

V МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ ЕКСПЕРТІВ ІЗ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

23 ЛИСТОПАДА 2023 РОКУ ВІДБУВСЯ V МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ ЕКСПЕРТІВ ІЗ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (МГТ). ДО СКЛАДУ РОБОЧОЇ ГРУПИ ЕКСПЕРТНОЇ РАДИ УВІЙШЛИ ПРОВІДНІ ФАХІВЦІ В ГАЛУЗІ ЕНДОКРИННОЇ ГІНЕКОЛОГІЇ ТА СУМІЖНИХ НАПРЯМІВ З АЗЕРБАЙДЖАНУ, ВІРМЕНІЇ, ГРУЗІЇ, КАЗАХСТАНУ, МОЛДОВИ, УЗБЕКИСТАНУ ТА УКРАЇНИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.7.1.10-18>

Л.Р. АГАБАБЯН

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології факультету вдосконалення лікарів Самаркандського медичного інституту, м. Самарканд, Узбекистан

Л.М. БЕГІМБЕКОВА

к. мед. н., доцент, акушер-гінеколог вищої категорії, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та педіатрії Міжнародного казахсько-турецького університету імені Х.А. Ясаві, м. Шимкент, Казахстан
ORCID: 0000-0001-8666-8711

Л.А. ВАСИЛЬЧЕНКО

к. мед. наук, старший дослідник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», завідувачка гінекологічного відділення поліклініки №2 ДНУ «ЦІМТ НАН України» м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0002-7871-1027

Ф.А. ГАФУРОВА

д. мед. н., завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатальної медицини Ташкентського інституту вдосконалення лікарів, м. Ташкент, Узбекистан
ORCID: 0000-0002-4689-2986

М.А. ГЕГЕЧКОРІ

лікар-репродуктолог, керівник академічного дослідницького напрямку в репродуктивній клініці ім. З. Сабахтарашвілі, м. Тбілісі, Грузія
ORCID: 0000-0001-7799-5753

Г.О. ГРЕБЕННИКОВА

магістр медицини, акушер-гінеколог Інституту репродуктивної медицини, виконавча директорка Казахстанської асоціації статевого та репродуктивного здоров'я, експерт UNFPA, м. Алмати, Казахстан
ORCID: 0000-0002-6519-0103

ВСТУП

Експерти Форуму зазначили важливість діалогу й порозуміння між лікарем і пацієнкою, необхідність міждисциплінарної інтеграції лікарів різних спеціальностей, які опікуються питаннями жіночого здоров'я.

На жаль, більшість жінок все ще не достатньо інформована про позитивний вплив МГТ на серцево-судинну, кісткову, центральну нервову системи, але майже всі з них чули про побічні ефекти гормонотерапії. Відтак важливе завдання лікаря – своєчасно та повно інформувати пацієнтку щодо переваг МГТ. У цьому розрізі цінним є проведення навчальних семінарів для жінок. Ще один важливий напрям – міждисциплінарний підхід до лікування жінок менопаузального віку, оскільки лише 20% жінок із клімактеричними симптомами звертаються за допомогою до акушерів-гінекологів, решта – до лікарів інших спеціальностей, як-то ендокринологів, кардіологів, урологів, невропатологів та інших, які не опікуються питаннями призначення МГТ. Унаслідок цього жінки втрачають час та не отримують своєчасну допомогу щодо корекції менопаузальних розладів, а звертаються до гінеколога запізно – через 6–8 років від початку менопаузи. Тож необхідна тісна співпраця із суміжними спеціалістами, які надають допомогу жінкам, оскільки часто саме вони стикаються з першими проявами менопаузи в пацієнток, а тому можуть їх своєчасно скерувати до лікаря акушера-гінеколога.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» (затверджений наказом МОЗ України № 1039 від 17.06.2022) [1], обстеження перед призначенням МГТ передбачає такі етапи:

1. Збір анамнезу:

• дата останньої менструації, менопаузальні симптоми, особистий анамнез, на-

явність чинників ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), супутні патології;

- визначення репродуктивного старіння за класифікацією STRAW +10.

2. Фізикальний огляд:

- визначення індексу маси тіла та окружності талії;
- вимірювання артеріального тиску;
- обстеження органів малого таза (шийки матки у дзеркала, бімануальне дослідження);
- обстеження молочних залоз.

3. Лабораторні дослідження:

- визначення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у жінок віком від 40 до 45 років із симптомами менопаузи (крім жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви або високі дози прогестагенів);
- визначення рівня загального холестерину.

4. Інструментальне обстеження:

- УЗД органів малого таза з визначенням товщини та структури ендометрія;
- УЗД комплексу інтима-медіа каротидних та стегнових артерій у пацієнток низького та помірного ризику розвитку ССЗ за шкалою SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation);
- мамографія;
- у жінок із високим ризиком остеопорозу (за опитувальником FRAX, що оцінює ризик перелому кісток протягом наступних 10 років) – визначення мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою денситометрії.

У клінічному протоколі «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» [1] також окреслені такі питання ССЗ:

- наявність чинників серцево-судинного ризику (ССР) не є протипоказанням до МГТ, якщо вони оптимально лікуються і якщо обрана оптимальна терапія основного захворювання;

- МГТ не збільшує ризику розвитку ССЗ у жінок віком до 60 років та смерті від ССЗ;
- МГТ не протипоказана жінкам з артеріальною гіпертензією. МГТ може бути призначена, якщо рівень артеріального тиску контролюється антигіпертензивними препаратами.

Перед початком МГТ необхідно оцінити чинники ССР за допомогою шкали SCORE (рис. 1):

- жінкам із низьким та помірним серцево-судинним ризиком (показник SCORE $\geq 1\%$ та $< 5\%$) перед призначенням МГТ рекомендується виконати УЗД сонної та стегнової артерій для визначення наявності атеросклеротичних бляшок;
- пацієнткам із високим ризиком ССЗ рекомендується консультація кардіолога;
- жінкам із дуже високим ССР (зокрема після серцево-судинної події) застосування МГТ протипоказане.

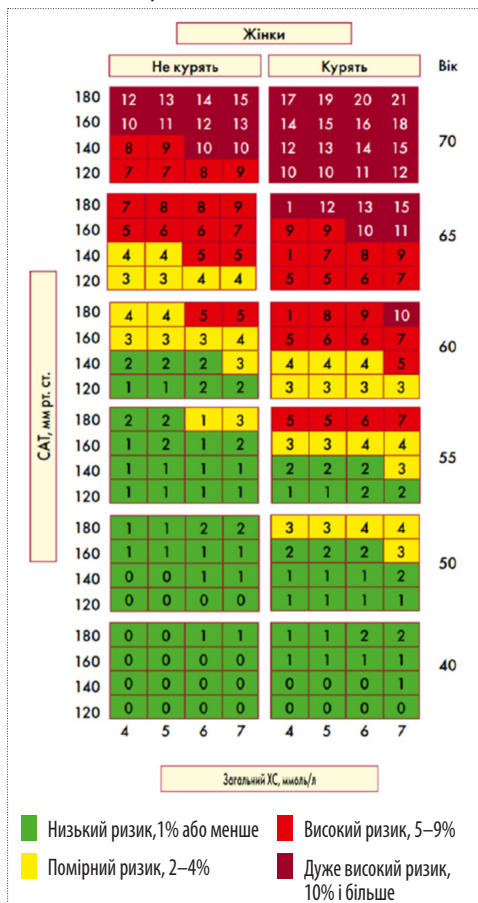


Рисунок 1. Шкала SCORE. 10-річний ризик фатальних ССЗ у європейських регіонах високого ризику з урахуванням жіночої статі, віку, систолічного артеріального тиску (САТ), рівня загального ХС і тютюнокуріння

Використовується тільки для пацієнтів без явних ССЗ, цукрового діабету (ЦД), хронічної ниркової недостатності, сімейної гіперхолестеринемії або дуже високого рівня лише одного чинника ризику, оскільки такі особи вже перебувають у когорті високого ризику та потребують інтенсивної модифікації чинників ризику.

Алгоритм обстеження жінки у кардіолога перед призначенням МГТ представлений на рис. 2.

СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК І МГТ: ЯК ІДЕНТИФІКУВАТИ ТА ІНТЕРПРЕТУВАТИ?

У 2021 р. був опублікований спільний консенсус кардіологів, гінекологів та ендокринологів Європи щодо здоров'я серцево-судинної системи після переходу в менопаузу, порушень вагітності та гінекологічних захворювань [2]. Цей документ дає відповіді стосовно призначення МГТ із погляду кардіології. Відповідно до даного консенсусу, серцево-судинна безпека МГТ обумовлюється такими аспектами:

- дози та режими МГТ, а також вік жінки є визначальними чинниками безпеки терапії;
- перед призначенням МГТ слід оцінити чинники серцево-судинного ризику;
- МГТ не рекомендована жінкам із високим ССР та з перенесеною серцево-судинною подією;

• якщо визначення індивідуального ССР залишає сумніви, рекомендовано розглянути визначення коронарного кальцієвого індексу за даними мультиспіральної КТ.

Про дуже високий ССР свідчить наявність ССЗ в анамнезі, а саме:

- ішемічної хвороби серця: інфаркту міокарда, стенокардії, реваскуляризації;
- інсульту/транзиторної ішемічної атаки;
- захворювань артерій нижніх кінцівок.

Але навіть серед цих ССЗ високого ризику, на думку експертів, є винятки, в яких можливе застосування МГТ:

- пацієнтки із інфарктом міокарда без обструкції коронарних артерій в анамнезі та відсутністю інших чинників ССР;
- молоді жінки, у яких атеросклероз не є причиною інсульту, або після геморагічного інсульту з необтяженим «коронарним» анамнезом та без інших асоційованих чинників ризику (ЦД, куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія).

Високий ССР також спостерігається при хронічних хворобах нирок, сімейній гіперхолестеринемії, ЦД і високому ССР за шкалою SCORE-2. Слід зауважити, що шкала SCORE-2 застосовується для прогнозування 10-річного ризику виникнення фатальних та нефатальних (інфаркт міокарда, інсульт) серцево-судинних подій в осіб 40–69 років (рис. 3) на підставі таких чинників, як вік, куріння, артеріальний тиск, холестерин не-ліпопротеїдів високої щільності.

О.Л. ГРОМОВА

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-3963-3940

А.П. ДЖАЙМБЕТОВА

акушер-гінеколог Інституту репродуктивної медицини, магістр, експерт КМПА, консультант UNFPA, м. Алмати, Казахстан

Т.О. ЄРМОЛЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна
ORCID: 0000-0002-2806-7376

О.О. ЄФІМЕНКО

д. мед. н., провідний науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-1228-0911

Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», голова вченої ради клініки «Інститут планування сім'ї», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-2934-3157

І.Л. КОПОБАЄВА

асистент-професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НАТ «Медичний Університет Караганди», президент Карагандинського філіалу КМПА, м. Караганда, Казахстан
ORCID: 0000-0003-1149-7879

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Д.І. КРИСТЕСАШВІЛІ

д. мед. н., професор, заступник директора клініки «Універсі», м. Тбілісі, Грузія

Л.А. МІЩЕНКО

д. мед. н., завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0001-5484-854X

Г.Т. МИРЗАБЕКОВА

лікар акушер-гінеколог вищої категорії Центру молекулярної медицини, м. Алмати, Казахстан

Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0002-0821-2943

І.Г. ПЕРСОНЯ

к. мед. н., акушер-гінеколог, керівник служби Антивікової гінекології МЦ ім. Бегларяна, президентка Вірменської антивікової медичної асоціації, м. Єреван, Вірменія

В.І. ПИРОВА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна
ORCID: 0000-0002-1205-6365

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., ст. науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я, завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0002-4960-7175

Н.М. РОЖКОВСЬКА

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна
ORCID: 0000-0001-7860-3272

К. РУСТАМОВА

лікар акушер-гінеколог Центру планування сім'ї, експерт із доказових стандартів в акушерстві та гінекології Міністерства охорони здоров'я Азербайджану, м. Баку, Азербайджан

Х.Х. САЛІМХАНОВА

к. мед. н., гінеколог-ендокринолог, медичний центр «Баку», м. Баку, Азербайджан

Л.В. СТАВІНСЬКА

акушер-гінеколог, асистент Департаменту акушерства та гінекології Державного університету медицини і фармації «Ніколає Тестеміцану», м. Кишинів, Молдова
ORCID: 0000-0002-3989-0894

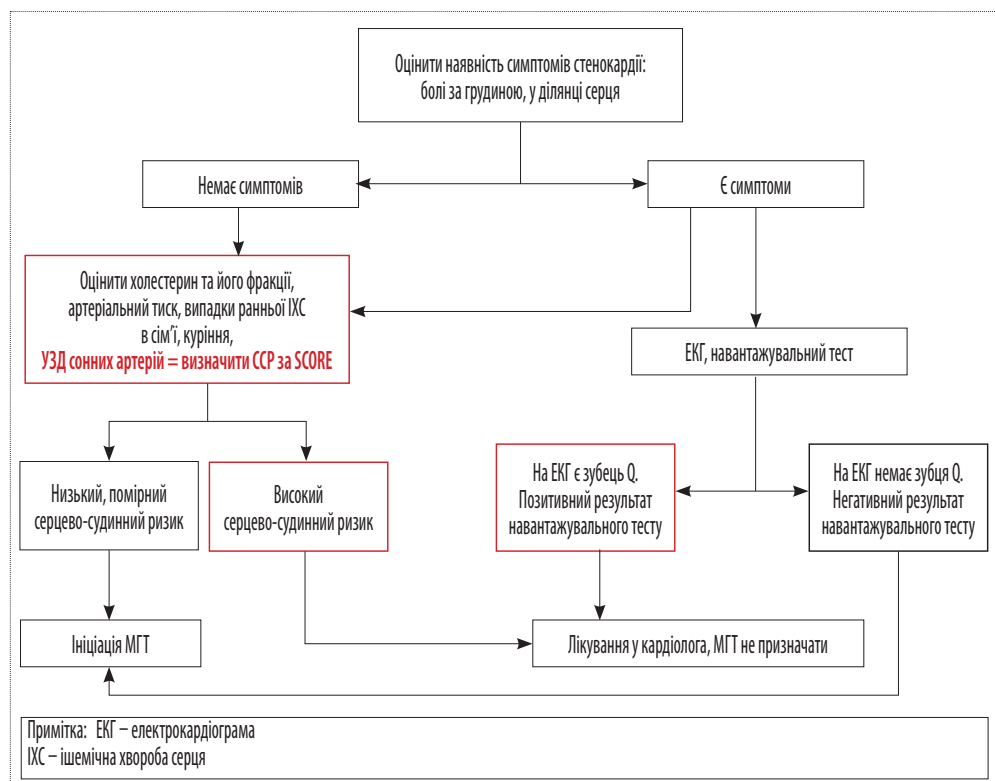


Рисунок 2. Алгоритм обстеження у кардіолога перед призначенням МГТ

Однак при зазначених вище захворюваннях теж є винятки: пероральні естрогени можуть призначитися в перименопаузі або постменопаузі жінкам із діагнозом ЦД із низьким ССР, а також пацієнткам у постменопаузі з ожирінням та ЦД типу 2 з помірним ССР, яким слід призначити переважно трансдермальний 17 β -естрадіол як монотерапію або в поєднанні з прогестероном, що чинить мінімальний вплив на вуглеводний обмін (дидрогестерон, мікронізований прогестерон).

Комбінація естрадіол/дидрогестерон позитивно впливає на зміни секреції інсуліну, зумовлені менопаузою, підвищує чутливість тканин до інсуліну, в результаті чого знижується секреція останнього. Застосування послідовної схеми комбінації естрадіол/дидрогестерон обумовлює довгострокові сприятливі зміни ліпідного профілю. Зокрема, в процесі подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 579 жінок у постменопаузі порівнювалося пероральне застосування плацебо, послідовних доз естрадіолу: 1, 5 або 10 мг/добу, або послідовних доз естрадіолу: 2, 10 або 20 мг/добу, протягом 26 циклів [3]. У результаті в групах лікування естрадіолом рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності значно підвищилися, а рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності та рівні аполіпопротеїну А1 були значно знижені порівняно з плацебо. Таким чином, естрадіол/дидроге-

стерон 1/10 та 2/10 пов'язані з довгостроковими сприятливими змінами сироваткового ліпідного профілю.

До того ж, визначаючи серцево-судинний ризик, варто звернути увагу на так звані модифікатори ризику – це стани чи супутні захворювання, наявність яких сприяє підвищенню ризику ССЗ. До них належать:

- імунозапальні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, хвороба Шегрена);
 - онкопатологія.
- Додаткової уваги з точки зору визначення ССР потребують жінки з:
- ЦД із помірним ССР;
 - рівнями холестерину ЛПНЩ в межах 4–4,89 ммоль/л, тригліцеридів > 2,3 ммоль/л;
 - високим артеріальним тиском > 180 та/або 110 мм рт. ст.;
 - анамнезом артеріальної гіпертензії понад 5 років.

Серед методів уточнення ССР, відповідно до настанов із профілактики ССЗ Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiologists) [4], для уточнення ризику при прийнятті терапевтичних рішень можна розглянути доцільність визначення індексу коронарного кальцію. Якщо воно недоступне, то альтернативою є виявлення

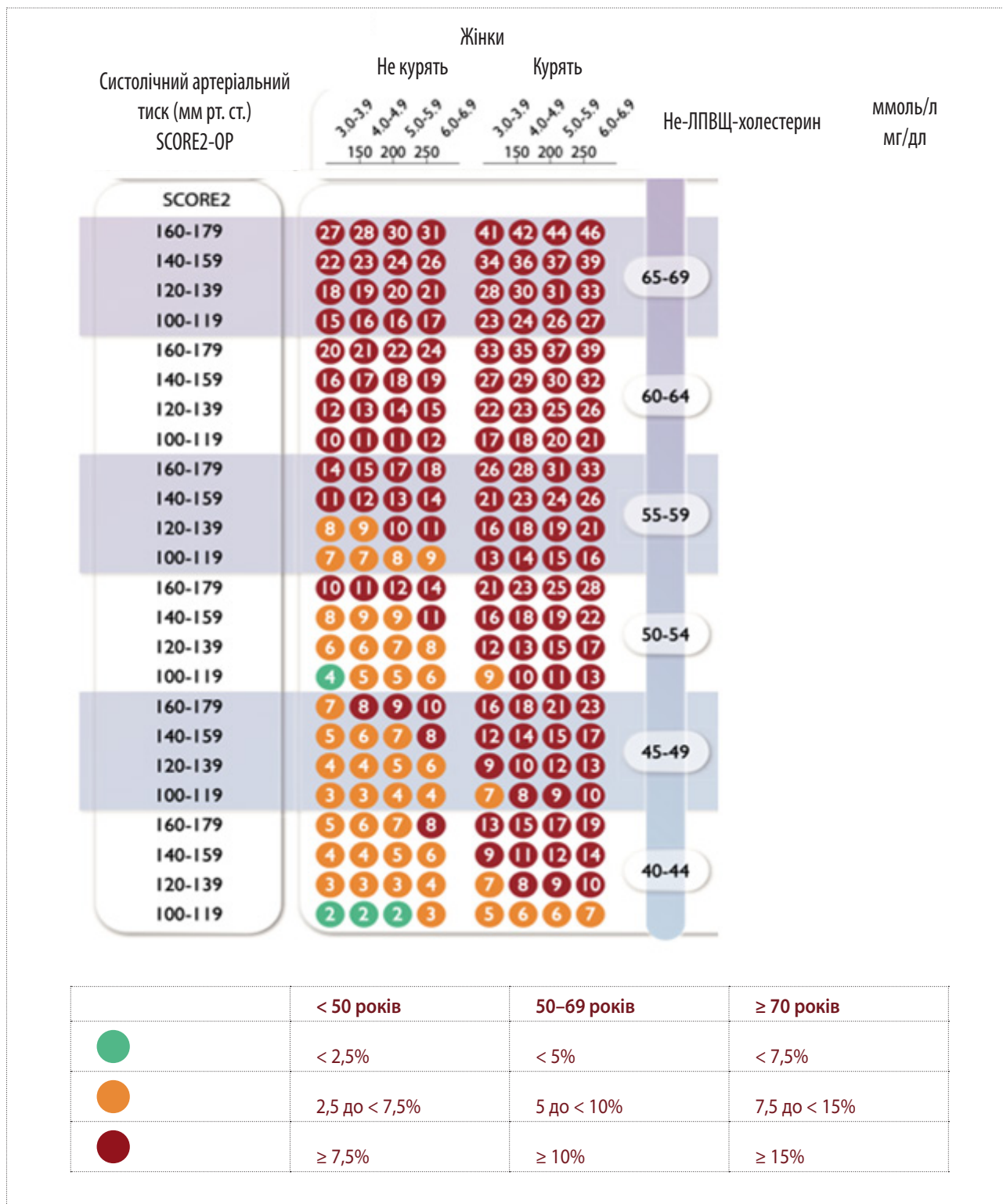


Рисунок 3. Шкала SCORE-2

бляшок методом доплерографії сонних артерій (рекомендації класу IIb, рівня B).

Наявність атеросклеротичної бляшки свідчить про дуже високий ССР. Якщо за результатами доплерографії виявлено асимптомний атеросклероз, то подальші дії залежать від типу атеросклеротичної бляшки (рис. 4):

- МГТ протипоказана: за наявності стенозу артерії ≥ 50% за критеріями NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) та/або за наявності ознак нестабільної атеросклеротичної бляшки (гетерогенна, гіпоехогенна з геморагіями, виразками і т.п.) незалежно від ступеня стенозу;

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0002-5498-4143

О.В. ТРОХИМОВИЧ

д. мед. н., завідувачка відділення медичних проблем планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0001-7423-5281

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Т.М. УКИБАСОВА

д. м. н., професор, акушер-гінеколог вищої кваліфікаційної категорії Національного наукового центру материнства та дитинства КФ «УМС», м. Астана, Казахстан
ORCID: 0000-0002-5098-0727

О.Г. ЯШИНА

к. мед. н., лікар вищої кваліфікаційної категорії, провідний фахівець клініки «Медіком», м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-4972-749X

Атеросклеротична бляшка – дуже високий серцево-судинний ризик

Рисунок 4. Асимптомний атеросклероз за даними доплерографії: інтерпретація, подальші дії

• МГТ може бути розглянута: якщо за результатами доплерографії атеросклеротична бляшка зі стенозом $< 50\%$ (NASCET), характеристики її відповідають критеріям стабільності (гомогенна, гіперехогенна) та за даними МСКТ серця індекс коронарного кальцію в межах низького ССР. Рішення про призначення МГТ має бути персоналізованим, ґрунтуватися на співвідношенні користь/ризик в кожному окремому випадку [5].

Таким чином, співвідношення користь/ризик МГТ щодо серцево-судинних ефектів наступне:

- МГТ не рекомендована жінкам із високим ССР та з перенесеними ССЗ;
- МГТ може знизити ризик ССЗ та смерті від усіх причин у жінок віком < 60 років та тривалістю менопаузи до 10 років;
- своєчасний старт МГТ (у жінок віком до 60 років або протягом 10 років від моменту настання менопаузи), має найбільші переваги для серцево-судинного здоров'я.

ПЕРЕДЧАСНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ І РАННЯ МЕНОПАУЗА: ОНОВЛЕНІ АЛГОРИТМИ МЕНЕДЖМЕНТУ НА ОСНОВІ МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) – клінічний симптом, що характеризується втратою активності яєчників у жінок віком до 40 років і проявляється порушеннями менструального циклу (аменорея або олігоменорея) з підвищеним рівнем гонадотропінів та низьким рівнем естрадіолу (жіночий гіпогонадотропний гіпогонадизм). Частота поєднання ПНЯ та ранньої менопаузи у світі становить близько 10%. [6]. Цей показник

вищий у країнах із середнім та низьким індексом розвитку [7]. У віці до 40 років це приблизно 1% пацієток (1:100 жінок), у віці до 30 років – 0,1% (1:1000), а до 20 років – 0,01% (1:10000) [8].

Поширеність ПНЯ у загальній популяції залежить від етнічної приналежності та генетичної схильності. У зв'язку з довгостроковими наслідками впливу ПНЯ на здоров'я необхідно докласти зусиль для зниження рівня захворюваності на неї. До чинників розвитку ПНЯ, які можна змінити, належать: практика гінекологічної хірургії, спосіб життя (куріння), модифіковані схеми лікування злоякісних та хронічних захворювань.

Симптоми ПНЯ насамперед пов'язані з дефіцитом естрогенів, що проявляється олігоменореєю або аменореєю. Відтак за наявності аменореї/олігоменореї або симптомів дефіциту естрогенів у пацієнтки до 40 років слід виключити ПНЯ.

Діагностика ПНЯ передбачає:

- виключення причин аменореї/олігоменореї;
- підтвердження діагнозу ПНЯ;
- моніторинг віддалених наслідків дефіциту естрогену.

Зниження рівня естрогену, яке відбувається при ПНЯ, впливає на більшість систем органів, що призводить до появи широкого спектра симптомів менопаузи.

У 2023 році практично всі міжнародні асоціації оновили свої гайдлайни, зокрема щодо ПНЯ. Згідно з позицією Міжнародного товариства з менопаузи (International Menopause Society), основним лікуванням пацієток із ПНЯ є замісна гормональна терапія естрогенами, прогестероном і, ймовірно, тестостероном, яка повинна тривати принаймні до

середнього віку природної менопаузи [9]. Жінки, які проходять короткі курси МГТ або не отримують гормонотерапії, мають більш високий ризик ССЗ, когнітивних порушень та кісткових патологій [10]. Важливо також пам'ятати, що пацієнтки з ПНЯ зазвичай потребують більш високих доз естрогену, ніж жінки старше ніж 40 років без ПНЯ.

Досить часто пацієнтки з ПНЯ не мають маніфестної клініки клімактеричного синдрому, тому можуть лишатися поза увагою лікарів-гінекологів із погляду призначення МГТ. Важливо пам'ятати, що раннє застосування МГТ у цього контингенту пацієнток попереджує ранній розвиток ССЗ, остеопоротичних станів, генітоуринарних порушень. Тому в розробленому у 2022 році «Алгоритмі призначення МГТ в різні періоди менопаузи»¹ головним положенням була індивідуалізація замісної гормонотерапії, тобто диференційований підбір терапії з урахуванням стану здоров'я жінки та режиму МГТ (типу, дози, шляхи введення та можливих побічних ефектів).

МГТ необхідно індивідуалізувати та адаптувати з огляду на:

- симптоми;
- особистий та сімейний анамнез;
- результати досліджень;
- побажання та очікування жінки.

Перед призначенням МГТ необхідно попередньо оцінити товщину ендометрія. У випадку якщо М-ехо (товщина ендометрія) 6 мм і більше, слід призначити курс гестагена тривалістю 10 днів (за наявності менструальноподібної реакції припинити раніше). На 5 день менструальноподібної реакції необхідно повторно оцінити М-ехо. Якщо М-ехо \geq 5 мм, слід виконати більш ретельні дослідження – гістероскопію з гістологічним дослідженням та/або пайпель-біопсією, щоб визначитися з необхідністю призначення МГТ. Якщо М-ехо на 5 день менструальноподібної реакції \leq 5 мм, пацієнтці можна одразу призначити МГТ.

Алгоритм призначення МГТ при передчасній та ранній менопаузі представлений на рис. 5.

Перехід із циклічної МГТ на монофазну слід виконувати за наявності таких критеріїв:

- зміна характеру менструальноподібної реакції у пацієнтки на тлі циклічної МГТ: мізерні мазальні виділення або їхня повна відсутність протягом двох і більше послідовних менструальних циклів;
- у будь-якому разі через 5 років від початку приймання циклічної МГТ.

Тривалість МГТ – щонайменше до середнього віку настання менопаузи [11].

ПОЛІКІСТОЗ ТА МЕНОПАУЗА – ЧИ Є ВІДМІННОСТІ ВІД СТАНДАРТНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ?

Згідно з Роттердамським визначенням синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), поширеність цього захворювання серед жінок передклімактеричного віку досить суттєва і становить 10–13% [12].

У жінок із СПКЯ та без нього існують наступні відмінності менопаузи [13–15]:

- жінки зі СПКЯ досягають менопаузи на 3–4 роки пізніше, ніж жінки без СПКЯ того ж віку; рівень ФСГ та частка жінок з ФСГ $>$ 50 МОд/л також нижчі серед пацієнток із СПКЯ;
- з огляду на більш високі середні рівні АМГ у жінок із СПКЯ, прогнозована тривалість їх репродуктивного життя може бути на 2 роки більше, ніж у нормоовуляторних жінок того ж віку;
- спроби розрахувати вік настання менопаузи у жінок із та без СПКЯ за рівнем АМГ на більш ранніх етапах життя показали, що передбачуваний вік настання менопаузи у хворих на СПКЯ, заснований на рівні АМГ, виявився приблизно на 2 роки більше, ніж у здорових жінок;

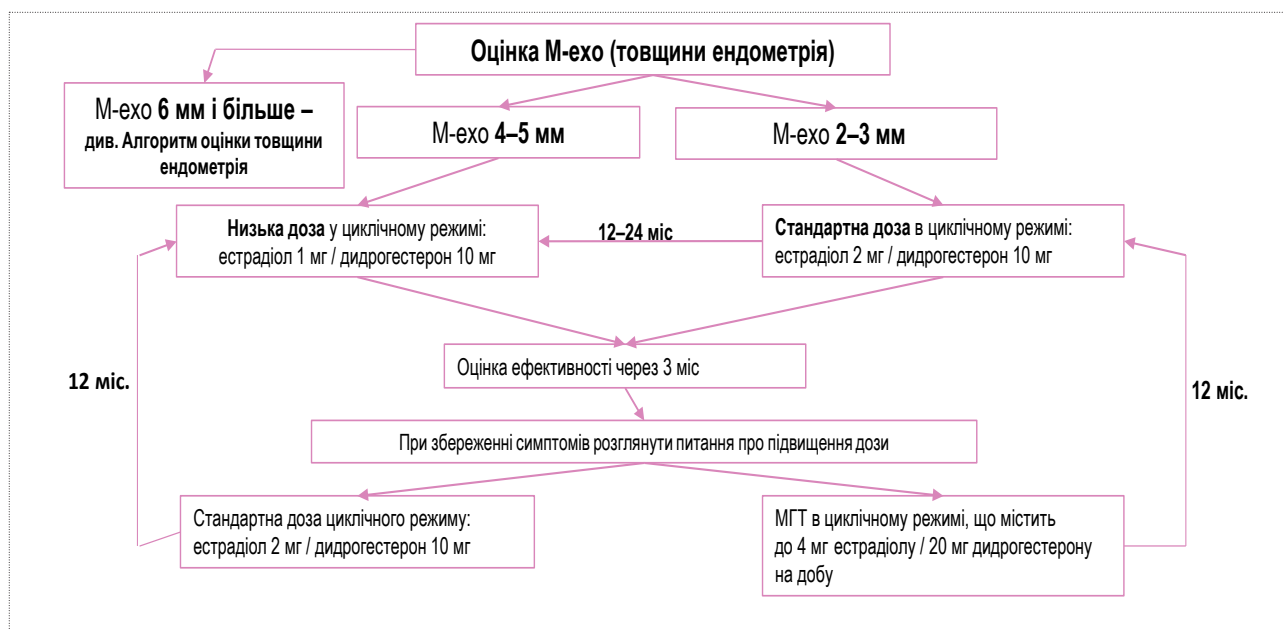


Рисунок 5. Алгоритм призначення МГТ при передчасній та ранній менопаузі

¹ Алгоритм опублікований в нашому виданні у № 4(66)/жовтень, 2022, с. 2–4.

- ГА у пацієток із СПКЯ, ймовірно, зберігається в пізньому репродуктивному віці та після менопаузи.

СПКЯ – захворювання «довжиною в життя». І якщо в репродуктивному періоді хворих турбують розлади менструального циклу, ГА, порушення фертильності, ускладнення вагітності, то ближче до менопаузального віку на перший план виходять метаболічні порушення, які після 55 років підвищують ризики ССЗ, ЦД, раку ендометрія.

У Міжнародному доказовому керівництві з оцінки та лікування СПКЯ (2023) окремий розділ присвячений етапу менопаузи у хворих на СПКЯ, в якому зазначено, що [16]:

- діагноз СПКЯ можна розглядати як довічний;
- у хворих на СПКЯ у постменопаузі зберігається як клінічна, так і біохімічна ГА;
- діагноз СПКЯ можна вважати постменопаузою за наявності цього діагнозу в минулому або тривалого анамнезу олігоаменореї з гіперандрогенією та/або морфологією полікістозних яєчників у ранньому репродуктивному віці (20–40 років);
- у жінок в постменопаузі з ГА, що виникла вперше, є тяжкою або такою, що посилюється, зокрема і з гірсутизмом, необхідно провести додаткові дослідження для виключення андрогенсекретувальних пухлин і гіпертекозу яєчників.

Дані систематичних оглядів та метааналізів свідчать про підвищені метаболічні ризики (ССЗ, ЦД тощо) у жінок із СПКЯ незалежно від наявності ожиріння [17]. Дані про кардіометаболічні наслідки у жінок перед- та постклімактеричного віку з ГА (в основному у жінок зі СПКЯ), отримані на підставі систематичних оглядів та метааналізів, показали, що ці ризики теж підвищені, але не так сильно, як у жінок із СПКЯ репродуктивного віку, і лише у тієї когорти жінок, які мають зайву вагу чи ожиріння [17]. Відтак була висунута гіпотеза щодо зміни кардіометаболічного ризику в жінок із ГА від передклімактеричного до постклімактеричного віку. Так, якщо нормальний менопаузальний перехід асоціюється зі збільшенням частоти абдомінального ожиріння та кардіометаболічного ризику, що може бути пов'язане з фізіологічним зміщенням гормонального балансу від домінування естрогенів до відносної переваги андрогенів, то жінки з ГА навпаки відчують менше андрогенних симптомів і мають нижчий метаболічний ризик після менопаузи, що пов'язано зі зменшенням кількості андрогенів та відносним збільшенням кількості естрогенів. Але потрібні додаткові дослідження в цьому напрямі [16].

Оскільки все-таки більша частина жінок із СПКЯ має зайву вагу та ожиріння, з метою МГТ у них слід використовувати найбільш метаболічно нейтральні препарати, тобто такі, що містять дидрогестерон. МГТ із дидрогестероном має сприятливий профіль безпеки щодо найчастіших ризиків МГТ: безпечна для молочної залози, ендометрія, не підвищує ризиків венозної тромбоемболії, не впливає на обмін речовин [9, 18–25].

ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА СУДИННА ДЕМЕНЦІЯ – ЧИ Є КОРИСТЬ ВІД МГТ?

Існують гендерні розбіжності в поширеності нейродегенеративних захворювань. Так, частота хвороби Альцгеймера (ХА) у чоловіків і жінок відповідно становить 1:2,34, хвороби Паркінсона – 0,76–0,83:1, деменції Леві – 1:1,21.

Відомо, що естрогени мають нейротрофічний ефект: 17 β -естрадіол підвищує щільність нейронів у гіпокампі, 17 β -естрадіол та естрогенні рецептори типу β регулюють синаптичну пластичність у гіпокампі та впливають на механізми пам'яті, 17 β -естрадіол та білок GPER1 індукують вивільнення нейротрофічного чинника головного мозку (BDNF).

Водночас дефіцит естрогенів негативно впливає на когнітивні функції:

- зменшення рівня 17 β -естрадіолу пов'язане з дисфункцією гіпокампа і призводить до погіршення пам'яті та здатності до навчання;
- зменшення тривалості впливу 17 β -естрадіолу протягом життя пов'язане зі збільшенням ризику деменції всіх видів;
- зниження рівня 17 β -естрадіолу є незалежним чинником ризику депресивних та дисфоричних розладів.

Однак результати досліджень про вплив МГТ на нейродегенеративні захворювання не дають однозначних відповідей. Так, наприклад, резонанс викликали результати проведеного у Данії загальнонаціонального обсерваційного когортного дослідження типу «випадок-контроль», що вивчало МГТ в період менопаузи та деменції [26]. У процесі цього дослідження було доведено, що порівняно з жінками, які ніколи не використовували МГТ, жінки, що проходили курси гормональної терапії, мали більш високий рівень усіх видів деменції – 1,24. Збільшення тривалості МГТ підвищувало ризик деменції від 1,21 (1 рік МГТ) до 1,74 (12 років МГТ). Зв'язок між МГТ і деменцією зберігався і в тих жінок, які почали терапію до 55 років. Однак обмежувальні чинники цього дослідження полягали в тому, що не було групи жінок, які б приймали кон'югований кінський естрадіол (його не можна порівняти з естрадіолом); жінки з гістеректомією виключались із дослідження; не було групи лікування тільки естрадіолом (не можна порівняти тільки естрадіол з комбінацією естрадіол/прогестаген); була відсутня група жінок, які б приймали дидрогестерон або мікронізований прогестерон, водночас застосовувались лише синтетичні гестагени (норетистерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат, левоноргестрел, ципротерона ацетат, дієногест). Крім того, відсутність деменції в анамнезі не означає, що пацієнтки не мали когнітивних порушень на момент початку лікування. Групи дослідження не були збалансовані з погляду освіти, річного доходу, спільного проживання, артеріальної гіпертензії, ЦД та захворювань щитовидної залози в анамнезі.

Результати нових досліджень слід співвідносити з висновками більш ранніх випробувань. Так, в процесі дослідження WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) – частині найбільш масштабного на сьогодні досліджен-

ня МГТ «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative, WHI) – оцінювалися когнітивні функції та ризик ХА, і було доведено відсутність користі від застосування МГТ через 4,2 року та негативний вплив гормонотерапії на прискорення втрати когнітивних функцій. Водночас монотерапія естрогенами показала гірший ефект, ніж комбінована терапія естроген + прогестин [27]. Результати цього випробування засвідчили, що МГТ не має протективного ефекту в жінок у постменопаузі. Але коли результати дослідження WHI було розподілено за групами, виявилось, що при старті терапії в перші 5 років менопаузи відбувається зниження ризику ХА, при початку МГТ у перші 6–10 років спостерігається нейтральний ефект, а у випадку початку терапії через 10 років менопаузи – ефект негативний. Тобто вплив МГТ на когнітивну функцію залежить від «терапевтичного вікна».

Масштабні дослідження впливу гормонотерапії на когнітивні функції ELITE (Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol) та KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) також показали відмінність між раннім та пізнім початком терапії. Зокрема, при старті терапії до 6 років після менопаузи був отриманий нейтральний ефект для трансдермального естрадіолу, слабопозитивний – для перорального [28–29].

Масштабне когортне дослідження типу «випадок-контроль» із використанням баз даних QResearch та CPRD щодо впливу МГТ в період менопаузи на ризик розвитку деменції, проведене у Великій Британії, показало, що МГТ не збільшує ризик деменції, дещо знижує ризик деменції у жінок віком від 80 років, а застосування комбінації естроген/прогестерон понад 10 років, ймовірно, невірогідно підвищує ризик ХА, застосування комбінації естроген/дидрогестерон протягом 1–11 років асоціювалося з дещо нижчим ризиком ХА (СШ 0,88, 95% довірчий інтервал – 0,75–1,02) [30].

Результати проведеного в США популяційного дослідження зв'язку між різними препаратами для МГТ в період менопаузи та ризиком нейродегенеративних захворювань [31] показали, що МГТ пов'язана зі зниженням ризику всіх нейродегенеративних захворювань, зокрема ХА та деменції, а більш тривала гормонотерапія та природні стероїди пов'язані з вищою ефективністю.

Відтак виникає питання, що робити лікарю-практику з такими неоднорідними результатами досліджень.

Керівні принципи IMS наступні [9]:

- «Дослідження показують, що початок МГТ протягом 10 років після останньої менструації пов'язаний зі зниженням ризику хвороби Альцгеймера і деменції».
- «Здорові жінки, які розглядають застосування МГТ за затвердженими показаннями, не повинні бути надто стурбовані тим, що МГТ може негативно вплинути на когнітивні функції».

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Наказ МОЗ від 17 червня 2022 року «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді»» [Інтернет]. Київ: Державний експертний центр МОЗ України, 2022. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/mtd/menopauzalni-porushennya-ta-inshi-rozklady-v-perymenopauzalnomu-periodi/> Order of the MOH of Ukraine dated June 17, 2022
2. "On approval of the Unified clinical protocol of the primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical assistance «Menopausal disorders and other disorders in perimenopausal period»" [Internet]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, 2022. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/menopauzalni-porushennya-ta-inshi-rozklady-v-perymenopauzalnomu-periodi/>
3. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecological conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
4. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L, Gelfand M. 1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric*. 2005;8:352–9. DOI: 10.1080/13697130500345190.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
6. Fleg JL, Stone GW, Faya ZA, et al. Detection of High-Risk Atherosclerotic Plaque: Report of the NHLBI Working Group on Current Status and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 September; 5(9):941–55. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.07.007.
7. Giri R, Vincent AJ. Prevalence and Risk Factors of Premature Ovarian Insufficiency/Early Menopause. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4–05):237–246. DOI:10.1055/s-0040-1722317
8. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403–11. DOI: 10.1080/13697137.2019.1574738.
9. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Rep Update* 2005; 11 (4):391–410. DOI: 10.1093/humupd/dmi012.
10. Baber R.J. Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
11. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020 Oct;23(5):426–446. DOI: 10.1080/13697137.2020.1804547.
12. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53–63. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.11.004
13. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1): 41–7. DOI: 10.1093/humrep/deh098
14. Helvaci N, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and aging: Health implications after menopause. *Maturitas*. 2020 Sep;139:12–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.013
15. Minoonee S, Tehrani FR, Rahmati M, et al. Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome. *Climacteric*. 2018;21(1):29–34. DOI:10.1080/13697137.2017.1392501
16. Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update*. 2023 Nov 2;29(6):741–772. DOI: 10.1093/humupd/dmad015
17. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod*. 2023 Sep 5;38(9):1655–79. DOI: 10.1093/humrep/dead156.
18. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2447–69. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.
19. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;113:65–73. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6.
20. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369–80.

DOI: 10.1001/jama.2020.9482.

20. Franke HR, Vermes L.

Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas*. 2003; 46 Suppl 1:S55-S58. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.019

21. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F.

Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1):103-11. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x.

22. Vinogradova Y, Coupland C, Hipsley-Cox J.

Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020;371:m3873. DOI: 10.1136/bmj.m3873.

23. Ferenczy A, Gelfand MM, van de Weijer PHM, Rioux JE.

Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 β -estradiol combined with sequential 5–20mg dydrogesterone. *Climacteric*. 2002;5:26–35

24. Vinogradova Y, Coupland C, Hipsley-Cox J.

Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810.

25. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, et al.

Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020;135:82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007.

26. Pourhadi N, Morch LS, Holm EA et al.

Menopausal hormone therapy and dementia: nationwide, nested case-control study. *BMJ* 2023;381:e072770. DOI: 10.1136/bmj-2022-072770.

27. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al.

Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003. May 28;289(20):2663–72. DOI: 10.1001/jama.289.20.2663

28. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al.

Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221–31. DOI:10.1056/NEJMoa1505241

29. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, et al.

The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. 2019;26(9):1071–84. DOI:10.1097/GME.0000000000001326

30. Vinogradova Y, Dening T, Hipsley-Cox J, et al.

Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2021; 375:n2182. DOI: 10.1136/bmj.n2182.

31. Kim Y J, Soto M, Branigan G L, et al.

Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement* (NY). 2021 May 13;7(1):e12174. DOI: 10.1002/trc2.12174.

V МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ ЕКСПЕРТІВ ІЗ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

23 листопада 2023 року відбувся V Міжнародний форум експертів із менопаузальної гормональної терапії (МГТ). До складу робочої групи Експертної ради увійшли провідні фахівці в галузі ендокринної гінекології та суміжних напрямів з Азербайджану, Вірменії, Грузії, Казахстану, Молдови, Узбекистану та України.

Експерти Форуму зазначили важливість діалогу та порозуміння між лікарем і пацієнткою, необхідність міждисциплінарної інтеграції та взаємодії спеціалістів, які опікуються питаннями жіночого здоров'я, потребу в їх тісній співпраці з суміжними фахівцями, які надають допомогу жінкам, оскільки часто саме вони стикаються з першими проявами менопаузи у пацієнток і тому можуть своєчасно спрямувати їх до акушера-гінеколога.

Експерти розглянули питання серцево-судинного ризику та МГТ і визначили таке співвідношення користь/ризик для серцево-судинних ефектів МГТ:

- МГТ не рекомендована жінкам із високим серцево-судинним ризиком або з наявними серцево-судинними захворюваннями;
- МГТ може знизити ризик смерті, пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями, від усіх причин у жінок віком до 60 років і з менопаузою до 10 років;
- своєчасний початок МГТ (у жінок віком до 60 років або протягом 10 років після настання менопаузи) найбільш корисний для здоров'я серцево-судинної системи.

У межах Форуму оновлено Алгоритм призначення МГТ при передчасній та ранній менопаузі та розглянуто питання менеджменту жінок із синдромом полікістозних яєчників у менопаузі. Оскільки більшість жінок із цим синдромом мають надлишкову вагу та ожиріння, для МГТ їм слід використовувати найбільш метаболічно нейтральні препарати, тобто ті, що містять дидрогестерон або прогестерон. МГТ з дидрогестероном має сприятливий профіль безпеки щодо ендометрія та найпоширеніших ризиків МГТ: не підвищує ризик раку молочної залози та венозної тромбоемболії, не впливає на метаболізм.

Ключові слова: резолюція, Міжнародний форум експертів із менопаузи, менопаузальна гормональна терапія, рання та передчасна менопауза, синдром полікістозних яєчників.

V INTERNATIONAL EXPERT FORUM ON MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

On November 23, 2023, the V International Forum of Experts on Menopausal Hormone Therapy (MHT) was held. The Expert Council's working group included leading experts in the field of endocrine gynaecology and related areas from Azerbaijan, Armenia, Georgia, Kazakhstan, Moldova, Uzbekistan, and Ukraine.

The Forum experts noted the importance of dialogue and understanding between doctor and patient, the need for interdisciplinary integration between doctors of those specialties that deal with women's health issues. Close cooperation with related specialists who provide care to women is necessary, as they are often the ones who encounter the first manifestations of menopause in patients and can therefore refer them to an obstetrician-gynaecologist in a timely manner.

The experts reviewed the issue of cardiovascular risk and MHT and determined the following benefit/risk ratio for the cardiovascular effects of MHT:

- MHT is not recommended for women at high cardiovascular risk or with previous cardiovascular disease;
- MHT may reduce the risk of CVD-related all-cause death in women < 60 years of age and with menopause of up to 10 years;
- timely initiation of MHT (in women under 60 years of age or within 10 years of menopause) has the greatest cardiovascular health benefits.

The forum updated the Algorithm for prescribing MHT in premature and early menopause and addressed the management of women with polycystic ovary syndrome in menopause. Since the majority of women with this syndrome are overweight and obese, they should use the most metabolically neutral drugs, i.e. those containing didrogestosterone or progesterone, for MHT. MHT with didrogestosterone has a favourable safety profile in relation to the most common risks of MHT: does not increase the risk of breast cancer and venous thromboembolism, has a favourable safety profile with respect to the endometrium, and does not affect metabolism.

Keywords: resolution, International Menopause Expert Forum, menopausal hormone therapy, early and premature menopause, polycystic ovary syndrome.