

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ЖЕНЩИН

**О. Лебедева**, кандидат медицинских наук,  
**С. Пахомов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Нагорный**, кандидат медицинских наук,  
**О. Головченко**, кандидат медицинских наук  
Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет  
**E-mail:** safonova2@yandex.ru

*Представлены современные данные об эффективности и безопасности менопаузальной гормональной терапии, приведены основные алгоритмы ее назначения.*

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, окно терапевтических возможностей, пременопауза, постменопауза, алгоритмы назначения заместительной гормональной терапии.

По мнению большинства экономистов, именно продолжительность жизни является интегральным показателем социальной эффективности государственного управления [1], что делает ее увеличение одной из важнейших задач здравоохранения.

Согласно прогнозам, ожидаемая продолжительность жизни женщин в России в ближайшие 15 лет может возрасти до 80–83 лет (рис. 1) [2]. Это означает, что почти половина жизни пациентки будет приходиться на период после наступления менопаузы.

По определению ВОЗ, термином «здоровье» обозначают не только отсутствие болезни, но и состояние полного физического, психического и социального благополучия [3]. Меры по снижению заболеваемости у женщин в пре- и постменопаузе влияют не только на продолжительность жизни, но и на улучшение ее качества. Кроме того, снижение заболеваемости у этой категории пациенток приводит к существенному уменьшению затрат в системе здравоохранения.

Климактерий – физиологический период жизни женщины, на протяжении которого на фоне возрастных изменений доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Различают *пременопаузу* (период от появления первых клинических симптомов до последней самостоятельной менструации), *менопаузу* (последнюю самостоятельную менструацию, определяемую постфактум по истечении 12 мес) и *постменопаузу* (период с момента менопаузы до 65–69 лет; в нем принято различать *раннюю постменопаузу* – до 5 лет – и *позднюю* – 5–10 лет) [4].

Точное время менопаузы у конкретной женщины предсказать сложно, однако показано, что при удлинении продолжительности цикла до >42 дней у пациенток с ранее нормальным менструальным циклом менопауза наступает в течение 1–2 лет [5].

**Особенности гормонального статуса у пациенток в перименопаузе.** В *пременопаузе* удлинение цикла в случае, если

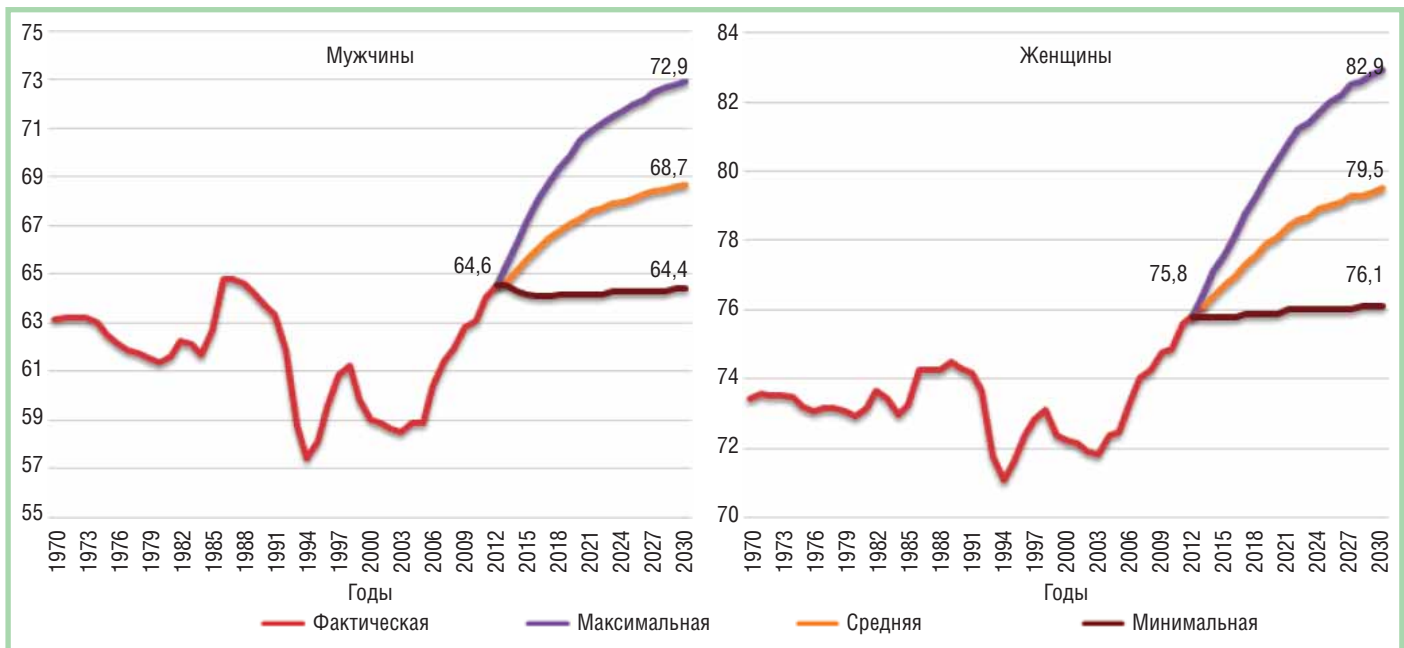


Рис. 1. Ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации до 2030 г. (максимальная, средняя и минимальная)

он является овуляторным, происходит за счет увеличения длительности фолликулярной фазы. Это сопровождается увеличением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), небольшим повышением уровня эстрадиола при нормальном уровне лютеинизирующего гормона (ЛГ) и снижении концентрации ингибина. Важно подчеркнуть, что, несмотря на нерегулярный цикл и увеличение его продолжительности, в 25% случаев цикл может быть овуляторным, поэтому существует вероятность возникновения беременности.

Сразу после менопаузы наблюдается быстрое повышение уровней гонадотропных гормонов, которое свидетельствует об истощении фолликулярного аппарата яичников. Уровень ФСГ увеличивается в 10–20 раз, а ЛГ – в 3 раза, достигая максимума через 1–3 года после менопаузы. Такая разница в концентрации ФСГ и ЛГ объясняется тем, что период полувыведения ЛГ составляет около 20 мин, а ФСГ – около 3–4 ч. Яичники в постменопаузе секретируют в основном андростендион и тестостерон. Уровень тестостерона в первые несколько лет постменопаузы может быть даже выше, чем в пременопаузе, что связано с повышением секреции гонадотропинов.

Несмотря на то, что андростендион секретируется и в яичниках, основным его источником в постменопаузе являются надпочечники. При этом уровень андростендиона уменьшается примерно в 2 раза по сравнению с таковым в пременопаузе. Уровень дигидроэпиандростерона, синтезируемого в надпочечниках, в постменопаузе снижается примерно на 70%.

Через несколько лет постменопаузы уровень общего тестостерона снижается из-за недостатка андростендиона, который является его предшественником, однако из-за одновременного снижения продукции сексстероидсвязывающего глобулина уровень свободного тестостерона существенно не меняется в течение 5–7 лет после менопаузы. Через 10–12 лет после менопаузы практически прекращается синтез и надпочечниковых, и яичниковых андрогенов.

Эстрадиол в постменопаузе образуется в периферических тканях из эстрона, который является преобладающим эстрогеном. В свою очередь, предшественником эстрона является андростендиол. В яичниках эстрогены в постменопаузе не образуются.

У пациенток с ожирением увеличение продукции эстрогенов из андрогенов связано с повышенной способностью жировых клеток к ароматизации андрогенов. В постменопаузе уровень сексстероидсвязывающего глобулина снижается, что способствует увеличению уровня свободных эстрогенов у этой группы пациенток. Этим объясняется повышенный риск возникновения у них рака эндометрия [6].

**Клиника климактерического синдрома.** Клинические проявления изменений гормонального статуса в перименопаузе целесообразно подразделить на связанные с: избытком эстрогенов (дисфункциональные маточные кровотечения, гиперплазия, рак эндометрия); недостатком эстрогенов (приливы, вазомоторные симптомы, урогенитальные расстройства и др.); назначением заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [6].

Симптомы, связанные с недостатком эстрогенов, можно разделить на 3 группы: ранние – вазомоторные (приливы жара, лабильность АД, повышенная потливость, головные боли) и эмоционально-вегетативные (раздражительность, плаксивость, сонливость, слабость, забывчивость, беспокойство, депрессия); средневременные – урогенитальные расстройства (сухость во влагалище, диспареуния, цисталгии, недержание мочи); изменения кожи и ее придатков (сухость кожи, ломкость ногтей, появление морщин, выпадение волос). К поздним обменным нарушениям относятся сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера [7, 8].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЗГТ**

Существует несколько крупных рандомизированных исследований, в которых проводилась оценка длительного

применения ЗГТ. Наиболее известны из них «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women’s Health Initiative – WHI) [9]; «Сердце и заместительная терапия эстрогенами/гестагенами» (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study – HERS) [10]; «Эстрогены и риск тромбозов» (Estrogen and Thromboembolism Risk – ESTHER) [11]. Результаты этих исследований, а также метаанализов и крупных нерандомизированных исследований были обобщены в рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS) [12] и Североамериканского общества по менопаузе (NAMS) [13]. Краткое описание соотношения пользы и риска назначения ЗГТ по данным NAMS представлено в таблице.

В рекомендациях подчеркивается, что **основными показаниями** для назначения ЗГТ в пре- и постменопаузе являются: вазомоторные симптомы; урогенитальные расстройства; наличие факторов риска развития остеопороза. Применение

ЗГТ с целью профилактики деменции, болезни Альцгеймера, сердечно-сосудистых заболеваний не обосновано.

Согласно результатам исследований, эффективность ЗГТ определяется возрастом женщины и длительностью менопаузы на момент начала терапии [14]. Чем раньше начата ЗГТ, тем меньше риск развития осложнений (за исключением рака молочной железы – РМЖ, для которого характерна противоположная тенденция). Время, оптимальное для начала ЗГТ, – пре- и ранняя постменопауза (так называемое «окно терапевтических возможностей»). Если после менопаузы прошло >10 лет, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний превышает пользу от назначения ЗГТ.

### ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАУЗЕ

**Скрининговое обследование женщин в перименопаузе.** Согласно приказу Министерства здравоохранения от 01.11.12 №572н, ежегодно все такие пациентки подлежат пальпации

**Польза и риск применения ЗГТ в пре- и постменопаузе (NAMS, 2012)**

Симптомы	Польза и риск применения ЗГТ
Атрофические изменения слизистой влагалища и наружных половых органов	Если системная ЗГТ не приводит к купированию симптомов, целесообразно добавить эстрогенсодержащие препараты для местного применения; следует помнить, что местное применение эстрогенов в режиме монотерапии в дозах, превышающих терапевтические, или >1 года может привести к гиперплазии эндометрия; гестагены не влияют на симптомы атрофии слизистой влагалища, в настоящее время также нет данных о возможности их использования для профилактики гиперплазии эндометрия у пациенток, применяющих местно >1 года препараты эстрогенов
Нарушения сексуальной функции	В настоящее время не доказано, что системная ЗГТ препаратами эстрогенов или их сочетанием с гестагенами влияет на сексуальную активность; местная терапия эстрогенами улучшает сексуальную удовлетворенность, так как устраняет симптомы сухости во влагалище и способствует местному усилению кровотока
Нарушения мочеиспускания	Доказано, что только местная терапия эстрогенами (в том числе применение влагалищного кольца, содержащего комбинацию эстрогенов с гестагенами) эффективна в лечении гиперактивного мочевого пузыря; системная ЗГТ (в том числе трансдермальный пластырь) усугубляет недержание мочи или провоцирует его возникновение; в крупных РКИ описан риск возникновения мочекаменной болезни при применении системной ЗГТ; показано, что местное применение эстрогенов снижает частоту воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, однако это не является основанием для их назначения при названных заболеваниях
<i>Экстрагенитальные заболевания</i>	
Остеопороз	В РКИ доказана эффективность ЗГТ в профилактике переломов конечностей и позвоночника даже у пациенток без остеопороза. ЗГТ препятствует снижению плотности костной ткани, однако через несколько лет после отмены ЗГТ переломы костей наблюдаются с той же частотой, что и у женщин, не получавших ЗГТ
Вазомоторные симптомы	Эстрогены или их сочетание с гестагенами – наиболее эффективные препараты для лечения вазомоторных расстройств и их потенциальных осложнений (приливы жара, лабильность АД, нарушения сна, нарушение способности к концентрации внимания); эффективность всех препаратов, за исключением пластырей с ультранизкой дозой эстрогенов, доказана при этих состояниях; гестагены в режиме монотерапии тоже способны снижать выраженность вазомоторных симптомов, но не так эффективно, как эстрогены
ИБС	Большинство исследований указывают на снижение риска развития ИБС на фоне монотерапии эстрогенами (при отсутствии матки); однако при применении эстроген-гестагенных препаратов риск возникновения ИБС увеличивается; показано также, что чем раньше начата ЗГТ, тем меньше риск развития ИБС; он возрастает у пациенток, начавших применять ЗГТ более чем через 10 лет после менопаузы
Инсульт	В большинстве исследований показано, что ЗГТ эстрогенами или их комбинацией с гестагенами увеличивает риск возникновения ишемических инсультов, не влияя при этом на частоту геморрагических инсультов
Тромбозоболоческие осложнения	ЗГТ эстрогенами или их комбинацией с гестагенами увеличивает риск возникновения тромбозов в среднем в 2 раза; у пациенток, начавших ЗГТ после 60 лет, риск тромбозоболоческих осложнений выше, чем в группе 50–59-летних; при ожирении (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ) он увеличивается в 3 раза; высокий риск тромбозоболоческих осложнений наблюдается также у пациенток с венозным тромбозом в анамнезе, а также при наличии мутации фактора Лейдена V; показано, что у пациенток, использующих трансдермальные контрацептивы, риск возникновения тромбозов меньше, чем при их оральном приеме; установлено, что гестагены также дают тромбогенный эффект, при этом он чуть выше при приеме препаратов из группы норстероидов
СД	В большинстве исследований показано, что как монотерапия эстрогенами, так и их комбинация с гестагенами снижает риск развития СД типа 2
Рак эндометрия	Монотерапия эстрогенами при наличии матки приводит к увеличению риска развития рака эндометрия более чем в 4 раза; этот риск сохраняется в течение нескольких лет после отмены ЗГТ; при наличии матки ЗГТ проводится только комбинированными препаратами (эстрогены + гестагены); ЗГТ противопоказана пациенткам с раком эндометрия в анамнезе; купирование вазомоторных симптомов возможно препаратами гестагенов, однако рандомизированных исследований их эффективности не проводилось

Продолжение табл. 1

Симптомы	Польза и риск применения ЗГТ
РМЖ	Риск возникновения РМЖ увеличивается при использовании эстрогенов в комбинации с гестагенами; ЗГТ способствует пролиферации эпителия, увеличивает плотность молочной железы, что в ряде случаев не позволяет правильно оценить результаты маммографии и ведет к отсроченной постановке диагноза; сравнительного анализа влияния разных гестагенов в составе ЗГТ на риск возникновения рака не проводилось; показано только, что при краткосрочном приеме микронизированного прогестерона он снижает риск возникновения РМЖ, а при длительном – увеличивает; при отмене ЗГТ риск развития РМЖ постепенно снижается в течение 3 лет, однако установлено, что он чаще наблюдается у пациенток, которые начали прием ЗГТ сразу после наступления менопаузы, чем у тех, кто начал принимать препараты через 3–5 лет после ее наступления; таким образом, раннее начало ЗГТ снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но увеличивает риск развития РМЖ; монотерапия эстрогенами снижает риск развития РМЖ, если ее продолжительность не превышает 5 лет; при более длительном использовании ЗГТ риск возрастает; у пациенток, перенесших РМЖ, назначение ЗГТ с высокой вероятностью вызывает рецидив заболевания
Рак яичников	Данные метаанализов, посвященных влиянию ЗГТ на развитие рака яичников, содержат противоречивые сведения; единственное РКИ не выявило достоверного увеличения риска развития рака яичников; однако пациенток с семейным анамнезом рака яичников или мутацией гена <i>BRCA</i> следует предупредить о потенциальной опасности ЗГТ
Рак легкого	Частота возникновения немелкоклеточного рака легкого в случае применения комбинированной ЗГТ не изменяется, однако увеличиваются летальность от этого вида рака, а также частота низкодифференцированного и метастатического рака; все наблюдаемые случаи рака были зарегистрированы у курящих пациенток или женщин старше 60 лет; у пациенток, получавших монотерапию эстрогенами, увеличения частоты рака легкого не отмечено; все случаи рака зарегистрированы у курящих пациенток как в группе ЗГТ, так и в группе плацебо; однако в 1 метаанализе отмечен протективный эффект ЗГТ у некурящих пациенток; все исследования подчеркивают необходимость побудить пациентку, применяющую ЗГТ, отказаться от курения
Рак толстого кишечника	У пациенток, применяющих системную ЗГТ, отмечено снижение частоты колоректального рака на 63% по сравнению с таковой у пациенток, которые ее не использовали [15]
<i>Психические расстройства</i>	
Депрессия	У пациенток без клинической картины депрессии ЗГТ может способствовать улучшению настроения вследствие уменьшения выраженности вазомоторных симптомов, однако гестагены в составе ЗГТ могут усугубить течение депрессии при ее наличии; монотерапия эстрогенами способствует уменьшению симптомов депрессии; следует подчеркнуть, что препараты для ЗГТ не являются антидепрессантами и не могут быть назначены с целью лечения депрессивных расстройств
Деменция	Большинство исследований не выявили влияния ЗГТ на память и мыслительные способности пациенток; в нескольких исследованиях показано, что прием КОК или ЗГТ в пременопаузе с последующей их отменой при наступлении менопаузы благоприятно влияет на память и мышление; в то же время прием ЗГТ пациентками старше 60 лет, напротив, чаще привел к развитию сенильной деменции; в нескольких нерандомизированных исследованиях было продемонстрировано снижение частоты развития болезни Альцгеймера при применении ЗГТ, но позже был установлен факт недобросовестного их проведения, и выводы, сделанные в этих исследованиях, были опровергнуты; таким образом, ЗГТ не может применяться как средство профилактики и лечения сенильной деменции
<b>Примечание.</b> РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ИМТ – индекс массы тела.	

молочной железы, бимануальному исследованию, скринингу на инфекции, передаваемые половым путем (при наличии жалоб), эхографическому исследованию (УЗИ) половых органов и молочных желез, кольпоскопии, взятию мазка для онкоцитологического исследования (РАР-тест). Маммография проводится женщинам в 35–50 лет 1 раз в 2 года, после 50 лет – 1 раз в год.

М. Fritz и L. Speroff рекомендуют дополнить бимануальное влагалищное исследование ректовагинальным и ежегодно рассчитывать ИМТ во время профилактических осмотров. Снижение массы тела может свидетельствовать о раннем начале остеопороза и необходимости денситометрии и (или) применения других вспомогательных тестов (определение маркеров резорбции костной ткани – дезоксипиридонолина и кальция – в соотношении с экскрецией креатинина в утренней порции мочи). У всех пациенток в возрасте от 40 до 60 лет целесообразно исследовать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 1 раз в 2 года в связи с высоким риском развития гипотиреоза у лиц этой возрастной категории. У пациенток старше 50 лет целесообразен ежегодный анализ на скрытую кровь в кале количественным иммунохимическим методом. Колоноскопию рекомендуется проводить в 50 и 55 лет, и если патологических изменений не выявлено и семейный анамнез

неотягощен по раку толстого кишечника, позже ее можно не повторять [6].

#### ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН ПЕРЕД ЗГТ

Перед назначением ЗГТ пациентке следует провести эхографическое исследование половых органов (УЗИ), маммографию, онкоцитологическое исследование цервикального мазка, коагулографию. Дополнительно по показаниям определяют уровни ФГС, ТТГ, инсулина, глюкозы, выполняют тест на толерантность к глюкозе, биохимический анализ крови, включая определение липидного профиля, анализ на онкомаркер СА125, пайпель-биопсию эндометрия, денситометрию.

#### ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ЗГТ

ЗГТ в пре- и постменопаузе должна назначаться только при наличии показаний: вазомоторные, урогенитальные расстройства и профилактика остеопороза у пациенток из группы риска.

Абсолютные противопоказания для назначения ЗГТ: перенесенный РМЖ; рак эндометрия или подозрение на него; кровотечения неясного генеза; идиопатическая или венозная тромбоэмболия; наличие артериального тромбоза

или недавно перенесенный артериальный тромбоз; некорригированная артериальная гипертензия; острые заболевания печени; непереносимость препарата; кожная порфирия. Относительные противопоказания: миома матки; эндометриоз; мигрень; венозный тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе; семейная гипертриглицеридемия; желчнокаменная болезнь; эпилепсия; повышенный риск развития РМЖ [4]. Пациенткам с противопоказаниями для назначения эстрогенов с целью купирования вазомоторных симптомов может быть назначена терапия гестагенами, хотя эти данные не подтверждены большими рандомизированными исследованиями [13].

Оптимальное время начала ЗГТ – пременопауза и ранняя постменопауза. В терапии ЗГТ используют только натуральные эстрогены и их аналоги, дозы которых соответствуют фазе ранней пролиферации у небеременных женщин.

Системная монотерапия эстрогенами показана только при отсутствии матки. В этой ситуации дополнительное назначение гестагенов не требуется, за исключением редких случаев (например, тяжелая форма эндометриоза в анамнезе). Монотерапия эстрогенами назначается в постоянном режиме.

При наличии матки показано назначение комбинации эстрогенов и гестагенов [12, 13]. В пременопаузе и в течение 1 года постменопаузы назначают циклическую гормональную терапию (рис. 2); если симптомы не купируются, следует увеличить дозу эстрогенов. [17]. Если с момента менопаузы прошло >1 года, назначают комбинированную терапию в непрерывном режиме.

Переход с циклической гормональной терапии на непрерывную осуществляется следующим образом. Ежегодно после 50 лет на 4–6 нед отменяется циклическая ЗГТ и затем оценивается уровень ФСГ. При ФСГ>30 мЕД/мл и

толщине эндометрия <5 мм переходят на непрерывный режим. При толщине эндометрия >5 мм назначают гестагены, а после менструальноподобной реакции переходят на непрерывный режим. При наличии менструальноподобной реакции в течение 4–6-недельного периода отмены ЗГТ и при ФСГ<30 мЕД/мл продолжают циклическую ЗГТ.

Если с момента менопаузы прошло >10 лет, начинать ЗГТ нецелесообразно, так как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний превышает ожидаемую пользу от ее применения. Если пациентка применяет ЗГТ длительное время, данные о возможности ее дальнейшего применения противоречивы. По мнению IMS, возможно продолжение ЗГТ в течение любого времени, но следует ограничиться минимально возможной дозой эстрогена, которая дает терапевтический эффект [12]. По мнению NAMS, применение комбинированной ЗГТ в постменопаузе >5 лет способствует увеличению риска развития РМЖ и смертности от него. В случае применения монотерапии эстрогенами наилучшее соотношение риск/польза наблюдается в первые 7 лет их использования [13].

Местная монотерапия эстрогенами является эффективным способом лечения урогенитальных расстройств, однако следует помнить, что при использовании доз, превышающих терапевтические, или при длительности терапии >1 года существует риск гиперплазии эндометрия.

Применение трансдермальных эстрогенов в сочетании с пероральным или иным способом приема гестагенов показано пациенткам с повышенным риском тромбоза в анамнезе, заболеваниями печени, с желчнокаменной болезнью или высоким риском ее развития. Однако следует помнить, что гестагены из группы норстероидов также увеличивают риск венозных тромбозов [11].

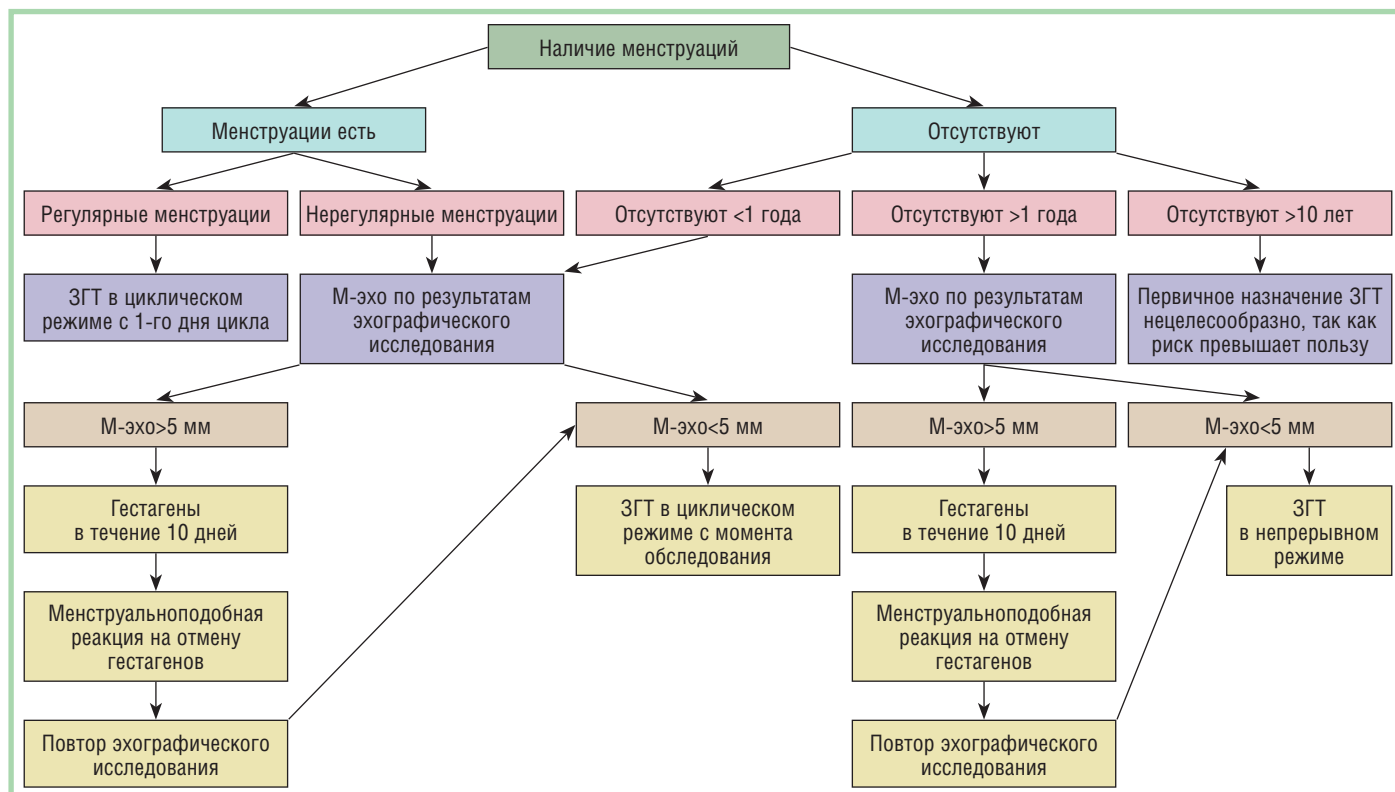


Рис. 2. Принципы назначения комбинированной ЗГТ в пре- и постменопаузе

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Так как у пациенток в перименопаузе возможна беременность, а назначение ЗГТ не обеспечивает контрацептивный эффект, у этих пациенток возможно применение комбинированных гормональных контрацептивов. У них с целью снижения риска тромбозов целесообразно применять комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие натуральный эстроген (17-β-эстрадиол).

Известно, что комбинированные гормональные контрацептивы, в том числе влагалищное кольцо, не влияют на плотность костной ткани, однако способствуют сохранению костной массы в постменопаузе [18, 19]. Доказано также, что прием комбинированных гормональных контрацептивов с последующей их отменой после наступления менопаузы снижает риск возникновения сенильной деменции в более старшем возрасте [13].

Переход с комбинированных гормональных контрацептивов на ЗГТ в постменопаузе осуществляется так же, как с циклической ЗГТ.

Таким образом, назначение ЗГТ в перименопаузе должно осуществляться только по показаниям с обязательной оценкой факторов риска у конкретной пациентки. Оптимальное время для ее назначения — менопауза или ранняя менопауза («окно терапевтических возможностей ЗГТ»). Так как в крупных РКИ установлено увеличение частоты на фоне ЗГТ ряда экстрагенитальных заболеваний, требуются дальнейшие исследования препаратов, применяемых для ЗГТ, в частности сравнительный анализ гестагенов, входящих в их состав. Необходимо также проведение рандомизированных исследований селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, поскольку ожидается, что они не оказывают неблагоприятного влияния на молочные железы и эндометрий.

\* \* \*

*Выполнено при поддержке государственного задания №572.*

## Литература

1. Растворцева С.Н. Управление социально-экономической эффективностью регионального развития. Автореф. дис. ... д-ра эконом. наук. Санкт-Петербургский государственный университет экономики и финансов. СПб, 2010; 40 с.
2. Андреев Е.М., Вишневецкий А.Г. Ближайшие демографические перспективы России // Демоскоп weekly. – 2014; 601–602: URL: <http://demoscope.ru/weekly/2014/0601/tema01.php> (Дата обращения: 13.05.2015)
3. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization – Basic Documents, Forty-fifth edition, Supplement, October 2006.
4. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 831.
5. Harlow S., Paramsothy P. Menstruation and the menopausal transition // *Obstet. Gynecol. clinics of N. America.* – 2011; 38 (3): 595–607.
6. Fritz M., Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* / Lippincott Williams & Wilkins, 2012; p. 679–720.
7. Радзинский В.Е., Фукс А.М., Хамошина М.Б. и др. *Гинекология: учебник* / М.: ООО «Геотармед», 2014; 1000 с.
8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология: руководство для врачей* / М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005; с. 641.
9. NHLBI Women's Health Initiative [Электронный ресурс]. Сайт URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/whi/> (дата обращения: 15.05.2015)
10. Grady D., Herrington D., Bittner V. et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) // *JAMA.* – 2002; 288 (1): 49–57.
11. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // *Circulation.* – 2007; 115 (7): 840–5.
12. De Villiers T., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric.* – 2013; 16 (3): 316–37.
13. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society // *Menopause (New York).* – 2012; 19 (3): 257–71.
14. Юренева С.В., Коновалова В.Н., Сметник В.П. Заместительная гормональная терапия: дискредитация и реабилитация (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* – 2009; 15 (2): 73–8.
15. Rennert G., Rennert H., Pinchev M. et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009; 27 (27): 4542–7.
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (в ред. Приказа Минздрава России от 17.01.2014 №25н)
17. Апетов С.С., Калинин С.Ю. Выбор оптимального препарата для ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе // *Бюл. Восточно-Сибирского центра СО РАМН.* – 2010; 6 (76, ч. 2): 131–6.
18. Contraception for Women Aged Over 40 Years: Clinical Effectiveness Unit July 2010 [Электронный ресурс] // Royal college of obstetricians and gynecologists, Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. – 2010. – URL: <http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf> (дата обращения: 15.05.2015)
19. Massai R., Makarainen L., Kuukankorpi A. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and bone mineral density in healthy premenopausal women // *Human Reprod.* – 2005; 20: 2764–8.

## UP TO DATE APPROACHES FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PRE- AND POSTMENOPAUSE

*O. Lebedeva, Candidate of Medical Science; Professor S. Pakhomov, MD; A. Nagorniy, Candidate of Medical Science; O. Golovchenko*  
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

*The review presents up-to-date data about safety and efficacy of menopausal hormone therapy and basic algorithms of its prescription.*

**Key words:** hormone replacement therapy (HRT), «window of opportunity», premenopause, postmenopause, algorithms of HRT.