

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ №2

**Затверджено:**

на засіданні кафедри  
акушерства і гінекології №2  
протокол №10 від 10 січня 2017 року  
Завідувач кафедри  
д.м.н., проф. \_\_\_\_\_ В.К. Ліхачов

**МЕТОДИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ  
ДЛЯ ЛІКАРІВ-КУРСАНТІВ  
ПЕРЕДАТЕСТАЦІЙНОГО ЦИКЛУ ЗА ФАХОМ  
«ЗАГАЛЬНА ПРАКТИКА - СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»**

Навчальна дисципліна	Акушерство та гінекологія
Тема:	<b>Період перименопаузальний</b> (код курсу 3.7.)
Курс	Передатестаційний цикл
Спеціальність	Загальна практика - сімейна медицина

Полтава

Кількість навчальних годин 1

## I. Мета заняття

За останні роки в практичній гінекології відбулося ряд змін у переусвідомленні напрямків надання допомоги жінкам перименопаузального віку на принципах доказової медицини, більш гуманістичному ставленні у цей період до жінки й уникненні фармакологічної та лікарської агресії, що сприяло більш фізіологічному перебігу періоду угасання репродуктивної функції.

## II. Об'єм повторної інформації

Класифікація жіночих статевих органів?

Будова жіночих статевих органів?

Функції жіночих статевих органів?

Як збирати гінекологічний анамнез?

Як провести загальний огляд пацієнтки?

Як провести зовнішнє обстеження пацієнтки?

## III. Об'єм нової інформації

Клімактеричний синдром?

Як виникає кровотеча при КС?

Як виникає клімактеричний остеопороз?

Які урогенітальні розлади при КС?

Лікування КС.

Вазомоторні клімактеричні розлади?

## IV. План проведення заняття

№ п/п	ЗМІСТ ЗАНЯТТЯ	Тривалість, хвилин
1.	Вступне слово викладача про мету заняття.	5
2.	Усне опитування згідно теми по питанням.	15
3.	Опанування практичних навичок.	15
4.	Розв'язування ситуаційних задач.	10
5.	Оцінка знань і навичок інтернів по темі заняття.	10
6.	Підсумок заняття.	5

## V. Умови для проведення заняття

1. Учбова кімната.

2. Пологовий блок.

3. Гінекологічне відділення.

## Методичні і ілюстративні матеріали

1. Методична розробка до практичного заняття.

2. Добірка ситуаційних задач.

3. Історії гінекологічних хворих.

## VI. Перелік практичних навичок інтернів та ступінь опанування ними

№ п/п	Назва практичних навичок	Ступінь засвоєння		
		ознай	опан.	овол.
1.	Зібрати і оцінити анамнез пацієнтки для визначення рівня надання медичної допомоги.		+	
2.	Оцінити результати лабораторних досліджень для визначення рівня надання медичної.		+	
3.	Опрацювати нормативно-правові документи.		+	

## **VII. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ОПАНУВАННЯ ПРАКТИЧНИМИ НАВИЧКАМИ**

Перевірка базових знань за темою ( опитування, тестовий контроль).

Самоконтроль лікаря-інтерна.

Вирішення ситуаційних задач.

Комп'ютерний контроль.

### **Питання**

1. Дайте визначення поняття терміну «клімактеричний синдром».
2. Яка класифікація жіночих статевих органів?
3. Як збирати гінекологічний анамнез?
4. Як провести загальний огляд пацієнтки?
5. Як провести зовнішнє обстеження пацієнтки?
6. Що таке клімактеричний синдром?
7. Як виникає кровотеча при КС?
8. Як виникає клімактеричний остеопороз?
9. Які урогенітальні розлади при КС?
10. Яке лікування КС.
11. Що таке вазомоторні клімактеричні розлади?

### **Завдання для самостійної роботи по темі заняття**

1. Зібрати і оцінити анамнез пацієнтки для визначення рівня надання медичної допомоги.
2. Оцінити результати лабораторних досліджень для визначення рівня надання медичної допомоги.
3. Опрацювати нормативно-правові документи.

### **Тестові завдання**

1. У 58-ми літньої жінки з менопаузою 3 роки і відсутністю статевого життя за останні 5 років спостерігається у продовж 8 днів метрорагія помірної інтенсивності. Тіло матки ледь збільшене, додатки без особливостей, шийка матки макро- та кольпоскопічно без змін. Цитологія цервікального каналу на атипію – IV ступінь. Що необхідно зробити для встановлення діагнозу?"

- A. обстеження по тестам функціональної діагностики
- B. цервікоскопію
- C. аспірат-цитологію порожнини матки
- D. роздільне діагностичне вишкрібання стінок цервікального каналу та порожнини матки\*
- E. штрих-біопсію ендометрію

2. До лікаря звернулася жінка 62 років зі скаргами на кров'яні виділення з піхви. Менопауза 12 років, у гінеколога не була 10 років. При обстеженні – матка не збільшена, безболісна, додатки не пальпуються. Тактика лікаря:"

- A. кровоспинна терапія
- B. гормональний гемостаз
- C. фракційне діагностичне вишкрібання\*
- D. оперативне лікування

E. пункція заднього склепіння

3. У 60-ти річної жінки з менопаузою 10 років і відсутністю статевого життя за останні 10 років спостерігається у продовж 8 днів метрорагія помірної інтенсивності. Тіло матки дещо збільшене, додатки без особливостей, шийка матки макро- та кольпоскопічно без змін. Цитологія цервікального каналу на атипію – IV ступінь. Що необхідно зробити для встановлення діагнозу?"

- A. роздільне діагностичне вишкрібання стінок цервікального каналу та порожнини матки\*
- B. цервікоскопію
- C. аспірат-цитологію порожнини матки
- D. обстеження по тестам функціональної діагностики
- E. штрих-біопсію ендометрію

### VIII. Зміст теми семінарського заняття

**Клімактерій** (від грец. climacteric – щабель сходів) – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, впродовж якого на фоні вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням генеративної і менструальної функції внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функціонування яєчників.

Клініко-гормональна характеристика етапів старіння репродуктивної системи представлена у результатах 10-річних великих когортних досліджень STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop), згідно з якими виділяють 4 періоди клімактерію: період менопаузального переходу, менопауза, перименопауза і постменопауза (табл. 1).

**Період менопаузального переходу (пременопауза)** характеризується варіабельністю менструальних циклів, починається у віці 40–45 років і закінчується з настанням менопаузи. На фоні порушень менструального циклу можуть з'являтися вазомоторні та психоемоційні симптоми дефіциту естрогенів, відзначаються варіабельні рівні фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (E<sub>2</sub>), зниження рівня прогестерону, інгібіну В і антимюлерового гормону (АМГ).

**Менопауза** – це остання самостійна менструація в житті жінки, її дата оцінюється ретроспективно через 12 місяців відсутності менструацій. Середній вік природної менопаузи в розвинених країнах становить 51,5 років, а в Україні – 48,7 років [7]. У віці до 40 років виділяють передчасну недостатність яєчників (ПНЯ), ранню менопаузу (40–45 років), своєчасну менопаузу (46–54 роки) і пізню менопаузу (від 55 років)

Перименопауза включає період менопаузального переходу та 12 місяців після останньої самостійної менструації. Постменопауза – період після настання менопаузи до закінчення життя жінки. Розрізняють фази ранньої та пізньої постменопаузи. Фазі ранньої постменопаузи, яка для більшості жінок триває протягом 5–8 років, притаманні симптоми клімактеричного синдрому внаслідок прогресуючого підвищення рівнів ФСГ, зниження E<sub>2</sub>, інгібіну В і АМГ. У фазу пізньої постменопаузи на перший план виходить соматичне старіння жінки, зокрема, кардіоваскулярні захворювання, остеопороз і уrogenітальна атрофія. Вазомоторні симптоми менш виражені, але можуть персистувати протягом тривалого часу

#### 3. ОСНОВИ ФІЗІОЛОГІЇ КЛІМАКТЕРІЮ

Сучасна концепція репродуктивного старіння жінки полягає у визнанні провідної ролі виснаження фолікулярного апарату яєчників. Загальноприйнятим є те, що зниження запасу ооцитів і фолікулів починається ще до народження дівчинки та триває до менопаузи. Прискорення інволюції репродуктивної системи починається з різкого зниження фертильності після 35–38 років. Фізіологічна менопауза настає, коли кількість фолікулів в яєчнику досягає певної критичної величини (від 100 до 1000) і припиняється процес їх дозрівання. З віком поряд із виснаженням фолікулів також знижується експресія рецепторів до гонадотропінів. Це обумовлює зниження чутливості яєчників до власних гонадотропних стимулів і зменшення частоти овуляторних циклів. Фізіологічні зміни характеризуються зниженням і припиненням фертильності, збільшенням частоти хромосомних аномалій в яйцеклітині, прискоренням процесів атрофії фолікулів, прогресуючим зниженням концентрації E<sub>2</sub>, АМГ, інгібіну В, прогресуючим підвищенням рівня ФСГ. Шишковидна залоза та її гормон мелатонін також відіграють важливу роль в генезі та розвитку клімактеричного синдрому. Вона чутливо реагує на зрушення, що з'являються в репродуктивній системі, і бере участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових зв'язків. Різноманітність симптомів клімактеричного синдрому обумовлена наявністю естрогенових рецепторів у різних органах і системах. Під час природної менопаузи не спостерігаються різкі зміни в андрогенному статусі жінок [12, 13]. Проте при хірургічній менопаузі відбувається також значне зниження рівня тестостерону [12, 14], порушення в метаболізмі андрогенів були зареєстровані і в жінок із ПНЯ [15, 16].

Фактори, пов'язані з настанням ранньої менопаузи: гістеректомія, тютюнопаління, стрес, оперативні втручання на органах репродуктивної системи, хронічні запальні процеси геніталій, поєднані дисгормональні розлади, відсутність пологів, низький рівень освіти, життя на висоті вище 2000 м над рівнем моря, самотність.

Фактори, що сприяють настанню пізньої

менопаузи: високий індекс маси тіла (ІМТ), генетичні чинники, використання комбінованих оральних контрацептивів [7–9].

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Збільшення тривалості життя і подовження віку працездатності набувають не тільки медичного, а й соціально-економічного значення як в Україні, так і в інших країнах. За даними ВООЗ, у більшості країн світу тривалість життя

жінок після 50 років коливається від 27 до 32 років, тобто приблизно третину свого життя кожна жінка перебуває в гіпоестрогенному стані. За прогнозами ВООЗ, до 2030 р. у світі в періоді постменопаузи перебуватиме 1,2 млрд жінок, що становитиме приблизно шосту частину населення планети. Зокрема, серед українських жінок в

періоді постменопаузи перебуватиме майже половина - 13,2 млн [65].

## ДІАГНОСТИКА КЛІМАКТЕРІЇ

Діагноз перименопаузи і менопаузи не потребує додаткових лабораторних гормональних досліджень для більшості здорових жінок, старших за 45 років, при наступних ознаках:

при перименопаузі – наявність вазомоторних симптомів на фоні нерегулярних менструацій; при постменопаузі – відсутність менструації протягом останніх 12 місяців (без використання гормональної контрацепції) або при появі клімактеричних симптомів після гістеректомії.

Рівень ФСГ у сироватці крові визначають для діагностики менопаузи в жінок віком від 40 до 45 років із менопаузальними симптомами, в тому числі із нерегулярними менструаціями, та у жінок віком до 40 років із підозрою на ПНЯ. Слід зазначити, що нормальний рівень ФСГ і естрадіолу при одноразовому визначенні не виключає перименопаузи, оскільки рівень гормонів в цей період дуже варіабельний. Діагноз ПНЯ підтверджується при підвищеному рівні ФСГ і низькому рівні Е2, принаймні у двох дослідженнях із інтервалом 4–6 тижнів. Щоб діагностувати менопаузу в жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК) або високі дози прогестагенів, визначення рівня ФСГ у сироватці крові є необов'язковим. Єдиний спосіб з'ясувати період клімактерію в жінок, які використовують КОК, – припинити прийом препарату.

Також немає нагальної необхідності застосовувати наступні лабораторні тести визначення рівня АМГ, інгібінів А і В, естрадіолу та ультразвукові маркери (кількість антральних фолікулів, об'єм яєчника) для діагностики перименопаузи або менопаузи у жінок, старших за 45 років.

Складно діагностувати менопаузу в жінок, які:

- перенесли абляцію ендометрія;
  - використовують внутрішньоматкову систему, що вивільняє левоноргестрел (ВМС-ЛНГ), або гормональну контрацепцію (КОК, трансдермальний пластир, вагінальне кільце або імплантат/депо прогестагенів);
  - мають менопаузальні симптоми у віці до 45 років.
- Диференційна діагностика проводиться на основі клінічної оцінки та лабораторних досліджень:

- причини аменореї у молодих жінок – вагітність, гіперпролактинемія, захворювання щитоподібної залози, аменорея гіпоталамічного генезу (нервова ано-рексія, СПКЯ та ін.);
- поширені причини втоми, зміни настрою, припливів – захворювання щитовидної залози, залізодефіцитна анемія, цукровий діабет 2-го типу, системні захворювання;

- ятрогенні причини.

## КЛІМАКТЕРИЧНІ РОЗЛАДИ

### Період менопаузального переходу

Оскільки рівні гормонів в цей період коливаються, жінки можуть відчувати симптоми, пов'язані як з відносним надлишком естрогенів (на фоні зниження рівня прогестерону), так і з їхнім дефіцитом. Типові симптоми, пов'язані з надлишком естрогенів: масталгія, аномальні маткові кровотечі, гіперплазія ендометрія, мігрень, нудота, вкорочення менструального циклу.

### Перименопауза

Спостерігається значна варіабельність у різних пацієнток симптомів, пов'язаних із гормональними змінами. Перераховані нижче симптоми в першу чергу пов'язані з дефіцитом естрогенів і піддаються корекції при застосуванні менопаузальної гормонотерапії. Найчастіше зустрічаються такі симптоми:

- вазомоторні: припливи, нічна пітливість, серцебиття, лабільність артеріального тиску;
- психопатологічні: емоційна лабільність, депресивні стани, тривога, дратівливість, порушення сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги;
- загальнофізичні: астенизація, головний біль, біль у м'язах та суглобах, неприємні відчуття на шкірі (т. зв. «повзання мурах»);
- урогенітальні і сексуальні: вагінальний свербіж, печія, сухість і диспареунія, часте і ургентне сечовипускання, зниження лібідо.

### ***Вазомоторні та психопатологічні симптоми***

#### **Поширеність симптомів**

Інтенсивність симптомів може варіювати від повної відсутності до тяжких виснажливих станів. У 51% жінок відзначається тяжкий перебіг, у 33% його прояви носять помірний характер, і лише у 16% пацієнток клімактеричний синдром має легкий перебіг [63–65]. Вазомоторні симптоми найчастіше спостерігаються як в перимено-, так і в постменопаузі, до них найбільш схильні жінки з ожирінням.

Доведена кореляція між ступенем важкості вазомоторних симптомів та більш низькою мінеральною щільністю кісткової тканини, а також серцево-судинними порушеннями (зниження потік-опосередкованого розширення судин, більш значна кальцифікація аорти, збільшення товщини інтими-медії сонних артерій).

#### **Тривалість симптомів**

Немає жодних достовірних ознак, які б прогнозували кількість, тяжкість і тривалість клімактеричних розладів. Жінки, у яких прояви тяжких симптомів почалися в період менопаузального переходу, будуть продовжувати від них страждати ще протягом декількох років. Близько 10% жінок відчувають вазомоторні симптоми більше 10 років після настання менопаузи. Так, вазомоторні симптоми продовжують відчувати 16% 85-річних жінок.

#### **Постменопауза**

Тривале зниження рівня статевих гормонів має ряд негативних метаболічних ефектів та наслідків для здоров'я, зокрема такі зміни:

- Метаболічні: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність та збільшений ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу.
- Серцево-судинні: порушення функції ендотелію судин, дисліпідемія (підвищення рівня загального холестерину (ХС), тригліцеридів, ХС ліпопротеїдів низької щільності та зниження ХС ліпопротеїдів високої щільності), збільшений ризик виникнення артеріальної гіпертензії.
- Кісткової та м'язової тканин: прискорена втрата кісткової маси, остеопороз, підвищений ризик переломів, саркопенія.
- Урогенітальні: атрофічний вагініт, цистит, нетримання сечі, дизурія.
- Неврологічні: досі не існує єдиної думки щодо негативного впливу дефіциту естрогенів в постменопаузі та віково-го зниження рівня андрогенів на когнітивні функції жінки.

### ***Трофічні зміни у клімактерії***

Зниження рівня статевих гормонів призводить до трофічних змін слизових: травного тракту (хронічний десквамативний глосит, пародонтоз, порушення моторики жовчо-вивідної системи та кишківника), кон'юктиви очей, вагіни, сечовидільної системи.

#### ***Урогенітальні зміни***

Такі симптоми як вагінальна сухість, болючість, диспаре-унія, часті сечовипускання, ніктурія і ургентна потреба в се-човипусканні надзвичайно поширені в жінок у клімактерії. Поширеність нетримання сечі в жінок підвищується з віком. В цілому 25% жінок повідомляють про нетримання сечі, з яких 7% вважають його значним; 50% жінок скаржаться на нетримання сечі при напрузі, 11% – на імперативне нетри-мання і 36% – на змішане нетримання.

### ***Зміни шкіри та придатків***

#### **Вплив старіння і менопаузи на шкіру**

Поступова атрофія епідермісу починається у віці після 40 років зі зниження рівня проліферації клітин, зменшення кількості кровоносних судин, що з часом призводить до вираженої атрофії дерми [7].

З віком рН шкіри знижується, паралельно зі зменшенням потової і сальної секреції [8, 9]. Відносний надлишок андрогенів в менопаузі може призводити до акне, легкого гірсутизму та/або гіпертрихозу [8]. Все це може знижувати самооцінку жінки і спричиняти психосексуальні проблеми.

У дермі вміст колагену знижується приблизно на 2,1% за рік у перші 15 років менопаузи [10]. Відсутність естрогенів призводить до зменшення основної речовини (гіалуринової кислоти) зі зменшенням вмісту води, наслідком чого є дегідратація тканин і зниження еластичності шкіри [11].

#### **Вплив естрогенів на шкіру**

Під впливом естрогенів відбувається підвищення вмісту колагену [15] і зниження його метаболізму за рахунок збільшення активності фібробластів та рівня полімеризації глюкозамінгліканів. Поліпшуються також гідроскопічні якості дерми як результат підвищеного синтезу гіалуринової кислоти. У жінок, які отримують замісну терапію естрогенами, кінцевим результатом є підвищення товщини шкіри, в порівнянні з контрольною групою жінок того ж віку.

Естрогени також посилюють секрецію потових і сальних залоз, трофіку волосся та нігтів

### ***Кардіоваскулярні та метаболічні зміни***

Менопаузу слід розглядати як фактор ризику розвитку ССЗ, який запускає цілий каскад патологічних змін в організмі жінки, включаючи розвиток артеріальної гіпертензії, дисліпідемій, ожиріння за абдомінальним типом, виникнення інсулінорезистентності, підвищення рівня ліпідів у крові, збільшення симпатoadреналового тону, порушення ендотеліальної функції, запальні судинні реакції.

Маніфестація ССЗ і, в першу чергу, ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок починається приблизно на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, проте щорічна смертність від цих причин серед жінок вища, і дана тенденція не змінюється. Так, у 2012 році ССЗ стали причиною смерті у жінок в Україні в 57,2%, а у чоловіків – в 42,8% випадків. Для порівняння: рак молочних залоз є причиною смерті лише

в 3% випадків.

В постменопаузі рівень загального ХС та ліпопротеїнів низької щільності збільшується, в той же час рівень антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів – ліпопротеїнів високої щільності – знижується.

У багатьох жінок вже в перименопаузі виявляються не-сприятливі метаболічні зміни, такі як підвищення маси тіла, порушення ліпідного, вуглеводного обміну, а також ендотеліальна дисфункція. В розвитку даних патологічних змін суттєву роль відіграє дефіцит статевих гормонів.

#### **Маса тіла**

Внаслідок прогресуючого зниження рівня естрогенів і прогестерону, дисбалансу між надходженням і витратою енергії й уповільнення обміну речовин (на 4–5% кожні 10 років після 50) підвищується маса тіла: у перші 3 роки після менопаузи – на 2,3 кг (у 20% – на 4,5 кг), а через 8 років – на 5,5 кг.

Важливим маркером несприятливих метаболічних змін у жінок є різке підвищення маси тіла та перерозподіл жиру з формуванням абдомінального та/або вісцерального типу ожиріння, що підтверджується збільшенням окружності талії (> 80 см, при цьому співвідношення окружність талії / окружність стегон > 0,9), а також даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА).

### **Вуглеводний обмін**

На сучасному етапі встановлено тісний зв'язок між порушеннями вуглеводного обміну та ССЗ. Як показали епідеміологічні дослідження, при порушенні толерантності до глюкози частота розвитку ІХС зростає в 2 рази, а смертність від ССЗ в 1,5 разу вища, ніж у хворих без гіперглікемії. При виявленні всього кластеру симптомів метаболічного синдрому (МС) ризик розвитку коронарної хвороби серця та інсульту в 3 рази вище, ніж без нього. Маніфестація цукрового діабету сприяє подальшому погіршенню серцево-судинного прогнозу, збільшуючи смертність від ССЗ у 2–3 рази в чоловіків та в 4–6 разів у жінок.

### **Менопаузальний МС**

Наявність трьох із п'яти критеріїв МС, а саме: абдомінального ожиріння, гіперглікемії більше за 5,6 ммол/л, підвищення рівня тригліцеридів, зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності і артеріальної гіпертензії є підставою для діагностування МС. Для визначення комплексу цих порушень, що розвилися в постменопаузі, запропонований термін «менопаузальний метаболічний синдром».

Нині МС розглядають як найважливіший фактор ризику атеросклерозу і цукрового діабету 2-го типу, які є головними причинами фатальних ССЗ і передчасної смерті. У порівнянні з чоловіками в жінок МС є більш важливою прогностичною ознакою розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень у майбутньому.

На рис. 3 представлений алгоритм обстеження жінки у кардіолога перед призначенням менопаузальної гормональної терапії (МГТ).

### **Постменопаузальний остеопороз**

Постменопаузальний остеопороз становить 85% в структурі первинного остеопорозу і може розвиватися в третини жінок у період перименопаузи - і постменопаузи. Основною причиною втрат кісткової тканини в жінок є дефіцит естрогенів, що призводить до підвищення числа й активності остеокластів – клітин, які сприяють резорбції кісткової тканини [69].

За перші 5 років постменопаузи втрати кісткової тканини можуть становити до 30–35% від усієї кісткової маси. Втрата кісткової тканини у клімактерії включає 2 фази: швидку й повільну. Швидка фаза спостерігається в перші 5 років постменопаузи, коли щорічно в хребті убуває близько 3–5% кісткової тканини. Повільна фаза починається приблизно з 55 і більше років та характеризується щорічною втратою 0,5–1% кісткової тканини залежно від ділянки скелета. Виділяють групи жінок, які «швидко», «нормально» і «повільно» втрачають кісткову масу. Жінки, які «швидко» втрачають кісткову масу, становлять близько 25%, до цієї групи належить більшість молодих жінок після двобічної овариоектомії.

У розвитку постменопаузального остеопорозу найважливішими є два чинники [69]:

1. Кісткова маса до періоду настання менопаузи.
2. Подальша швидкість втрати кісткової речовини. Діагноз остеопорозу

виставляється на підставі:

- наявності низькоенергетичних вікозалежних переломів кісток в анамнезі (окрім переломів пальців рук і ніг);
- рентгенологічно підтверджених остеопоротичних переломів кісток, насамперед компресійних переломів хребців;



• результатів інструментальних методів обстеження – проведення ДРД (двофотонної рентгенівської денситометрії), що є стандартом у діагностиці остеопорозу.

Також для скринінгової діагностики остеопорозу можуть використовуватися кількісні ультразвукові методи дослідження кісток (п'ятка, периферичні відділи кісток кінцівок) та аксіальна/периферична кількісна комп'ютерна томографія.

Показання до визначення мінеральної щільності кісткової тканини методом ДРД в жінок у постменопаузі:

- жінки в постменопаузі (старші за 65 років) незалежно від факторів ризику;
- жінки в постменопаузі (молодші за 65 років) за наявності хоча б одного фактора ризику;
- жінки будь-якого віку, які перенесли перелом будь-якої локалізації після 45 років;
- жінки, які приймають препарати, що знижують кісткову масу;
- моніторинг ефективності лікування.

Фактори ризику: родинний анамнез переломів, паління, низька маса тіла, прийом глюкокортикостероїдів (більше 3 міс), серйозні хронічні захворювання, що збільшують ризик переломів.

Для оцінки ризику виникнення остеопоротичних переломів використовується система FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)\*, яка побудована на оцінюванні чинників ризику розвитку остеопорозу та переломів при використанні ДЕРА і без неї.

Стратифікація ризику виникнення остеопоротичних переломів для постменопаузальних жінок:

- ✓ Низький ризик: FRAX < 10% для основних остеопоротичних переломів упродовж 10 років.
- ✓ Середній ризик: FRAX 10–20% для основних остеопоротичних переломів упродовж 10 років.
- ✓ Високий ризик: FRAX > 20% для основних остеопоротичних переломів упродовж 10 років

У більшості випадків постменопаузальний остеопороз розвивається безсимптомно, і першим його проявом може стати перелом, що виник при мінімальній травмі або навіть без неї. Найчастішими локалізаціями остеопоротичних переломів є: компресійні переломи хребців, перелом променевої кістки в типовому місці (перелом Колліса), перелом шийки плечової і стегнової кісток. Перелом – причина хронічного болю, кісткових деформацій, обмеження обсягу рухів, потреби в постійному медичному догляді, психологічних та інших проблем, що призводять до суттєвого зниження якості життя. При втраті кісткової маси спостерігається зниження зросту, збільшення грудного кіфозу та формування типового горба, зменшення відстані від ребер до крил тазу із нахилом тулуба до переду, провисання живота, стиснення внутрішніх органів.

Клімактеричний період характеризується істотними порушеннями з боку суглобів та зв'язкового апарату: з'являється та наростає інтенсивність поліартралгій (болю у суглобах), що можуть виникати в будь-яких суглобах, швидко прогресує остеоартрит, особливо в міжфалангових суглобах кистей, що призводить внаслідок деформацій (вузлики Гебердена і Бушара) до косметичних дефектів рук, наростає нестабільність зв'язкового апарату, зумовлюючи схильність до втрат рівноваги і падінь. Одним із фенотипів остеоартриту є постменопаузальний, розвиток і прогресування якого пов'язують із дефіцитом естрогенів. Естрогени безпосередньо і опосередковано через фактори росту здійснюють моделюючий вплив на хондроцити, їх дефіцит зумовлює швидкі запально-дегенеративні зміни в суглобових хрящах, ерозивний процес у субхондральній кістці, що проявляється швидким прогресуванням остеоартриту.

Порушення стану кісткової тканини в клімактерії та кісткового метаболізму загалом зумовлюють низку стоматологічних проблем: прогресування генералізованого пародонтиту та пародонтозу, поглиблення деструктивно-запальних процесів пародонту, втрату зубів, складнощі протезування та нестабільність зубних протезів через остеопоротичні зміни щелеп

ОБСТЕЖЕННЯ Базові обстеження перед призначенням МГТ:

- Збір анамнезу – виявлення факторів ризику. Особлива увага: тютюнопаління, наявність родичок першої лінії з раком молочної залози та/або яєчників, наявність тромбозів в анамнезі в пацієнтки або близьких родичів, остеопороз в сімейному анамнезі.
- Огляд: маса тіла, вага, ІМТ, окружність живота, артеріальний тиск.
- Гінекологічний огляд.
- Цитологічний мазок Папаніколау.
- УЗД органів малого тазу з визначенням товщини та структури ендометрія.
- Мамографія.
- Додатково (не обов'язково в усіх випадках, при індивідуальних показаннях):
- Цукор крові. При факторах ризику цукрового діабету – 2-годинний глюкозотолерантний тест із 75 г глюкози, глікозильований гемоглобін, інсулін із підрахунком індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)\*.
- Ліпідограма.
- АЛТ, АСТ.
- Денситометрія.
- ЕКГ.
- Коагулограма.
- УЗД вен і артерій (індивідуально, при факторах ризику тромбозів, варикозної хвороби).
- ФСГ,

естрадіол, тиреотропний гормон, пролактин, загальний тестостерон – переважно при порушенні менструального циклу / припиненні менструації в жінок до 40 років, або від 40 до 45 років за відсутності вазомоторних симптомів. Рівень тиреотропного

гормону як скринінгтест може бути рекомендований всім жінкам 1 раз на 3 роки.

Крім того, для всіх жінок, старших за 40 років, які прийшли на прийом, незалежно від скарг лікар зобов'язаний поставити 6 запитань на виявлення клімактеричного синдрому:

Запитання 1 (про розуміння зміни характеру менструацій з віком, наявність менструацій / їх відсутність): Коли у вас останній раз була менструація (регулярність, періодичність, зміна тривалості і обсягу)?

Запитання 2 (про оцінку змін емоційного та фізичного стану пацієнтки):

Чи бувають у вас припливи жару або нічна пітливість (кількість, тривалість)?

Запитання 3

Чи страждаєте ви від депресії, перепадів настрою або безсоння?

Запитання 4

Чи є у вас неприємні відчуття в ділянці серця або за грудиною, чи пов'язані ці відчуття з фізичним навантаженням; чи є епізоди підвищеного артеріального тиску (посилене серцебиття, порушення серцевого ритму)?

Запитання 5

Чи є у вас відчуття сухості та печіння слизової оболонки піхви, проблеми із сечовиділенням (збільшення частоти сечовиділення, нетримання сечі), проблеми зі статевим життям (зміна сексуального бажання, сексуальної активності)?

Запитання 6

Чи бувають у вас неприємні відчуття в суглобах та м'язах (біль у суглобах, скарги, подібні до ревматизму)?

Крім того, лікареві слід з'ясувати історію життя (anamnesis vitae) – запитати, чи був у матері пацієнтки інфаркт або інсульт у віці до 60 років.

**Для визначення оцінки важкості симптомів використовують міжнародну шкалу MRS з оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale).**

MRS була офіційно стандартизована відповідно до психометричних правил. Під час стандартизації цього інструменту були виділені три незалежних змінних: психологічна, соматовегетативна і сечостатева субшкали. MRS складається з 11 пунктів (симптомів або скарг),

кожен з яких може отримати від 0 (відсутність скарги) до 4 балів (важкі симптоми) в залежності від важкості скарг (схема).

### **МЕНЕДЖМЕНТ КЛІМАКТЕРІО** Рекомендації для всіх жінок в менопаузі

Важливо акцентувати увагу пацієнтки на поліпшенні способу життя: правильне харчування, фізична активність, відмова від паління та алкоголю, оскільки це може принести користь здоров'ю будь-якої жінки.

Всі пацієнтки повинні бути розглянуті на предмет:

- ✓ ризику ССЗ, визначення рівня артеріального тиску і ліпідів; оцінка серцево-судинного ризику за шкалою SCORE (рис. 3); оцінка наявності випадків ранньої ІХС в сімейному анамнезі;
- ✓ ризику виникнення цукрового діабету (глюкоза в крові натще, глюкозо-толерантний тест, рівень глікозильованого гемоглобіну);
- ✓ урогенітальних порушень (з урахуванням місцевої гормональної або негормональної терапії);
- ✓ скринінгу онкологічних захворювань репродуктивних
- ✓ органів – тест за Папаніколау, перевірка (обстеження) мо-лочних залоз, мамографія 1 раз на рік, оцінка стану ендометрія (УЗД).

Загальні рекомендації щодо управління симптомами

1. Багатошаровий одяг, використання невеликого вентилятора тощо може допомогти жінкам впоратися з вазомоторними симптомами, але не призведе до їх зникнення.
2. Зниження ваги може зменшити вазомоторні симптоми у пацієнок із надлишковою масою тіла.
3. Фізичні вправи не завжди сприяють зменшенню вазомоторних симптомів, однак збільшення фізичної активності може поліпшити сон і загальне самопочуття.
4. Єдиним патогенетично обґрунтованим і ефективним методом корекції клімактеричних розладів є МГТ. Для МГТ використовують натуральні естрогени (17 $\beta$ -естрадіол (мікронізований естроген), естрадіолу валерат, естріол) в комбінації з гестагенами або андрогенами. Можливо введення гормонів парентерально (в ін'єкціях), трансдермально, вагінально та перорально.
5. Для корекції клімактеричного синдрому, урогенітальних розладів використовують короткострокові курси МГТ (протягом 1–5 років). З метою профілактики та лікування остеопорозу МГТ проводиться довше 3 років (за необхідності у комбінації з біфосфонатами).

### **МЕНОПАУЗАЛЬНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ**

#### *Загальні принципи*

1. Мета МГТ – частково компенсувати знижену функцію яєчників при дефіциті статевих гормонів, використовуючи оптимальні дози гормональних препаратів, які покращують загальний стан хворих, забезпечують профілактику пізніх обмінних порушень і не супроводжуються побічними ефектами.

2. Індивідуалізація МГТ – це диференційований підбір терапії з урахуванням стану здоров'я жінки і супутніх захворювань, а також режиму МГТ (типу, дози, шляху введення і побічних ефектів).

3. Режими менопаузальної гормонотерапії:

I – монотерапія естрогенами або прогестагенами. Монотерапія естрогенами трансдермально або перорально призначається жінкам після тотальної гістеректомії, однак при субтотальній гістеректомії та при гістеректомії з приводу ендометріозу рекомендовано естроген-гестагенні препарати МГТ у безперервному режимі (17 $\beta$ - естрадіол + дидрогестерон). Монотерапія прогестагенами призначається у фазі менопаузального переходу або в перименопаузі для регуляції менструального циклу і лікування гіперплазії ендометрія. Можливо введення ВМС-ЛНГ із контрацептивною та лікувальною метою.

II – комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) в циклічному режимі при інтактній матці. Двофазні пероральні препарати призначаються у фазі менопаузального переходу або в перименопаузі – безперервний циклічний режим (наприклад, 17 $\beta$ -естрадіол + дидрогестерон 1/10,

2/10) або переривчастий циклічний режим. Жінкам в перименопаузі з інтактною маткою також призначають трансдермально пластир або гелі з естрогенами впродовж 4 тижнів з обов'язковим додаванням прогестагенів протягом останніх 12–14 днів в циклічному режимі (дидрогестерон 10 мг/доба або мікронізований прогестерон 200 мг/доба). Перерва – 5–7 днів для менструальноподібної реакції. Слід інформувати жінку про те, що препарати для МГТ не володіють контрацептивним ефектом.

III – монофазна комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) у безперервному режимі в постменопаузі. Жінкам в постменопаузі з інтактною маткою призначаються комбіновані монофазні низькодозовані пероральні препарати (17 $\beta$ -естрадіол + дидрогестерон 1/5, 0,5/2,5; естрадіол/дроспіренон), а також тиболон. При використанні естрогенів трансдермально (пластир або гель) додають прогестагени в безперервному режимі в зменшеній дозі (дидрогестерон 5 мг/доба або мікронізований прогестерон 100 мг/доба). Це дозволяє уникнути менструальноподібної реакції.

4. Якщо терапія була призначена жінці з менопаузальними симптомами у віці до 60 років або протягом перших 10 років постменопаузи, то переваги такої терапії перевищують ризики.

5. Немає жодних причин для обмеження тривалості МГТ. Для більшості жінок віком > 50 років тривалість МГТ має складати близько 5 років постійного застосування (короткостроковий прийом) для полегшення/усунення симптомів менопаузи.

6. У жінки є право відмовитися від гормональної терапії, але її необхідно інформувати про всі можливі ризики відмови від МГТ.

7. Особливості призначення МГТ: Жінки з ПНЯ повинні приймати МГТ принаймні до віку природної менопаузи. Жінки з ранньою менопаузою (40–45 років) мають вищий ризик ССЗ і остеопорозу. При цьому вони також перебувають у групі підвищеного ризику афективних розладів і деменції, тому МГТ в таких жінок призначають щонайменше до настання середнього віку менопаузи, приблизно до 51 року.

Жінки в перименопаузі можуть потребувати контрацепції, найбільш безпечним є КОК із натуральним естрогеном у режимі динамічного дозування (естрадіолу валерат/ дієногест). Жінкам слід продовжувати застосовувати контрацепцію протягом 1 року після останньої менструації, якщо вік складає більше 50 років, та протягом 2 років у віці до 50 років. Винятково з метою профілактики ІХС не рекомендується розпочинати МГТ в жінок, старших за 60 років.

#### СКЛАД ПРЕПАРАТІВ МГТ

Естрогени можуть використовуватись: перорально: 17 $\beta$ -естрадіол (мікронізований естрадіол), естрадіолу валерат; парентерально: трансдермально естрадіол (пластир), естрадіолу гемігідрат (гель); вагінально естрадіол у вигляді кільця, естріол крем, таблетки; імплантовані гранули естрадіолу (препарат станом на січень 2016 р. в Україні не зареєстрований). Вагінальні естрогени використовуються винятково для лікування урогенітальної атрофії. Прогестагени у складі препаратів для МГТ за хімічною структурою відносять до 3 груп за походженням: тестостеронове походження: норетистерон, норгестрел, левоноргестрел, дієногест; прогестеронове походження: дидрогестерон, мікронізований прогестерон, медроксипрогестерон; похідна спіронолактону: дроспіренон.

Прогестагени можуть використовуватись перорально (дидрогестерон, дроспіренон та ін.) та парентерально внутрішньоматково (ВМС-ЛНГ).

#### *Менеджмент клінічних побічних ефектів МГТ*

Побічні ефекти МГТ можна розділити на естрогенові та прогестагенові. Початок терапії з найнижчої дози естрогенів допоможе звести до мінімуму ймовірність побічних ефектів. Трансдермальні естрогени рідше за пероральні викликають нудоту. Перехід від одного способу прийому до іншого у багатьох випадках може полегшити побічні ефекти. Комбінована естроген-гестагенна терапія може призвести до нерегулярних маткових кровотеч. Всі вагінальні кровотечі є показаннями для додаткового обстеження. Якщо

спостерігається надмірна або тривала кровотеча, через 3–6 місяців після початку МГТ слід провести трансагінальне УЗД та/або біопсію ендометрія. Абсолютні та відносні протипоказання до МГТ

*Абсолютні протипоказання:*

- Діагностований у минулому або підозра на рак молочних залоз.
- Діагностовані у минулому або підозра на естрогенозалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія).
- Встановлені прогестагенозалежні новоутворення (наприклад, менінгіома) або підозра на них.
- Вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу.
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій) або венозна тромбоемболія у минулому.
- Відомі тромбофілії (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну III).
- Активні або нещодавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).
- Гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники її функції не нормалізувалися.
- Відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

*Порфірія.*

*Відносні протипоказання:*

- Лейоміома матки.
- Ендометріоз.
- Мігрень.
- Сімейна гіпертригліцеридемія.
- Жовчнокам'яна хвороба.
- Епілепсія.
- Підвищений ризик розвитку раку молочної залози.

Поради щодо ведення жінок, які застосовують МГТ Слід провести огляд через 3 місяці з метою оцінки ефективності терапії, запитати про можливі побічні ефекти та картину кровотеч.

Необхідність у продовженні МГТ, корекція дозування і препаратів повинна переглядатися не менше 1 разу на рік. Щорічний огляд (за умови постійного прийому МГТ):

- Перевірити ефективність терапії і наявність побічних ефектів, надати нову інформацію щодо кращого типу терапії для пацієнтки, отримати підтвердження правильності дози, оптимальності способу надходження, комплаєнтності та відсутності побічних ефектів.
- Якщо менопаузальні симптоми зберігаються на високих дозах пероральної терапії, немає ніякого сенсу продовжувати збільшення доз у разі високого рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Потрібно перейти на інший спосіб введення.
- Якщо менопаузальні симптоми зберігаються на високих дозах парентеральної терапії, потрібно перевірити рівень естрадіолу в сироватці крові, аби переконатися, що у пацієнтки адекватно проходить абсорбція препарату.
- Обговорити плюси і мінуси продовження терапії, зокрема, підвищений ризик розвитку раку молочної залози при довгостроковому застосуванні МГТ – чи продовжує користь переважати над ризиками?
- Перевірити артеріальний тиск, заохотити до отримання інформації щодо проблем із молочними залозами / проходження мамографії.
- Оцінити ризик остеопорозу і розглянути можливу потребу в обстеженні/моніторингу.
- Впевнитися в актуальності результатів скринінгу шийки матки.
- Запитати про симптоми вагінальної атрофії.

Позитивний вплив МГТ на різні органи і системи

Вплив на уrogenітальну систему.

Системна МГТ і особливо терапія локальними естрогенами може усувати зміни в сечостатевому тракті, обумовлені недостатністю естрогенів, підтримувати вагінальне здоров'я.

Окрім полегшення вагінальних симптомів, низькодозовані вагінальні естрогени продемонстрували зменшення частоти інфекцій сечовивідних шляхів.

**Вплив на шкіру. МГТ**

утримує колаген та еластин, покращує секрецію сальних та потових залоз, поліпшує трофіку волосся і нігтів, судин шкіри, покращує місцевий імунітет.

**Вплив на кісткову тканину.**

МГТ ефективна в попередженні втрати кісткової тканини, що асоціюється з менопаузою, шляхом посилення кісткового метаболізму. МГТ знижує частоту обумовлених остеопорозом переломів, в тому числі переломи хребців і шийки стегна навіть у жінок без підвищеного ризику їхнього виникнення. У постменопаузі в жінок із підвищеним ризиком переломів, молодших за 60 років або протягом 10 років постменопаузи, МГТ може розглядатися як один із методів терапії першої лінії для профілактики і лікування остеопоротичних переломів.

Захисний ефект МГТ на мінеральну щільність кісткової тканини знижується після припинення лікування з непередбачуваною швидкістю, хоча деякий ступінь захищеності від переломів може зберігатися і після припинення терапії. МГТ також чинить сприятливу дію на сполучну тканину, суглоби і міжхребцеві диски.

**Вплив на серцево-судинну систему.**

МГТ може сприяти зниженню частоти розвитку ІХС приблизно на 50%, якщо її починають застосовувати протягом перших 10 років менопаузи – в період, відомий як «вікно терапевтичних можливостей» (первинна профілактика): зменшується відносний ризик ІХС (композитна точка смертності + нефатальний інфаркт). Доведено, що МГТ може сприяти зменшенню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень завдяки сприятливій дії на судинну функцію, зменшувати рівень ліпідів у крові та покращувати метаболізм глюкози, причому ці ефекти характерні лише для третього покоління низькодозової комбінації естрогену з прогестероном. Призначення даної терапії можливе після аналізу ліпідного спектру крові та інших основних факторів ризику з подальшим визначенням серцево-судинного ризику за шкалою SCORE. МГТ також знижує ризик розвитку цукрового діабету і, завдяки поліпшенню чутливості до інсуліну в жінок із інсулінорезистентністю, позитивно впливає на інші пов'язані фактори ризику ССЗ, такі як профіль ліпідів і МС.

**Вплив на масу тіла.**

В одному з Кокранівських оглядів, де оцінювалися результати 22 рандомізованих клінічних досліджень із використанням різних типів МГТ, було зроблено висновок про відсутність значущого ефекту на масу тіла в пацієток у постменопаузі в порівнянні з контрольною групою жінок. Більше того, своєчасно призначена терапія естрогенами чинить профілактичний вплив на перерозподіл жирової тканини і формування абдомінального/вісцерального типу ожиріння. У жінок із вже наявним ожирінням бажано надавати перевагу трансдермальним формам естрогенів і прогестагенам, які позбавлені андрогенних і глюкокортикоїдних властивостей.

**Тромбоемболія і цереброваскулярні порушення.**

Пов'язаний із використанням МГТ ризик венозної тромбоемболії підвищується з віком (хоча і є рідкісним у жінок із низьким ризиком у віці до 60 років), а також позитивно корелює з ожирінням, тютюнопалінням і тромбофілією. Трансдермальні естрогени можуть запобігти деякому підвищенню ризику, асоційованому з пероральною МГТ, шляхом уникнення первинного метаболізму в печінці. В зв'язку з цим у жінок більш високого ризику слід розглядати можливість призначення трансдермальної терапії. Вплив на когнітивне старіння Докази спостережних досліджень свідчать, що МГТ, яка застосовується для молодших жінок в період менопаузального переходу, асоціюється з меншим ризиком хвороби Альцгеймера. Результати декількох спостережних досліджень підтверджують концепцію «терапевтичного вікна», припускаючи, що ініціювання та застосування МГТ в середньому віці може бути корисним із урахуванням ризику хвороби Альцгеймера, тоді як початок МГТ у літньому віці може завдати шкоди в цьому питанні.

#### **НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ СИМПТОМІВ КЛІМАКСУ**

Препарати з гормоноподібною дією Тиболон – синтетичний стероїд, що володіє андрогенними, гестагенними і естрогенними властивостями і виділений в окремий клас терапії –

STEAR (тканино селективний регулятор естрогенної активності). Завдяки унікальному механізму дії в постменопаузальних жінок тиболон чинить системний позитивний екстрагенітальний ефект за відсутності або при незначній стимуляції молочних залоз і ендометрія. Він не відрізняється за ефективністю від традиційної МГТ у лікуванні вазомоторних і урогенітальних симптомів, збільшує мінеральну щільність кісткової тканини та ефективний у профілактиці остеопорозу.

Рослинні препарати Із негормональної терапії в менопаузальних пацієнток досить дослідженим є використання фітотерапії у вигляді селективних модуляторів рецепторів естрогену природного походження і натуральних препаратів (фітоестрогени/фітогормони). Препарати екстракту сої, червоної конюшини, кореня дикого ямсу, сангвінарії канадської тощо завдяки вмісту ізофлавонів здійснюють вплив на продукцію, метаболізм і біологічну активність статевих гормонів та внутрішньоклітинних ферментів – ароматаз, які регулюють позагонадне утворення гормонів. Завдяки слабкій естрогенній дії вони зменшують ступінь тяжкості клімактеричного синдрому, не впливаючи при цьому на проліферативні процеси в ендометрії.

Препарати негормональної дії

Група селективних модуляторів рецепторів естрогену включає як синтетичні, так і натуральні препарати. Вони діють як антагоністи естрогену в молочних залозах і ендометрії та як агоністи в кістках і жировій тканині. Представниками цієї групи є тамоксифен і ралоксифен, а також деякі рослини – циміцифуга (*Cimicifuga racemosa*), екстракт прутняка звичайного BNO 1055. Згідно з останніми даними, циміцифуга не має естрогенних властивостей, але здійснює виражений позитивний вплив на зниження виразності вазомоторних симптомів, помірний позитивний вплив на кісткове ремоделювання та незначний позитивний ефект на вагінальний епітелій, при цьому практично не впливає або діє як антиестроген на ендометрій, молочні залози, фактори згортання крові.

Для корекції настрою, поліпшення сну і пам'яті та лікування вазомоторних симптомів менопаузи застосовуються деякі види антидепресантів: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (пароксетин, флуоксетин та ін.), а також селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну і норадреналіну (венфлаксин, дулоксетин, мілнацепрам). Як гормональна терапія антидепресанти мають певні ризики (сексуальні дисфункції, суїцидальні тенденції) і переваги, тому їх призначення повинно відбуватися на індивідуальній основі. Протисудомний препарат габапентин (аналог  $\gamma$ -аміномасляної кислоти) також може використовуватися для контролю за симптомами менопаузи. При застосуванні габапентину у постменопаузальних жінок із клімактеричними розладами було відзначено зниження частоти та інтенсивності вазомоторних симптомів; зокрема, припливів, серцебиття і головного болю. Амінокіслота  $\beta$ -аланін дозволяє швидко, протягом лічених хвилин, купірувати судинний пароксизм, тому також може використовуватися для усунення припливів. Мелатонін – біологічно активний пептид, який чинить протитривожну та антидепресивну дію, має стрес-протекторний вплив на серцево-судинну систему, володіє адаптогенними властивостями. У зв'язку з переважанням вегето-судинних і психоемоційних порушень у постменопаузальних пацієнток рекомендовано використання седативних засобів, таких як препарати солей бромю і магнію, валеріани лікарської, особливо у комбінації з триптофаном, оскільки триптофан впливає на нейротрансмітерні системи, які порушуються на тлі дефіциту естрогенів. За відсутності ефекту від седативної фітотерапії можна рекомендувати прийом малих транквілізаторів у низьких дозах перед сном, похідних триптофану, анксиолітиків (мебікар). Серед немедикаментозних методів корекції клімактеричних порушень доцільно використання психотерапії (особливо у жінок із передчасною/ранньою та хірургічною менопаузою) та лікувальних природних і преформованих фізичних факторів, таких як клімато-, бальнео-, таласотерапія; магнітно-лазерна, ультразвукова, електротерапія; акупунктура тощо.

«Біоідентичні» або «натуральні» гормони Так звані «біоідентичні» або «натуральні» гормони і їх реклама не мають наукового обґрунтування, яке могло б відокремити їх від багатьох існуючих форм зареєстрованої МГТ. Переважна більшість із них не проходили якісних клінічних випробувань. Дані про ефективність і безпеку тривалої терапії будь-яким із цих препаратів відсутні.

Рак ендометрія асоціювався із застосуванням естрогеновмісних біоідентичних гормонів. У складі біоідентичних препаратів може міститися прогестерон, але, на жаль, він не може інгібувати естроген-індуковану гіперплазію ендометрія. Біоідентичні гормони широко розповсюджуються за допомогою інтернету та інших медіа, часто супроводжуючись недоведеними і неправдоподібними заявами, наприклад, про відсутність побічних ефектів та безпечність, наявність ефекту зниження ваги і «антивікової» дії. В багатьох країнах такі препарати не мають статусу лікарського засобу, а тому не підлягають перевірці фармацевтичними регуляторними органами стосовно контролю якості, безпеки та ефективності.

#### ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ ЕНДОМЕТРІЯ В КЛІМАКТЕРІЇ

У менопаузі в аспекті патології ендометрія на перший план виходять питання онконастороженості. Поширеність раку ендометрія серед жінок у віці 50–69 років становить від 50 до 100 випадків на рік у західних країнах, 80% з яких мають місце в постменопаузі. У 80% випадків рак ендометрія розвивається на фоні гіперплазії ендометрія. Основними клінічними проявами патології ендометрія в менопаузі є менопаузальні кровотечі. Важливим клінічним питанням є кровотечі і кровомазання при прийомі циклічної та пролонгованої естроген-гестагенної терапії. Для профілактики розвитку гіперплазії та раку ендометрія на фоні використання МГТ необхідно дотримуватися наступного:

Оскільки монотерапія естрогенами викликає дозозалежну стимуляцію ендометрія, для нейтралізації даного ефекту жінки зі збереженою маткою повинні отримувати естроген-гестагенні препарати. Дані досліджень показали, що тривале застосування комбінованої естроген-гестагенної терапії асоціюється з нижчою частотою розвитку гіперплазії і раку ендометрія в порівнянні з популяційною. Комбінована безперервна МГТ має протективний ефект щодо раку ендометрія. Циклічна комбінована МГТ до 5 років застосування не підвищує ризик розвитку цього виду раку.

Для всіх жінок зі збереженою маткою до системної терапії естрогенами слід додати прогестаген з метою запобігання гіперплазії ендометрія і раку. Циклічна і безперервна терапія, до складу якої входить дидрогестерон, демонструє хороший профіль безпеки ендометрія і добре прогнозований характер маткових кровотеч.

ВМС-ЛНГ може мати свої переваги відносно профілактики гіперплазії і раку ендометрія. Селективні модулятори естрогенних рецепторів, за винятком тамоксифену, не викликають стимуляцію ендометрія і не підвищують частоту кровомазань або кровотеч у порівнянні з жінками, які не застосовують гормональну терапію. Для того щоб маткові кровотечі і кровомазання не стали причиною необґрунтованої відмови пацієнтки від продовження МГТ, необхідне правильне консультування, що включає інформування жінки про всі варіанти побічних явищ на фоні лікування та адекватне реагування на них. При цьому важливий постійний контакт із гінекологом, який призначив МГТ. У випадках, коли характер маткових кровотеч на фоні МГТ виходить за межі описаного в дослідженнях, необхідно провести обстеження з метою встановлення причини кровотечі та задля її усунення, а також виключення пухлинних процесів в ендометрії.

Прицільний забір тканини ендометрія для гістологічного дослідження є найбільш достовірним способом виключення/підтвердження патології. Незважаючи на те, що ультразвукові методи надають значущу допомогу в діагностиці причин маткових кровотеч у менопаузальних жінок, діагноз раку ендометрія поки не може ґрунтуватися тільки на їхніх результатах.

#### МЕНЕДЖМЕНТ МЕНОПАУЗИ В ЖІНОК ІЗ ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В АНАМНЕЗІ

Актуальність проблеми онкологічної патології обумовлена наступними причинами: покращилася діагностика гінекологічного і екстрагенітального раку на ранніх стадіях; покращився прогноз і виживання після радикальної терапії; після хіміо- та/або радіотерапії функція яєчників часто знижується, можливий ранній розвиток виражених менопаузальних симптомів, що погіршує якість життя пацієнток і підвищує ризик інвалідизації та смерті від ССЗ, переломів, депресій.

Обмеження використання МГТ у жінок, які перенесли гінекологічний рак, ґрунтується на побоюванні зростання ризику пролонгації захворювання і розвитку метастазів. Однак ці ризики в основному є гіпотетичними, тобто не підтверджені даними досліджень.



Рак молочної залози. На сьогоднішній день для жінок, які перенесли рак молочної залози, ризику, пов'язані з МГТ, перевищують користь. Пацієнтка повинна бути інформована про ризики пролонгації хвороби і рецидивів, пов'язаних з використанням МГТ.

Майбутнє МГТ у жінок, які перенесли рак молочної залози – це добір препарату з урахуванням клініко-патогенетичного варіанту пухлини, експресії рецепторів до статевих стероїдів; дослідження можливостей статевих стероїдів у профілактиці раку. Має здійснюватися вплив на модифіковані фактори ризику (алкоголь, паління, ожиріння, харчування, ксенобіотики).

Рак яєчників. Епітеліальний рак яєчників не є категоричним протипоказанням до МГТ. Не виявлено статистично значущого погіршення прогнозу та підвищення смертності на фоні МГТ. Навпаки, прийом КОК у здорових жінок має пролонгований протективний ефект.

Ендометріодний рак яєчників є категоричним протипоказанням до МГТ. При II–IV стадіях п'ятирічне виживання становить 30%.

Рак ендометрія. Відсутні дані хорошої якості щодо питання безпеки. Тривалий прийом МГТ (більше 10 років) підвищує ризик розвитку раку ендометрія, особливо при прийомі чистих естрогенів (відносний ризик (ВР) 4,5; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,5–8,1), менше – при використанні комбінації естроген + прогестин (ВР 2,1; 95% ДІ 1,3–3,3) [81]. Рак ендометрія частіше зустрічається у пацієток із МС та підвищеними кардіоваскулярними ризиками (додаткове протипоказання до застосування МГТ). При I–II стадіях раку та виражених вазомоторних симптомах може бути застосована терапія гестагенами, негормональна симптоматична терапія.

Саркома. Стромальна ендометріальна саркома – категоричне протипоказання до МГТ. Лейоміосаркома у більш ніж 50% випадків має естрогенові та прогестеронові рецептори. Можлива МГТ після радикального лікування саркоми, але застосовувати гормонотерапію слід з обережністю.

Рак шийки матки. Немає даних про негативний вплив МГТ на прогноз після радикального лікування плоскоклітинного раку шийки матки. Аденокарцинома шийки матки є протипоказанням для МГТ. Водночас тривалий прийом КОК підвищує ризик розвитку раку шийки матки. Результати новітніх експериментальних досліджень демонструють участь естрогенів у розвитку даного виду раку.

Рак вульви. Немає даних про підвищення ризиків на фоні МГТ або іншої гормональної терапії. Тому МГТ при цій патології протипоказана.

Рак щитоподібної залози. Зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків, переважно в репродуктивному віці. Немає зв'язку між ризиком розвитку раку щитоподібної залози та прийомом КОК і МГТ. Після лікування захворювання МГТ не протипоказана.

Меланома. Немає даних про зв'язок меланоми зі статевими стероїдами (вагітність, коки), поодинокі дослідження показали відсутність зв'язку ризику меланоми з МГТ, тому вона не протипоказана.

Менінгіома. Виникає частіше у жінок, її посилений ріст відбувається в лютеїнову фазу і під час вагітності. Менінгіома часто супроводжує рак молочної залози. Немає даних про безпеку МГТ за наявності менінгіоми, а тому МГТ не рекомендована. Абсолютно протипоказані гестагени.

Гематологічні раки. Гострий мієлоїдний лейкоз та лімфоми – найчастіша гематологічна патологія репродуктивного віку. Рецептори E2 присутні в злоякісних клітинах при обох патологіях. Отримано більше даних про проєктивний ефект вагітності відносно лімфоми Ходжкіна. Неходжкінські лімфоми у жінок спостерігаються рідше, ніж у чоловіків, їхній зв'язок зі статевими гормонами нез'ясований, можливо, E2 здійснює протективний ефект. Після лікування гематологічного раку МГТ протипоказана.

Рак товстого кишечника. Жінки хворіють рідше і мають кращий прогноз, аніж чоловіки. МГТ зменшує ризик і летальність. Контрольованих досліджень щодо безпеки прийому МГТ після раку товстого кишечника не знайдено, а відтак після лікування МГТ не протипоказана.

Рак легенів. Встановлено помірне підвищення ризиків на фоні МГТ за даними дослідження Women's Health Initiative (WHI) та результатами досліджень від 2010 р. У жінок на фоні прийому естроген-гестагенних препаратів тривалістю до 10 років ВР склав 1,27, 95% ДІ 0,91–1,78; на

фоні прийому більше 10 років ВР становив 1,48, 95% ДІ 1,03–2,12. МГТ при даній патології не рекомендована.

Рак шлунка і стравоходу. У жінок виникає рідше, ніж у чоловіків. Дослідження демонструють протективну роль МГТ, у здорових осіб немає зв'язку ризику розвитку раку шлунка і стравоходу з використанням КОК, вагітністю. У 46% пацієнтів у клітинах аденокарциноми шлунка виявлені рецептори E2. Відзначено гірше виживання при наявності рецепторів E2. Після лікування раку шлунка МГТ не протипоказана.

Рак нирок. Не виявлено зв'язку раку нирок зі статевими стероїдами і екзогенними естрогенами, після лікування раку МГТ не є протипоказанням.

Рак сечового міхура. Немає зв'язку ризику розвитку раку сечового міхура з паритетом, КОК, вагітністю. МГТ підвищує ризик: до 4 років прийому ВР становить 1,55 (95% ДІ 0,96–2,51), при 4–9 років прийому – ВР 1,00 (95% ДІ 0,49–2,04), 10–19 років прийому – ВР 1,23 (95% ДІ 0,62–2,43) і більше 20 років – ВР 0,57 (95% ДІ 0,14–2,34). Раніше проведені дослідження показали підвищення ризику на фоні МГТ, тому вона не рекомендована.

Альтернативи МГТ для жінок, які перенесли рак репродуктивних органів:

- Фітоестрогени (питання безпеки для гормонально-залежних раків відкрите).
- Використання *Cimicifuga racemosa*, екстракта прутняка звичайного ВНО 1055.
- Препарати кальцію та вітаміну D.
- Препарати, що зменшують прояви вазомоторних порушень ( $\beta$ -аланін).
- Антидепресанти.
- Анксиолітики (мебікар).
- Альтернативна/нетрадиційна терапія (акупунктура).
- Седативна фітотерапія (солі бромю і магнію, мелатонін, валеріана лікарська, триптофан).

### 13. ДОДАТКОВІ ЗАХОДИ

Клімактеричні порушення в жінок стають все більш актуальними, враховуючи їхній зв'язок з терапевтичними, психіатричними, неврологічними та урологічними захворюваннями. Важливість вивчення даної проблеми визначається тим, що вона має соціальне, медичне і демографічне значення. У цьому зв'язку необхідним є введення теми «Нейроендокринні синдроми. Клімактеричний період» в навчальні плани і програми медичних факультетів вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації та післядипломної освіти, поширення клінічної підготовки та навчання веденню жінок у період менопаузи. Позитивним є залучення засобів масової інформації для підвищення інформованості населення щодо питань менопаузи та висвітлення нових даних про МГТ.

### ІХ. Основна література для опрацювання

1. Абрамченко В.В.: Руководство для врачей. – Спб.:ЭЛБИ – Спб., 2006.
2. Акушерство / Учебный курс для врачей, разработанный группой международных экспертов под эгидой USAID /А. Vacci, N. Berdzuli, G. Gori et al. – Киев,2006. – 197с.
3. Акушерство і гінекологія / Громова А.М., Лихачов В.К. Добровольська Л.М. та ін. – Полтава: Дивосвіт, 2000. – 608 с.
4. Лихачов В.К.Оперативное акушерство с фантомным курсом: Руководство для врачей.- М.:Медицинское информационное агентство, 2014.-497 с.
5. Лихачов В.К. Гормональная диагностика в практике акушера-гинекологаб руководство для врачей/В.К.Лихачевю –Киев, 2012.\_154 с.
6. Лихачов В.К. Практическая гинекология с неотложными состояниями: Руководство для врачей / В.К.Лихачов.- М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2013.-840 с.
7. Наказ МОЗ України від 29.12.2003 № 620 «Про організацію надання акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні».
8. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 №676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
9. Наказ МОЗ України №539 від 4.08.2006р. "Про організацію діяльності служби планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні".

10. Основи права і законодавства в охороні здоров'я; підручник /Л. Є. Братанюк, - К. Медицина 2010. - 544 с.
11. Практическое акушерство с неотложными состояниями для врачей/В.К.Лихачев/- Медицинское информационное агентство Москва,2010.- 720 с.