения к данному методу лечения в последние годы.

Производные 19-норстероидного ряда гестагенов, в частности, левоноргестрел являются стандартом терапии среди гестагенов в отношении антипролиферативного влияния на эндометрий. Именно с левоноргестрелом сравнивают эффективность новых гестагенов. Левоноргестрел в виде внутриматочной рилизинг-системы и оральной формы включен в большинство исследований и клинических рекомендаций, посвященных терапии хронических тяжелых менструальных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия. При этом левоноргестрел обладает менее выраженными андрогенными свойствами в сравнении с другими производными 19-нортестостерона, практически не повышая уровень липопротеинов низкой плотности и тем самым не увеличивая риск сердечно-сосудистой патологии. Левоноргестрел по силе антипролиферативного эффекта на эндометрий и миометрий превосходит производные прогестерона практически в 2 раза.

Вполне оправданным вариантом менопаузальной гормональной терапии у женщин перименопаузального возраста, нуждающихся в лечении гиперпластических процессов эндометрия либо эндометриоза и ассоциированных с ними аномальных маточных кровотечений, являются препараты, включающие комбинацию эстрадиола валерата (2 мг) и левоноргестрела (0,15 мг). К преимуществам подобных комбинаций относятся: высокая эффективность при атрофических расстройствах мочеполовой системы; положительное влияние на липидный профиль; эффективное уменьшение климактерических симптомов; благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему; повышение минеральной плотности костной ткани; эффективная защита эндометрия от гиперплазии и подавление генитальных, а также экстрагенитальных очагов эндометриоза; участие дополнительной андрогенной активности левоноргестрела в формировании состояния психологического комфорта и гармоничной сексуальной жизни.

Авторы обзора делают вывод, что комбинация эстрадиола валерата (2 мг) и левоноргестрела (0,15 мг) является средством выбора для менопаузальной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе ввиду высокой эффективности и относительно низкого числа побочных реакций. Данный препарат обладает терапевтическими свойствами при лечении аномальных маточных кровотечений, эндометриоза и аденомиоза, рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормонотерапия, перименопауза, левоноргестрел, гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения.

**ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ ЕСТРОГЕН-ЗАЛЕЖНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ МАТКИ**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**М.В. Медведев**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»**Ю.В. Донська**, аспірант кафедри акушерства і гінекології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

В огляді літератури висвітлюється питання, що стосується менопаузальної гормональної терапії в жінок перименопаузального віку з урахуванням перегляду відношення до даного методу лікування в останні роки.

Похідні 19-норстероїдного ряду гестагенів, зокрема, левоноргестрел є стандартом терапії серед гестагенів стосовно антипроліферативного впливу на ендометрій. Саме з левоноргестрелом порівнюють ефективність нових гестагенів. Левоноргестрел у вигляді внутрішньоматкової рилизинг-системи і оральної форми увійшов до більшості досліджень і клінічних рекомендацій, присвячених терапії хронічних важких менструальних кровотеч і гіперпластичних процесів ендометрія. При цьому левоноргестрел володіє менш вираженими андрогенними властивостями в порівнянні з іншими похідними 19-нортестостерону, практично не підвищуючи рівень ліпопротеїнів низької щільності і тим самим не збільшуючи ризик серцево-судинної патології. Левоноргестрел за силою антипроліферативного ефекту на ендометрій і міометрій перевершує похідні прогестерону практично в 2 рази.

Цілком виправданим варіантом менопаузальної гормональної терапії в жінок перименопаузального віку, які потребують лікування гіперпластичних процесів ендометрія або ендометріозу і асоційованих з ними аномальних маткових кровотеч, є препарати, що включають комбінацію естрадіолу валерату (2 мг) і левоноргестрелу (0,15 мг). До переваг подібних комбінацій належать: висока ефективність при атрофічних розладах сечостатевої системи; позитивний вплив на ліпідний профіль; ефективне зменшення клімактеричних симптомів; сприятлива дія на серцево-судинну систему; підвищення мінеральної щільності кісткової тканини; ефективний захист ендометрія від гіперплазії і пригнічення генітальних, а також екстрагенітальних вогнищ ендометріозу; участь додаткової андрогенної активності левоноргестрелу у формуванні стану психологічного комфорту і гармонійного сексуального життя.

Автори огляду доходять висновку, що комбінація естрадіолу валерату (2 мг) і левоноргестрелу (0,15 мг) є засобом вибору для менопаузальної гормональної терапії в жінок у пери- та постменопаузі з огляду на високу ефективність і відносно низьку кількість побічних реакцій. Даний препарат володіє терапевтичними властивостями при лікуванні аномальних маткових кровотеч, ендометріозу, аденоміозу, рецидивуючої гіперплазії ендометрія.

**Ключові слова:** менопаузальна гормонотерапія, перименопауза, левоноргестрел, гіперплазія ендометрія, аномальні маткові кровотечі.

**MENOPAUSAL HORMONE THERAPY FEATURES IN WOMEN WITH ESTROGEN-DEPENDENT UTERUS PATHOLOGY**

THE LITERATURE REVIEW

**M.V. Medvedev**, MD, associate professor at the Obstetrics and Gynecology Department, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"**Y.V. Donska**, postgraduate student at the Obstetrics and Gynecology Department, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

In the literature review issues about menopausal hormone therapy in perimenopausal women with considering of recent revised opinion to this treatment are presented.

Derivatives of 19-norsteroid gestagens, particularly levonorgestrel are standard therapy among progestogens with antiproliferative effect on endometrium. Effectiveness of new progestogens is compared with levonorgestrel. Levonorgestrel as intrauterine releasing system and an oral version is included in the majority of studies and guidelines dealing with the treatment of chronic heavy menstrual bleedings and endometrial hyperplasia. Thus levonorgestrel has a less pronounced androgenic properties compared to other 19-nortestosterone derivatives, almost without increasing the level of low density lipoproteins, and thus is not increase the cardiovascular risk. Levonorgestrel has a strength anti-proliferative effect on the endometrium and myometrium that superior progesterone derivative almost 2 times.

The combination of estradiol valerate (2 mg) and levonorgestrel (0.15 mg) is reasonable for menopausal hormone therapy in perimenopausal women seeking treatment for endometrial hyperplasia or endometriosis with associated abnormal uterine bleeding. The advantages of such combinations are: high efficiency for atrophic disorders of the genitourinary system; a positive effect on the lipid profile; effective reduction of menopausal symptoms; beneficial effects on the cardiovascular system; increasing bone mineral density; effective protection for endometrial hyperplasia and suppression of genital and extragenital endometriosis; more androgenic activity of levonorgestrel is involved in the formation of the mental comfort and harmonious sexual life.

The author's conclusion is the combination of estradiol valerate (2 mg) and levonorgestrel (0.15 mg) is the drug of choice for menopausal hormone replacement therapy in perimenopausal and postmenopausal women because of the high efficiency and low incidence of adverse reactions. This drug has therapeutic properties in the treatment of abnormal uterine bleedings, endometriosis and adenomyosis, recurrent endometrial hyperplasia.

**Keywords:** menopausal hormone therapy, perimenopause, levonorgestrel, endometrial hyperplasia, abnormal uterine bleedings.