



Медицинские аспекты здоровья женщины

№ 1 (97)' 2016

Пубертатні маткові кровотечі

Современные методы диагностики
и коррекции истмико-цервикальной
недостаточности как причины
привычного невынашивания
беременности

Гіперактивний сечовий міхур у жінок

Акромегалия: редкое или своевременно
не выявленное заболевание?
Репродуктивные аспекты патологии



Содержание

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Пубертатні маткові кровотечі**
І.Б. Вовк, В.Ф. Петербурзька, В.К. Кондратюк..... 14
- Варикозная болезнь в амбулаторной гинекологии**
М.В. Майоров, С.И. Жученко,
Е.А. Жуперкова, О.Л. Черняк..... 21
- Иновационные подходы к диагностике,
профилактике и лечению климактерических нарушений**
Т.Ф. Татарчук, Тоби де Виллерс, Джон Стивенсон,
З.М. Дубоссарская, И.И. Смоланка, О.А. Ефименко..... 47
- Дослідження in vitro розчинності препарату
в твердій дозованій лікарській формі
для інтравагінального введення**
В.Д. Лук'янчук, О.В. Кузнецова..... 65

АКУШЕРСТВО

- Современные методы диагностики и коррекции
истмико-цервикальной недостаточности как причины
привычного невынашивания беременности**
Н.П. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко,
П.Н. Веропотвелян, П.С. Горук..... 5

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Ведение беременности и родов у пациенток
с незавершенным остеогенезом**
С.Р. Мравян, Е.Ю. Упрямова..... 58
- Акромегалия: редкое или своевременно
не выявленное заболевание?**
Репродуктивные аспекты патологии
О.В. Рыкова..... 69

УРОЛОГИЯ

- Гіперактивний сечовий міхур у жінок**
В.І. Горовий..... 27

МАММОЛОГИЯ

- Пролактин і молочні залози: норма та патологія**..... 43

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Анонс**..... 55, 56, 57, 62, 63, 64, 68
- Книжная полка**..... 63

ХРОНИЧЕСКАЯ
ВЕНОЗНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

флебодиа
600МГ Чистый диосмин



ЭФФЕКТ
ДНЕМ И НОЧЬЮ,
ЗИМОЙ И ЛЕТОМ¹



ФЛЕБОДИА 600 МГ. Состав лекарственного средства: 1 таблетка содержит диосмин, что соответствует диосмину безводного чистого 600 мг. **Показания для застосування.** Для облегчения симптомов, обусловленных лимфенозной недостаточностью, таких как ощущение тяжести в нижних конечностях, боль, трофические расстройства; у комплексном лечении заострения геморроя; как дополнительный метод лечения повышения ломкости капилляров, нарушения микроциркуляции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, особенно у пациентов, склонных до аллергических реакций на кошениль червону А (E 124). Препарат обычно не рекомендуется застосовувати у період годування грудью. **Побічні ефекти.** Возможны аллергические реакции, включая кожные высыпания, зуд, сыпь. Редко возможны диспептические расстройства, головная боль. **Спосіб застосування та дози.** При хронической лимфенозной недостаточности: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморрої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки).

Представительство в Украине:
01001, Киев, ул. М. Житомирская, 6.
Тел.: (044) 278 06 38,
e-mail: innotech@innotech.com.ua

LABORATOIRE
INNOTECH
INTERNATIONAL

1. Cazaubon M et al. Acceptability, efficacy and safety of two pharmaceutical forms of diosmin 600 mg in patients with chronic venous disease: a randomized comparative multicenter study. Angiology, 2011, vol.63, n°2

Матеріал являється спеціалізованим і адресованим спеціалістам здоровозахорону. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правильною режим інформації, наведеної в цьому изданні или при распространении матеріала на спеціалізованих митропріяттях, в першу очередь опріделяється Законом України «О научно-технической информации» №3322-ХІІ от 25.06.1993 г. ...



Инновационные подходы к диагностике, профилактике и лечению климактерических нарушений

В апреле прошлого года в Киеве под эгидой Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук Украины, Ассоциации акушеров-гинекологов Украины при поддержке фармацевтической компании «Абботт Лабораториз ГМБХ» проходила научно-практическая конференция с международным участием «Диагностика и терапия эндокринных нарушений у женщин от менархе до менопаузы». В рамках мероприятия прозвучали доклады ведущих мировых и отечественных специалистов касательно современных подходов к ведению пациенток с климактерическими нарушениями.

Проблема менопаузы у женщин в Украине была освещена д.мед.н., профессором, членом-корр. НАМН Украины, заведующей отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Т.Ф. Татарчук.

Более чем у половины пациенток с климактерическим синдромом отмечается его тяжелое течение, у 33% – проявления носят умеренный характер и только у 16% – легкий. Программа по восстановлению качества жизни женщин в климактерическом периоде включает как краткосрочные (купирование приливов, потливости, раздражительности, улучшение состояния кожи, волос, ногтей, снижение частоты урогенитальных расстройств), так и долгосрочные (снижение артериального давления, профилактика ишемической болезни сердца [ИБС], инсульта, снижение темпов развития остеопороза, сохранение интеллекта и памяти) цели.

Известно, что в Украине частота приема заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при менопаузальных симптомах значительно уступает таковой в странах Европы – 1-2 против 20-40%. Основными причинами отказа от данного лечения является неосведомленность врачей и пациенток и только в небольшом количестве случаев – боязнь побочного действия и наличие противопоказаний.

По мнению специалистов Международного общества по изучению менопаузы (IMS, 2011), ЗГТ

является частью общей стратегии здорового образа жизни женщины. Ограничение по возрасту начала ее применения составляет 60 лет. Гинеколог должен назначать ЗГТ строго по показаниям с обязательным информированием пациентки о ее пользе и рисках. Профилактический осмотр необходимо осуществлять 1 раз в год. Дозу терапии следует титровать до наименьшей эффективной.

К абсолютным противопоказаниям к назначению ЗГТ относят:

- позднюю стадию какого-либо типа злокачественного новообразования матки;
- аномальное вагинальное кровотечение;
- острое заболевание печени;
- острую фазу тромбоэмболической болезни;
- подтвержденную или подозреваемую беременность;
- подтвержденный или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ).

Относительными противопоказаниями к ЗГТ являются:

- другие гормонозависимые злокачественные новообразования в анамнезе, в т.ч. РМЖ;
- наличие в анамнезе патологии печени, рака матки, эндометриоза, лейомиомы матки, желчнокаменной болезни;
- эпилептические судороги;
- мигрень.

В настоящее время некоторые противопоказания, которые ранее считались абсолютными, перешли в разряд относительных, в частности наличие в анамнезе РМЖ, тромбоэмболической болезни, инфаркта миокарда и инсульта.

Пероральный прием эстрогенов высокоэффективен в отношении купирования всех симптомов пери- и постменопаузы. Он характеризуется быстрым началом действия и возможностью прекращения терапии в любое время. Эффект первого прохождения через клетки печени обеспечивает более благоприятное воздействие эстрогенов на липидный и углеводный обмен, а также выработку глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

Согласно международному консенсусу IMS (2004), современные требования к ЗГТ таковы:



Таблица. Дифференцированные подходы к лечению климактерического синдрома

Параметры	Пременопауза	Менопауза	Постменопауза
Возраст, лет	40-45	45-55	55-60 и старше
Преобладающие симптомы	Нарушения менструального цикла, маточные кровотечения	Приливы, перепады настроения	Урогенитальные расстройства
Ожидания от ЗГТ	Контроль цикла, умеренные менструации	Отсутствие приливов, умеренные и регулярные менструации	Профилактика остеопороза, отсутствие менструаций
Лечение	Прогестины	Эстроген + прогестин в циклическом режиме	Эстроген + прогестин в монофазном режиме
Препарат	Дуфастон	Фемостон 1/10, 2/10	Фемостон конти 1/5, Фемостон конти мини 0,5/2,5

- раннее начало терапии;
- выбор натуральных компонентов ЗГТ (17β-эстрадиол + дидрогестерон [Фемостон]);
- прием минимально эффективных доз (начинать с 0,5-1 мг эстрадиола);
- непрерывный прием эстрогенов;
- дифференцированный подход к выбору гестагенов (не менее 14 дней).

Особенности назначения ЗГТ пациенткам различных возрастных групп с различными климактерическими симптомами представлены в таблице.

В завершение профессор Т.Ф. Татарчук отметила, что залог успешного менеджмента климактерического синдрома заключается в междисциплинарном подходе к ведению этой категории пациенток, который предусматривает взаимодействие между специалистами различных специальностей, включая гинеколога, кардиолога, терапевта, невропатолога, ортопеда и др. При этом проведение врачами санитарно-просветительной работы касательно пользы ЗГТ у женщин в менопаузальном периоде является чрезвычайно важным, так как может повысить ее комплаенс, устранив ряд неприятных симптомов и снизив риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Тоби де Виллерс, экс-президент Международного общества по изучению менопаузы, член научного комитета Международного фонда по остеопорозу, вице-президент национального фонда остеопороза в Южной Африке выступил с докладом «Гормональная терапия в период менопаузы 2015: последние мировые достижения». В нем докладчик впервые представил обновленные положения глобального консенсусного заключения IMS по вопросам МГТ.

Несомненно, ЗГТ является терапией первой линии и самым эффективным способом купирования менопаузальных симптомов, если ее начинают в ранней постменопаузе, что подтверждено результатами обширных клинических исследований с хорошим дизайном. Несмотря на это, многие врачи и широкая общественность в настоящий момент все еще полагают, что гормональное лечение ведет к повышению сердечно-

сосудистых рисков, и поэтому его назначение нежелательно у пациенток с менопаузальными проявлениями.

Эти сомнения в безопасности ЗГТ появились после публикации (2002) предварительных результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI), свидетельствовавших о повышении риска ИБС и РМЖ среди пользователей ЗГТ, включавшей эстрогены и синтетический прогестин. Однако проведенный с тех пор более детальный анализ данных WHI показал, что повышение риска ИБС не является статистически значимым. Более того, в случае начала ЗГТ в сроки, близкие к менопаузе, нет никакого существенного повышения риска и, наоборот, может отмечаться кардиопротективный эффект. К сожалению, результаты реанализа данных, полученных у более молодых женщин-участниц WHI, не имели должной общественной огласки. Потребовались годы для исправления негативных последствий одной неверно истолкованной публикации.

Эксперты IMS разработали документ, содержащий только ключевые пункты, по которым удалось достичь международного консенсуса относительно базовых рекомендаций по вопросам менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Его создание было направлено на то, чтобы и врачи, и пациентки применяли эту терапию надлежащим образом. Докладчик представил основные положения вышеуказанного документа.

1. МГТ является наиболее эффективным способом лечения вазомоторных симптомов, вызванных менопаузой в любом возрасте, при этом польза от ее применения, скорее всего, превысит любые риски у женщин с этими проявлениями в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы.

Вместе с тем по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (Geller S.E. et al., 2009) назначение альтернативной естественной терапии с использованием препаратов растительного происхождения (экстракты цимицифуги и красного клевера) продемонстрировало эффективное купирование приливов жара и ночной потливости у пациенток



в климактерии наряду с таковым при МГТ. Таким образом, с помощью негормональной терапии также можно успешно справляться с приливами, особенно у женщин, ранее получивших лечение по поводу РМЖ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы.

2. Локальная низкодозированная терапия эстрогенами предпочтительна у лиц, у которых симптомы ограничиваются сухостью влагалища или связанным с нею дискомфортом при половых контактах.

3. МГТ обеспечивает эффективную профилактику остеопоротических переломов у пациенток группы риска в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.

4. МГТ с использованием эстрогенов в стандартной дозе снижает смертность от ИБС и общую смертность у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет после наступления менопаузы. Эстроген-прогестагенная МГТ у пациенток в более молодом возрасте снижает смертность, однако доказательства снижения риска ИБС в большинстве рандомизированных клинических исследований менее очевидны по сравнению с монотерапией эстрогенами.

5. Абсолютный риск венозной тромбоэмболии и ишемического инсульта на фоне пероральной МГТ является низким у женщин моложе 60 лет, при этом в более старшей возрастной группе он повышается. Результаты наблюдательных исследований указывают на более низкий риск при применении трансдермальной терапии.

6. Риск развития РМЖ у женщин старше 50 лет, связанный с назначением МГТ, является комплексной проблемой. Повышение риска РМЖ в первую очередь ассоциируется с добавлением прогестагена к эстрогенной терапии и с длительностью приема. Однако риск РМЖ на фоне МГТ невысок и нивелируется после прекращения лечения. В дальнейших исследованиях необходимо ответить на вопросы: защищают ли эстрогены сами по себе от РМЖ и можно ли устранить его риск с помощью природных прогестинов, например дидрогестерона?

7. Пациенткам после гистерэктомии показана системная терапия эстрогенами, но при наличии матки требуется добавление прогестагена.

8. Доза и продолжительность МГТ должны назначаться в соответствии с целями терапии и подбираться индивидуально.

9. У пациенток с синдромом истощения яичников рекомендуется системная МГТ, по крайней мере, до достижения среднего возраста наступления менопаузы.

10. Использование индивидуально подобранной биоидентичной гормональной терапии не рекомендуется.

11. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным по вопросам безопасности, не показано применение МГТ у женщин, имеющих в анамнезе

РМЖ. Однако некоторые специалисты все-таки назначают это лечение при информированном согласии пациентки.

12. Выбор МГТ является индивидуальным решением с точки зрения качества жизни, приоритетов для здоровья, а также факторов индивидуального риска, таких как возраст, продолжительность постменопаузы, предрасположенность к венозной тромбоэмболии, инсульту, ИБС и РМЖ.

Переходя к выводам, Тоби де Виллерс отметил, что всем женщинам с недавно наступившей менопаузой показана МГТ, которая позволит купировать приливы и урогенитальный синдром, связанные с тяжелым течением этого возрастного периода. МГТ подходит для профилактики и лечения остеопороза, вызванного менопаузой. При раннем ее начале наблюдается кардиопротективный эффект, при этом риск развития РМЖ невысок. Риском возникновения тромбоза глубоких вен/инсульта можно управлять. Учебные программы для выпускников медицинских вузов и аспирантов в 2015 г. должны включать сбалансированный взгляд на назначение МГТ.

Джон Стивенсон, президент Общества охраны женского здоровья, член правления Британского общества по изучению менопаузы и Европейского общества кардиологов, руководитель клиники заболеваний сердца Королевского госпиталя Бromptона представил вниманию аудитории доклад «Влияние заместительной гормональной терапии на возникновение сердечно-сосудистых осложнений».

Во всех европейских странах ССЗ являются основной причиной смерти женщин в постменопаузе. Менопауза сама по себе выступает фактором риска ИБС. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о ключевой роли эстрогенного дефицита в развитии сердечно-сосудистой патологии у женщин в этот период. Если до 50 лет артериальная гипертензия чаще выявляется у мужчин, то к 60 годам примерно 60% женщин страдают этим нарушением. Наличие артериальной гипертензии оказывает более негативное влияние на заболеваемость и смертность женщин по сравнению с мужчинами. У женщин вероятность развития ССЗ в 4 раза выше при наличии гипертензии по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем артериального давления. Кроме того, после наступления менопаузы липидный профиль становится атерогенным, что является дополнительным фактором риска ССЗ.

Имеющиеся доказательные данные четко демонстрируют, что восстановление эффекта эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у менопаузальных женщин в огромной мере зависит от выбора времени начала этой терапии. Так, результаты крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований последних лет (Salpenter et al., 2006; Hodis et al., 2011; Schierbeck



et al., 2012; Tuomikoski et al., 2014; Manston et al., 2015; Boardmen et al., 2015) свидетельствуют, что назначение ЗГТ в ранней постменопаузе (у пациенток старше 60 лет или с длительностью менопаузы не более 10 лет) оказывает благоприятное воздействие в отношении снижения частоты событий, связанных с ИБС, а также общей смертности. И наоборот, старение, длительная постменопауза и наличие факторов риска или уже диагностированных ССЗ могут снизить эффективность этой терапии и даже повысить риск сердечно-сосудистых событий.

ЗГТ в низких дозах эстрогенов эффективно устраняет менопаузальные проявления, вместе с тем оказывает костнопротективный эффект. Она улучшает липидный профиль, а также функцию эндотелия. Прогестины в составе комбинированных препаратов ЗГТ, лишённые андрогенных свойств, или антиандрогенные прогестины характеризуются метаболической нейтральностью, поэтому обладают рядом преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, правильный выбор комбинации эстрогенов/прогестагенов и их дозы, а главное, своевременное назначение ЗГТ в ранней постменопаузе, когда женщины нуждаются в купировании климактерических симптомов, будут способствовать повышению ее эффективности. У таких пациенток дальнейшее продолжение эстроген-прогестагенной терапии также может оказать благоприятное влияние.

Тема менопаузы и патологии костной системы была затронута д.мед.н., профессором кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии З.М. Дубоссарской.

Климакс – это естественный переходный период в жизни женщины, характеризующийся угасанием активности яичников, в результате чего возникает ряд нежелательных явлений. Одним из негативных последствий возрастных гормональных изменений, в частности, является остеопороз – хронически прогрессирующее системное заболевание скелета, при котором наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, проявляющееся повышенной ломкостью костей и повышенным риском переломов. Развитие менопаузального остеопороза начинается в период прекращения менструальной функции и проявляется через 10-15 лет переломами, чаще всего грудных и поясничных позвонков, шейки бедра и костей предплечья. Особенностью переломов при остеопорозе является то, что они возникают вследствие минимальной травмы, при падении с высоты собственного роста, а иногда вообще без видимых причин.

Профилактика остеопороза может быть первичной и вторичной. Первая направлена на пред-

упреждение возникновения заболевания и включает следующие мероприятия:

- отказ от курения и злоупотребления спиртными напитками;
- полноценный сон;
- потребление пищи, богатой солями кальция и магния;
- контроль содержания кальция и фосфора 2 раза в год у женщин в период менопаузы. При недостатке этих макроэлементов необходимо принимать комбинированные препараты, содержащие витамин D₃ и кальций, суточная норма потребления которого составляет 1500 мг;
- регулярные физические нагрузки;
- достаточное пребывание на солнце;
- предупреждение травматизации;
- заместительная терапия эстрогенами с/без прогестерона в период менопаузы.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и его осложнений. Наиболее часто используются препараты, которые улучшают структуру костной ткани и снижают активность остеокластов, разрушающих костный матрикс. С этой целью назначают бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен), деносумаб, кальцитонин, соли стронция, аналоги паратиреоидного гормона и др.

Препаратом выбора МГТ является Фемостон, который эффективно устраняет симптомы менопаузы, улучшает состав костной ткани, повышая ее плотность, предупреждает развитие остеопороза, повышает качество жизни пациенток. Фемостон положительно влияет на липидный спектр крови, повышая уровень липопротеинов высокой плотности и снижая содержание общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Входящий в его состав метаболически нейтральный прогестаген дидрогестерон обеспечивает значительное снижение риска гиперпластических, гиперпролиферативных заболеваний, а также рака эндометрия.

В совместном докладе, подготовленном д.мед.н., профессором, руководителем отдела опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины И.И. Смоланкой и О.А. Ефименко, к.мед.н., отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», была раскрыта тема связи между менопаузой и наличием патологии молочной железы (МЖ).

В ходе выступления О.А. Ефименко отметила, что согласно заключению экспертов Североамериканского общества по менопаузе (NAMS, 2012), IMS (2012) и результатам исследования Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS), назначение ЗГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде



монотерапии эстрогенами, так и комбинированного лечения эстроген-гестагенными препаратами снижает общую смертность примерно на 30-52%.

Несмотря на тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии, в последние годы этот показатель повысился среди женщин моложе 55 лет. Возможно, вследствие отказа от ЗГТ после отчетов исследования WHI возросла частота острых ССЗ, являющихся основной причиной смерти у женщин, и регистрации дополнительно 43 тыс. случаев переломов в год на территории США (Roger V.L., 2011).

Основной миф, возникший по завершении WHI, базировался на том, что ЗГТ приводит к развитию злокачественных новообразований, в частности РМЖ, который представляется главным убийцей женщин. Принимая во внимание статистические данные клинических испытаний, можно сделать вывод о том, что риск смерти у женщин в возрасте 50-94 лет от РМЖ и переломов шейки бедренной кости на фоне ЗГТ не достигает и 3%, в то время как вследствие ССЗ он превышает 30%. По результатам различных эпидемиологических исследований, начатая в период менопаузы ЗГТ снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20-50%. Согласно данным WHI, ЗГТ моноэстрогенами вообще не влияла на развитие РМЖ (относительный риск [ОР] 0,77; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,59-1,01). При этом комбинированная терапия конъюгированными лошадиными эстрогенами (КЛЭ) и медроксипрогестерона ацетатом незначительно его повышала (ОР 1,24; 95% ДИ: 0,86-1,39). Однако при исключении из анализа 25% женщин, ранее получавших ЗГТ, ОР снижался до 0,9 при 5-летнем приеме препаратов. Не вызывает сомнений положительный эффект ЗГТ в отношении профилактики остеопороза и его осложнений (снижение риска на 40%; ОР 0,66).

Существуют два возрастных пика заболеваемости РМЖ, один из которых приходится на возраст 30-40 лет, другой – старше 65 лет (соответственно 80-100 и 250 случаев на 100 тыс. человек) за счет локальных механизмов, не зависящих от уровней циркулирующих гормонов.

РМЖ занимает первое место (18%) в структуре онкологической заболеваемости в Украине, показатель которой на 100 тыс. человек равен 62,2, смертности – 30,3. Ежегодно примерно у 16 тыс. пациенток диагностируют эту патологию, из них 8 тыс. погибает. При этом наблюдается ежегодный прирост заболеваемости на 3%. Ежедневно в нашей стране 43 женщины заболевают РМЖ и 21 – умирает (общая выживаемость 50%). К сожалению, почти треть больных обращается к специалисту с РМЖ уже на стадии 2В и выше.

РМЖ – это возрастзависимое заболевание, частота которого повышается по мере старения пациенток. Так, распространенность патологии

в возрасте до 50 лет составляет 1 случай из 37, до 60 лет – 1 из 26, до 70 лет – 1 из 24, после 70 лет – 1 случай из 8.

Согласно исследованию WHI, были выделены следующие факторы риска РМЖ:

- первая беременность в возрасте > 30 лет (ОР 1,48);
- индекс массы тела > 35 в репродуктивном возрасте (ОР 0,70) и > 30 после наступления менопаузы (ОР 1,48);
- менархе до 12 лет (ОР 1,30);
- злоупотребление алкоголем (ОР 1,38);
- высокое потребление насыщенных жиров (ОР 2,00);
- поздняя менопауза, пролонгированная на 5 лет (ОР 1,14);
- потребление четверти грейпфрута в день (ОР 1,20);
- семейный анамнез РМЖ: до менопаузы ОР 1,8 и в постменопаузе ОР 3,3;
- возраст > 65 лет.

Повышение частоты РМЖ с позиций гинеколога ассоциировано с генетическими факторами и семейной наследственностью (наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1), инсулинорезистентностью, локальным метаболизмом эстрогенов в МЖ. С наследственным фактором связано лишь 5-10% случаев РМЖ и рака яичников. Вместе с тем у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 риск РМЖ составляет 54-85 и 45%, риск рака яичников – 18-60 и 45% соответственно (Gaducci A. et al., 2010). У дочерей носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 отмечается возникновение опухолей в очень раннем возрасте (18-24 года). В связи с этим некоторые ученые рекомендуют начинать маммографический скрининг у этой категории пациенток с 25 лет.

К возможным гормональным предикторам повышения риска развития РМЖ в течение 20 лет относят (IMS, 2013):

- эндогенный уровень эстрадиола > 33 пмоль/л при исходном значении < 14,7 пмоль/л ($p < 0,001$);
- ГСПГ > 81 нмоль/л (< 40 нмоль/л; $p = 0,004$);
- тестостерон > 27 нг/дл (< 14 нг/дл; отношение шансов [ОШ] 1,6);
- наиболее важный предиктор – свободный тестостерон > 24 нг/дл (< 11 нг/дл; ОШ 2).

Физиологические процессы в МЖ, происходящие при беременности и лактации, обеспечивают дольчатую структуру МЖ, которая состоит из четырех типов долек. Согласно данным J. Russo, I.N. Russo (1996), эволюция долек МЖ происходит в процессе ее роста и развития. Дольки 1-го типа наиболее низкодифференцированы (в состав дольки входит около 11 протоков) и, как правило, представлены в МЖ нерожавших женщин. Считается, что они являются местом развития протоковых карцином (стволовые клетки 1-го типа, обладающие высоким мутагенным



потенциалом). Под воздействием гормональной стимуляции во время гестации происходит эволюция долек 1-го типа во 2-й (дольки состоят из 47 протоков) и в дальнейшем в 3-й тип (81 проток). Дольки 3-го типа высококодифференцированы, характерны для рожавших женщин; их наличие — основа низкого риска развития РМЖ у рожавших в молодом возрасте женщин (низкий пролиферативный потенциал). Дольки 4-го типа составляют МЖ женщин во время лактации и содержат более 120 протоков в дольке. В климактерии дольки 3-го типа инволюционируют в 1-й тип. Таким образом, структура МЖ определяется в основном репродуктивным анамнезом, т.е. количеством родов и наличием периодов лактации, а также возрастом, в частности фазой климактерического периода.

Триггерным фактором возникновения РМЖ являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, на фоне которых наблюдается дополнительное образование эстрогенов путем ароматизации андрогенов в жировой ткани. Вышеуказанные патологические состояния способствуют снижению уровня ГСПГ, повышению содержания свободных фракций эстрогенов (особенно эстрогена) и андрогенов в плазме. Инсулин усиливает эффекты эстрогенов на клеточном уровне, потенцируя их действие, а также инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), который стимулирует клеточную пролиферацию во всех тканях и органах, в т.ч. в МЖ. Эстрадиол и ИПФР-1 в качестве митогенных факторов в раковых клетках МЖ имеют взаимопотенцирующее действие (Richard C. et al., 2008).

Сегодня ученые говорят о значении в патогенезе РМЖ не столько количественного уровня эстрогенов в сыворотке крови, сколько их активных метаболитов. Известны три активных метаболита эстрогена: 4-гидроксиэстрон, проявляющий опухолевую/мутагенную активность; 16 α -гидроксиэстрон, способствующий пролиферации опухолевых клеток, и 2-гидроксиэстрон, имеющий защитные антипролиферативные свойства. При преобладании фракций, которые стимулируют пролиферацию, риск развития РМЖ у таких пациенток повышается.

В рандомизированном контролируемом исследовании A.Z. LaCroix et al. (2011) установили, что у пациенток в постменопаузе после прекращения приема КЛЭ в среднем в течение 5,9 года сохранялось снижение заболеваемости РМЖ, частота которого составила 0,27% по сравнению с 0,35% в группе плацебо (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,62-0,9). Был сделан вывод, что монотерапия эстрогенами у этой категории больных является безопасной.

В когортном французском исследовании E3N-EPIC (Fournier A. et al., 2005, 2008) оценивали риск развития РМЖ у 54 548 женщин в постменопаузе (средний возраст 52,8 года), начав-

ших прием разных видов ЗГТ не ранее чем за год до включения в испытание. В процессе наблюдения (в среднем 5,8 года) выявлено 948 случаев первичного инвазивного рака. На фоне применения всех режимов ЗГТ ОР рака составил 1,2; 95% ДИ: 1,1-1,4 по сравнению с женщинами, не получавшими лечение; при монотерапии эстрогенами — ОР 1,1; 95% ДИ: 0,8-1,6; при приеме эстрогенов в сочетании с пероральными прогестагенами — ОР 1,3; 95% ДИ: 1,1-1,5.

Докладчик подчеркнула, что среди гестагенов преимущество над остальными комбинированными препаратами ЗГТ имеют средства, содержащие дидрогестрон. Исследование *in vitro* H.R. Franke и I. Vermees (2003) показало, что не все прогестагены одинаково действуют на клетки РМЖ. Так, медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат и диеногест в качестве монотерапии или в комбинации с эстрадиолом стимулируют пролиферацию клеток РМЖ, тогда как дидрогестрон в качестве монотерапии или в комбинации с эстрадиолом (Фемостон) вызывает апоптоз.

Хороший профиль безопасности Фемостона в отношении риска развития РМЖ у пациенток в постменопаузе по сравнению с другими эстроген-гестагенными препаратами ЗГТ был подтвержден в финском когортном исследовании (Lyytinen H. et al., 2009). Так, было обнаружено отсутствие повышения заболеваемости РМЖ на фоне терапии 17 β -эстрадиолом + дидрогестероном в отличие от других комбинированных средств, повышающих таковую.

В британском исследовании Schneider et al. (2009) с участием 70 тыс. женщин 40-65 лет, получавших гормональную терапию в течение 6 лет, установлено, что на фоне приема Фемостона риск РМЖ был на 27% ниже в сравнении с другими видами ЗГТ.

Согласно данным четырехлетнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS, 2012), лечение эстрогенами/прогестагенами, начатое в ранней постменопаузе, является безопасным и снижает менопаузальные симптомы, а также симптомы депрессии и уровень маркеров сердечно-сосудистого риска. Все 727 здоровых женщин 42-58 лет (средний возраст 52 года; сроки постменопаузы \leq 3 лет на момент рандомизации), находящихся под наблюдением, были разделены на группы применения: КЛЭ перорально в дозе 0,45 мг/сут (доза ниже чем 0,625 мг/сут в исследовании WHI) + микронизированный прогестерон 200 мг/сут в течение 12 дней; эстрогена в виде трансдермального пластыря 50 мкг/сут + микронизированный прогестерон в той же дозировке и плацебо. Результаты KEEPS продемонстрировали множество благоприятных воздействий ЗГТ у данной категории пациенток. В частности, по сравнению с плацебо у них купировались приливы, ночная потливость;



улучшились настроение, сексуальная функция; повысилась минеральная плотность костной ткани и пр. Исследователи не обнаружили статистически значимых различий в частоте РМЖ, рака эндометрия, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта или венозной тромбоэмболической болезни между тремя группами. Поэтому полученные данные дают основание заверить женщин, получающих ЗГТ в ранней постменопаузе, в ее эффективности и безопасности при краткосрочном лечении менопаузальных симптомов.

Цель открытого рандомизированного контролируемого датского исследования по профилактике остеопороза DOPS (Schierbeck L.L. et al., 2012) состояла в изучении сердечно-сосудистых исходов у пациенток в ранней постменопаузе. В нем приняли участие 1006 здоровых женщин 45-58 лет (средний возраст 50 лет) в ранней постменопаузе (в среднем 7 мес) с менопаузальными симптомами. Они были рандомизированы на две группы: первой (n=502) – была назначена ЗГТ, а вторая (контрольная) группа (n=504) не получала никакого лечения. Пациентки в группе ЗГТ с интактной маткой принимали трехфазный препарат, содержащий эстрадиол в комбинации с норэтистерона ацетатом, а лица после гистерэктомии – эстрадиол 2 мг/сут. Через 10 лет лечения смертность от различных причин на фоне ЗГТ достоверно снизилась в 16 случаях по сравнению с 33 в контрольной группе. Уменьшение числа сердечно-сосудистых событий не сопровождалось повышением частоты каких-либо форм рака (36 случаев в группе лечения против 39 – в контрольной группе), в т.ч. РМЖ (10 против 17 случаев соответственно). Авторы пришли к заключению, что у женщин в ранней постменопаузе, получавших ЗГТ более 10 лет, имеет место значимое снижение риска общей смертности (на 52%), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда без повышения риска РМЖ, венозной тромбоэмболии и инсульта. Этот эффект сохранялся на протяжении 16 лет наблюдения.

Отвечая на вопрос, является ли ЗГТ инициирующим фактором для развития РМЖ, О.А. Ефименко сообщила результаты медико-коллегиального аутопсихического исследования L. Speroff et al. (2008). Ученые установили, что к моменту менопаузы примерно у 40% женщин в МЖ имеются «спящие» новообразования. Это свидетельствует в поддержку того, что повышение частоты развития РМЖ на фоне ЗГТ, вероятно, связано с пролиферативным влиянием экзогенных эстрогенов и прогестагенов на уже существующие опухоли (растут 10-15 лет), а не с ее канцерогенным эффектом. С учетом этих данных крайне важным представляется обязательное выполнение маммографии перед назначением ЗГТ.

Новые рекомендации по скринингу РМЖ Американского колледжа радиологии (American

College of Radiology) и Общества по визуализации молочной железы (Society of Breast Imaging) включают следующие положения:

1. Женщины с умеренным риском РМЖ должны начинать регулярное ежегодное проведение маммографии с 40-летнего возраста. Поскольку в 80-85% случаев риск развития заболевания невысок, скрининг ограничивается только маммографией (1В).

2. У 15-20% пациенток с высоким риском РМЖ дополнительно используют МРТ и УЗИ, а скрининг инициируют в более молодом возрасте (1В).

3. Для носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 рекомендовано начинать скрининг с 30 лет (С).

4. МРТ дает больше ложноположительных результатов, чем маммография, и повышает стоимость скрининга на 50 тыс. долл. на каждый выявленный случай РМЖ.

5. УЗИ – дополнение к маммографии при высокой плотности МЖ.

Экспертной рабочей группой IMS (2004) и NAMS (2008, 2010) были сделаны ключевые практические выводы на основе доказательных данных:

- возможный риск развития РМЖ, связанный с назначением ЗГТ, является незначительным и относится к категории «редкое событие»;
- необходимо информировать женщин, что риск РМЖ не повышается в первые 5 лет терапии, начатой впервые в ранней постменопаузе;
- у пациенток после гистерэктомии, принимающих монотерапию эстрогенами, риск РМЖ снижается.

Специалисты IMS (Sturdee D. et al., 2011) отмечают, что женщин необходимо убедить в том, что возможное повышение риска РМЖ при ЗГТ незначительно: < 0,1% в год, что соответствует < 1,0 случая на 1000 женщин за год применения. Это меньше, чем повышение риска за счет таких связанных с образом жизни факторов, как ожирение и употребление алкоголя. Исследование WHI показало отсутствие повышения риска в первые 5-7 лет терапии. Применение комбинации микронизированного прогестерона или дидрогестерона с эстрадиолом перорально или трансдермально может иметь более благоприятный профиль риска РМЖ, чем синтетических прогестагенов, в течение как минимум 5 лет, однако клинические исследования достаточной статистической мощности пока не проведены.

Эксперты Эндокринологического общества США (Santen R. et al., 2010) отмечают, что результаты двух независимых исследований указывают на то, что прогестерон (и, возможно, дидрогестерон) в комбинации с эстрогеном могут не повышать риск возникновения РМЖ при их применении в течение ≤ 5 лет.

Согласно глобальному консенсусному заключению по вопросам МГТ (de Villiers T. et al., 2013),



определение риска РМЖ у женщин старше 50 лет, связанного с ЗГТ, является сложным вопросом. В первую очередь его повышение ассоциировано с типом прогестагена и длительностью приема препаратов. Риск РМЖ, обусловленный ЗГТ, невысок и нивелируется после ее прекращения. Текущие данные по безопасности не поддерживают назначение ЗГТ пациенткам, выжившим после РМЖ.

В заключение О.А. Ефименко отметила, что актуальность и востребованность применения ЗГТ у женщин по поводу климактерических нарушений несомненны, при этом риск возникновения РМЖ невысок. Безопасность всех видов ЗГТ обеспечивается за счет индивидуального подбора препаратов и обязательного ежегодного проведения маммографического скрининга.

Підготувала Марина Малей

①

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



**Міністерство охорони здоров'я України
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
Асоціація акушерів-гінекологів України**

Шановні колеги!

Маємо честь запросити вас взяти участь у роботі Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів у клінічну практику», яка відбудеться **3-4 березня 2016 р.** Місце проведення: адміністративний корпус ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

У конференції братимуть участь фахівці акушери-гінекологи, анестезіологи, сімейні лікарі, терапевти, кардіологи.

Наукові напрямки засідань

- Проблемні питання акушерства
- Проблемні питання гінекології
- Невідкладна допомога та інтенсивна терапія коморбідних станів у вагітних
- Сучасні погляди на лікування екстрагенітальних захворювань при вагітності та гінекологічній патології
- Імплементація новітніх підходів до лікування внутрішніх хвороб у жінок із гінекологічними захворюваннями
- Сучасні протоколи ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду при захворюваннях внутрішніх органів

- Нове в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб

У рамках конференції планується проведення круглого столу та майстер-класу «Алгоритми надання допомоги при невідкладних терапевтичних станах» і «Особливості проведення серцево-легеневої та мозкової реанімації у вагітних». У час, відведений для відпочинку, ви зможете ознайомитися з відомими духовними, історичними та природними куточками Тернопілля.

Матеріали тез доповідей будуть опубліковані у вигляді збірника.

Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2016 р.

Прохання підтвердити свою участь за місяць до початку конференції; дату і час приїзду вказати за два тижні для організації зустрічі.

Науковий відділ (форуми):
тел/факс: +38 (0352) 520479,
керівник: Оксана Шевчук,
фахівець: Наталія Петришин.
e-mail: petrishin_nt@tdmu.edu.ua;
web-сайт: www.tdmu.edu.ua

Оргкомітет