

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ЯТРОГЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

**Ю.Г. Паяниди¹, К.И. Жордания¹, В.П. Козаченко¹, И.П. Мошуров²,
Н.В. Коротких², А.М. Бейшимбаев³**

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

² БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

³ Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о современных возможностях реабилитации больных, получивших лечение по поводу онкологических заболеваний, в том числе о возможности использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом онкологических рисков.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по изучаемой теме, опубликованные за последние 10 лет, включая рекомендации Международного общества по менопаузе (IMS, 2016).

Результаты. Описаны возможности использования МГТ у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение, и сопряженные с этим риски.

Заключение. Не имея четких критериев и не зная точно, какова вероятность возникновения тех или иных злокачественных опухолей у женщин, принимающих МГТ, надо быть крайне осторожными в выборе тактики ведения таких пациенток, даже несмотря на рекомендации ведущих мировых специалистов. Целесообразно включить их в группы риска и проводить жесткий мониторинг на протяжении всей их жизни. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак вульвы, рак легких, рак органов желудочно-кишечного тракта, менопаузальная гормональная терапия, онкологические риски, Климонорм®.

REHABILITATION OF PATIENTS WITH IATROGENIC PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

**Yu.G. Payanidi¹, K.I. Zhordania¹, V.P. Kozachenko¹, I.P. Moshurov²,
N.V. Korotkikh², A.M. Beyshimbayev³**

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² BUZ VO BOKOD

Department of gynecology national center of Oncology and Hematology of Ministry of health of the Kyrgyz Republic Kyrgyz Republic, Bishkek

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the modern possibilities of rehabilitation of patients who undergo treatment for cancer including an opportunity to use risk-based menopausal hormone therapy (MHT).

Materials and Methods. The review comprises the data from foreign and Russian articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years and includes International Menopausal Society Guidelines.

Results. The work describes the possibility of the use of menopausal hormone therapy (MHT) in cancer patients who underwent anti-tumor treatment and risks associated with it.

Conclusion. *With no clear criteria and with no certainty of what probability of occurrence of whichever type of malignant tumors in women who receive menopausal hormone therapy (MHT), is, it is necessary to be very careful in the choice of tactics of management of such patients, even if it is inconsistent with the guidelines developed by leading world experts. It is feasible to include these patients into risk groups and to carry out stringent monitoring throughout their lifespan. It is essential to conduct further research in that regard.*

Keywords: *cervical cancer, vulvar cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, menopausal hormone therapy, oncologic risks, Climonorm®.*

В последние десятилетия выживаемость пациентов, перенесших различные онкологические заболевания, несколько улучшилась [1]. Однако лечение онкологической патологии у женщин, особенно репродуктивного возраста, зачастую может привести к ятрогенной преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [2]. Под преждевременной недостаточностью яичников, известной как преждевременная менопауза, понимают гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин с нормальным кариотипом, которые ранее имели нормальный менструальный цикл. Она характеризуется типичными менопаузальными симптомами и признаками, олигоменореей или аменореей и уровнем ФСГ > 40 МЕ/л. Диагноз ПНЯ следует подтверждать только после получения минимум двух результатов повышенного ФСГ (> 40 МЕ/л) с интервалом не менее 4–6 недель [2]. Частота ятрогенной ПНЯ зависит от выживаемости больных, перенесших химио- и/или лучевое лечение по поводу онкологической патологии [2].

В частности, гибель примордиальных фолликулов вызывает *ионизирующее излучение* [3]. При этом чем более интенсивно излучение, тем, естественно, больше доля погибших ооцитов. Чем старше возраст женщины, тем драматичнее последствия облучения. При воздействии больших доз радиации наступает стерилизация, при средних дозах — преждевременная менопауза, обычно через несколько лет. Особенно выражено отрицательное влияние на яичники при облучении органов малого таза (лечении рака шейки матки (РШМ), рака прямой кишки, опухолей спинного мозга, метастазов опухолей любой локализации в паховых и тазовых лимфатических узлах, лимфогрануломатоза). Защита (экранирование) яичников от радиации, разумеется, существует, но во многих случаях это технически невозможно. Эффект лучевой терапии на овуля-

торную и гормон-продуцирующую функции яичников может наступить уже при минимальных дозах [3].

Касаемо *химиотерапии*, в большинстве случаев при лечении онкологических заболеваний показано применение комбинации химиопрепаратов, что диктуется повышением эффективности воздействия, а также снижением резистентности к химиопрепаратам в последующем [3]. Вместе с этим токсичность комбинированного лечения также возрастает. Обратимость и продолжительность ановуляторного периода варьирует в зависимости от типа, количества химиотерапевтических препаратов, а также длительности их использования, вида опухоли и возраста пациентки. Необратимая преждевременная менопауза наступает в подавляющем большинстве случаев: она связана с прекращением созревания фолликулов или поражением большинства имеющихся примордиальных фолликулов. При частичном их повреждении овуляторная функция восстанавливается после окончания лечения, но при этом она будет менее продолжительной [3]. К сожалению, выбор комбинации химиопрепаратов в каждом отдельном случае диктуется особенностями онкологического заболевания (тип, стадия, размер опухоли и др.) и не зависит от желания женщины сохранить функцию яичников.

Хирургическое лечение также нередко оказывает отрицательный эффект на репродуктивную функцию: хирургические вмешательства при онкогинекологических заболеваниях часто не являются органосохраняющими, даже при ранних стадиях, поэтому у таких женщин возникает посткастрационный синдром [3].

В настоящее время установлено, что женщины с ПНЯ или с посткастрационным синдромом имеют повышенный риск преждевременной заболеваемости и смертности от различных

патологий: таких как нарушение эндотелиальной функции, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт. У них более часто встречаются остеопоротические переломы, нарушения когнитивной функции и т.п. [2]. Кроме того, преждевременная менопауза и бесплодие нередко вызывают глубокие эмоциональные переживания и семейные проблемы.

Однако если о непосредственных побочных и токсических эффектах радио- и химиотерапии и специалисты, и больные осведомлены широко, то проблемы реабилитации пациентов, перенесших подобное лечение, в нашей стране часто не попадают в спектр задач представителей медицинского сообщества. Эта проблема настолько многогранна, что касается не только онкологов, но и терапевтов, эндокринологов, психологов и т.п.

Считается, что наиболее эффективным методом реабилитации больных с ПНЯ является менопаузальная гормональная терапия, которая позволяет частично восполнить дефицит половых гормонов, что, в свою очередь, действительно приводит к улучшению общего состояния больной и обеспечивает профилактику обменных нарушений [2]. Вместе с тем приходится с сожалением отмечать, что если эти методы на сегодняшний день входят в стандарты лечения большинства экономически развитых стран мира, то в России к ним относятся настороженно. Безусловно, позицию отечественных специалистов по этим вопросам следует пересмотреть.

На наш взгляд, в 2016 г. Международным обществом по менопаузе (International Menopause Society, IMS) очень своевременно были подготовлены новые, более детальные рекомендации IMS по МГТ и ведению женщин в пре- и постменопаузальном периоде. Особое внимание было уделено разделам, посвященным онкологическим рискам и возможности использования МГТ у онкологических больных [2]. И если в своих предыдущих работах мы уже затрагивали вопросы, касающиеся МГТ и гормонозависимых опухолей репродуктивной системы (рак молочной железы, яичников и тела матки), то в этой статье хотели бы подробнее остановиться на новообразованиях других локализаций [4].

Рак легких. Основными факторами риска являются преклонный возраст и курение.

Крупное проспективное наблюдательное исследование, проведенное в Китае, показало, что заболеваемость раком легких выше у женщин в менопаузе, чем при сохраненной менструальной функции в том же возрасте [5].

В исследовании случай-контроль, проведенном в Италии, обнаружено, что наступление менопаузы в возрасте более 51 года было связано со снижением риска возникновения рака легких (отношение шансов (ОШ) 0,49; 95% ДИ 0,31–0,79), при этом применение МГТ имело благоприятное влияние (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,31–0,95 в сравнении с никогда ее не использовавшими). Данный риск значимо не изменялся при более длительном приеме МГТ [6].

Метаанализ 18 исследований различного типа (случай-контроль, когортные, регистры больных раком) показал общее преимущество применения МГТ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,72–0,89) [7]. Однако уменьшение риска отмечалось у принимавших только эстрогены, в то время как при применении комбинации эстроген+прогестерон (Э+П) значимого благоприятного влияния выявлено не было. Авторы отметили, что при проведении анализов значимые различия были обнаружены только после того, как были выделены курящие и некурящие женщины, различные режимы гормональной терапии и гистологические подтипы выявленных опухолей соответственно [8].

На самом деле в клиническом исследовании WHI были сделаны такие выводы [9, 10]: в группе монотерапии эстрогенами — ОШ 1,17, 95% ДИ 0,81–1,69; в группе Э+П — ОШ 1,23, 95% ДИ 0,92–1,63, но в группе комбинированной МГТ умерло больше женщин от рака легких, чем в группе плацебо (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,16–2,52). Однако дальнейшие анализы данных исследования WHI, как обзора результатов двух клинических исследований с расширенным наблюдением после вмешательства [11], так и совместного анализа данных наблюдательного исследования и данных клинического исследования, привели к одинаковым выводам об отсутствии общего влияния [12]. В двух подгруппах в более позднем исследовании все же была показана значимая взаимосвязь: для всех

случаев рака легких у женщин, ранее использовавших Э+П менее 5 лет, отмечалось снижение риска заболевания (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,72–0,98). Схожее снижение риска развития возникновения немелкоклеточного рака легких было зарегистрировано при применении гормонов в течение времени — от 5 до 10 лет (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,71–0,99). Менопауза в более позднем возрасте была также связана со снижением степени риска.

Обобщая все вышесказанное, необходимо отметить, что данные относительно МГТ и риска возникновения рака легких противоречивы и не указывают на их четкую связь как с канцерогенезом, так и на исход самого заболевания.

Ключевые положения

- Ни одно из двух клинических исследований WHI (монотерапия эстрогенами или Э+П) не показало значимого увеличения частоты возникновения рака легких у принимающих гормональную терапию в сравнении с плацебо.

- В клиническом исследовании WHI в группе Э+П риск смерти от рака легких был выше. Однако не выявлено влияния МГТ на смертность у женщин в возрасте 50–59 лет.

- Объединение данных клинических и наблюдательных исследований WHI позволило выявить подгруппы, в которых МГТ обеспечивала защитный эффект: в отношении всех видов рака при предшествующем применении Э+П в течение менее 5 лет; а в отношении немелкоклеточного рака легких — при предшествующем применении МГТ в течение 5–10 лет.

- Курение в данном контексте также является важным фактором риска. При анализе объединенных данных клинического и наблюдательного исследования WHI было выявлено, что курящие в настоящее время имели повышенный риск возникновения рака легких, связанный с применением Э+П в течение 10 и более лет.

Рак шейки матки. Рак шейки матки (РШМ) занимает особое место в структуре заболеваемости женщин. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется 529,4 тыс. вновь заболевших РШМ и 274,9 тыс. из них умирает. При этом широкое распространение РШМ отмечается в развивающихся странах (в Южной и Центральной Америке, Африке, Южной

и Центральной Азии), на долю которых приходится 78% наблюдений [13]. В то время как в странах Северной Америки и Западной Европы, где на государственном уровне действуют массовые скрининговые программы, позволяющие диагностировать предраковые состояния и ранние формы рака, показатели заболеваемости и смертности РШМ значительно снизились за последнее десятилетие (его доля составляет всего 4,4% от числа всех злокачественных новообразований у женщин). Таким образом, изучение корреляции между МГТ и риском возникновения РШМ было затруднено, поскольку МГТ используется преимущественно в экономически развитых странах, где заболеваемость этой патологией и так невысока.

Единственные относительно объективные данные, касающиеся применения МГТ и возникновения РШМ и предраковых поражений, были получены в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: WHI и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study). В исследовании WHI (группа комбинированной терапии) цитологические результаты оценивались в течение 6-летнего периода последующего наблюдения, при этом годовой показатель выявления цитологических отклонений был значимо выше в группе МГТ, чем в группе плацебо (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,2–1,6), но при этом не выявлено различий в частоте выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности, которые были бы сравнимы с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II–III степени и раком шейки матки [14]. Недостаточно высокая частота выявления цитологических отклонений (ОШ 1,4; 95% ДИ 0,9–2,0) была обнаружена в исследовании HERS в группе женщин, получавших МГТ, но при этом, так же как и в исследовании WHI, риск возникновения именно плоскоклеточного РШМ не был повышен [15].

Однако любая связь между применением МГТ и аденокарциномой шейки матки остается неясной. Недавно в ретроспективном регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии и изучавшем женщин в постменопаузе ($n = 243\ 857$), которые в течение 5 лет принимали МГТ, было выявлено увеличение

риска возникновения аденокарциномы шейки матки (СКЗ (стандартизованный коэффициент заболеваемости) 1,83; 95% ДИ 1,24–2,59), в то время как риск возникновения плоскоклеточной карциномы уменьшался (СКЗ 0,34; 95% ДИ 0,16–0,65) [16]. Последнее заставляет дифференцировано и осторожно подходить к вопросу назначения МГТ, а также продолжить проведение исследований в этом направлении.

Ключевые положения

- В рандомизированных контролируемых исследованиях WHI и в исследовании HERS не было выявлено увеличения риска возникновения рака шейки матки при применении МГТ.
- Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска развития рака шейки матки при применении МГТ.
- Наличие HPV-инфекции не является противопоказанием для назначения МГТ.
- Любая связь между применением МГТ и аденокарциномой шейки матки остается неясной.
- Цитологический контроль на фоне МГТ проводится рутинно.
- У больных, получивших лечение по поводу плоскоклеточного рака шейки матки, противопоказаний для назначения МГТ нет.

Рак вульвы. После лечения рака вульвы системные и местные эстрогены не противопоказаны. Нет данных на влияние МГТ на рецидив этого заболевания.

Рак органов желудочно-кишечного тракта

Гепатоцеллюлярный рак. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — это редкое заболевание, поэтому мало исследований затрагивало вопрос взаимосвязи канцерогенеза с МГТ. Анализ данных, полученных в ходе исследований случай-контроль, проведенных в Италии, показал ОШ 0,2 (95% ДИ 0,1–0,8) для женщин, когда-либо применявших МГТ ($n = 3$), по сравнению с никогда ее не использовавшими (госпитальные контроли, $n = 102$) [17]. В недавно проведенном в США исследовании ($n = 800\,000$) влияния МГТ на риск возникновения ГЦК выявлено не было как в общем, так и с учетом таких факторов, как возраст наступления естественной менопаузы, применение МГТ имеет

место в настоящее время или в анамнезе, а также тип гормонов и продолжительности их применения [18]. Вместе с тем исследователи выявили, что двусторонняя овариэктомия приводила к значительному увеличению риска возникновения ГЦК (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,22–5,85). Предполагается, что выявленное ранее положительное влияние МГТ нивелируется, если сделать корректировки на овариэктомию.

Ключевые положения

- Четкая связь между применением МГТ и ГЦК не выявлена.
- Двусторонняя овариэктомия может привести к повышению риска возникновения ГЦК.

Рак желудка, пищевода и желчного пузыря. В наблюдательном проспективном исследовании, проведенном в Шанхае (Китай), только 2,1% женщин, больных раком желудка, находились в постменопаузе и получали МГТ. При этом частота возникновения этой патологии в изучаемой подгруппе больных не отличалась от таковой у женщин, никогда не применявших гормоны. В исследовании также был обнаружен интересный факт: увеличение времени, прошедшего после наступления менопаузы, и более короткий период фертильности ассоциируются с повышенным риском возникновения рака желудка у больных, независимо от приема МГТ. Это не противоречит предыдущим исследованиям, которые продемонстрировали защитное влияние МГТ в популяциях с высоким уровнем использования МГТ. Кроме того, когортное исследование случай-контроль, проведенное в Великобритании, показало, что к снижению риска возникновения рака желудка приводит как текущее применение МГТ (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,33–0,96), так и применение гормонов в прошлом (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,09–0,70) [19]. Действительно, метаанализ семи наблюдательных исследований (когортных и случай-контроль) указал на аналогичную взаимосвязь [20]: при применении МГТ отмечалось значительное снижение риска возникновения рака желудка (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,92).

Несмотря на то что гендерные различия в восприимчивости к раку пищевода объясняют, кроме всего прочего, результатом действия эстрогенов, тем не менее таких исследований

было проведено относительно мало. База данных Lindblad и соавт. включала 299 больных раком пищевода, у которых не была выявлена взаимосвязь между риском возникновения заболевания и МГТ (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,41–3,32) [19]. И все же метаанализ восьми когортных исследований различного типа показал положительное влияние (с 28% снижением объединенного риска) у принимавших гормоны женщин (ОР 0,72; 95% ДИ 0,60–0,86) [21].

Заболеваемость раком желчного пузыря на 50% выше у женщин, получающих пероральную МГТ, — факт общеизвестный. И, тем не менее, категорические сообщения о взаимосвязи пузыря и МГТ отсутствуют. Одно исследование, проведенное в Италии, показало повышение риска возникновения рака желчного пузыря среди тех, кто когда-либо применял МГТ (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,1–9,3), при этом риск возрастал с увеличением длительности приема [22].

Ключевые положения

- Существует мало исследований, в которых бы было оценено непосредственное влияние менопаузы и применения МГТ на риск возникновения рака органов желудочно-кишечного тракта.

- Применение МГТ может быть связано со снижением риска возникновения рака желудка.

Колоректальный рак. Колоректальный рак — один из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин [23]. Влияние на его возникновение могут оказывать многие факторы риска: семейный генетический анамнез, курение, ожирение, питание и образ жизни, а также другие факторы. В этом же контексте упоминается и МГТ.

В крупном проспективном наблюдательном исследовании здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study), проведенном в США, обнаружено, что ОР (относительный риск) возникновения колоректального рака у принимающих в данный момент гормоны составил 0,65 (95% ДИ 0,50–0,83) [24].

В метаанализе 18 эпидемиологических исследований по МГТ и колоректальному раку говорится о 20-процентном снижении риска возникновения рака толстой кишки (ОР 0,80, 95% ДИ 0,74–0,86) и 19-процентном снижении риска возникновения рака прямой кишки (ОР

0,81, 95% ДИ 0,72–0,92) у женщин в постменопаузе, которые когда-либо принимали гормональную терапию, по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими МГТ [25].

Оба клинических исследования WHI (рандомизированные плацебо-контролируемые) предоставили данные относительно риска возникновения рака толстой кишки у женщин принимающих МГТ, которые не соответствовали предыдущим наблюдательным исследованиям. С одной стороны, исследование по применению Э+П у женщин с сохраненной маткой показало положительное влияние с ОР = 0,63 (95% ДИ 0,43–0,92) при применении МГТ [26], но, с другой стороны, не было значимого влияния монотерапии эстрогенами на частоту возникновения колоректального рака у женщин с удаленной маткой (ОР 1,08; 95% ДИ 0,75–1,55) [27].

В крупном наблюдательном исследовании, проведенном во Франции, где большинство женщин принимали эстрадиол и прогестагены, отличные от МПА, не была установлена связь с повышением риска возникновения аденомы или рака толстой кишки, но при использовании монотерапии эстрогенами был зафиксирован повышенный риск возникновения аденомы (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,41). При этом сообщалось о снижении риска возникновения рака (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,56–0,94) [28]. На основании рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием женщин с остеопорозом, получавших МГТ, были получены обнадеживающие результаты в отношении рака толстой кишки. При этом относительный риск составил 0,31 (95% ДИ 0,10–0,96) [29].

В заключение хочется отметить, что в целом влияние МГТ на риск возникновения рака толстой кишки представляется позитивным, но данные в отношении монотерапии эстрогенами противоречивы. МГТ не следует назначать с единственной целью — профилактики колоректального рака.

Ключевые положения

- В большинстве наблюдательных исследований показано уменьшение риска возникновения колоректального рака у женщин, использующих пероральную МГТ.

- В трех метаанализах сообщалось о сниженном риске возникновения колоректального рака при применении МГТ, при этом позитивный эффект сохранялся в течение 4-х лет после прекращения терапии.

- Результаты рандомизированного исследования WHI показали, что монотерапия эстрогенами не влияет на риск возникновения колоректального рака.

- В рандомизированном клиническом исследовании WHI при применении терапии Э+П риск возникновения колоректального рака был снижен (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38–0,81). Это влияние относилось, главным образом, к начальным стадиям заболевания, а там, где имел место более распространенный опухолевый процесс, отмечалось поражение большего количества лимфоузлов у женщин, принимавших МГТ.

- На сегодняшний день данные о влиянии пероральной МГТ на риск возникновения колоректального рака ограничены.

- МГТ не следует применять с единственной целью профилактики колоректального рака.

В рекомендациях по МГТ 2016 г. особое значение придается типам и режимам дозирования гормональных препаратов, прежде всего гестагенов. С этим связывают онкологические риски. Несмотря на большое разнообразие зарегистрированных в России препаратов, применяемых для МГТ, требуемыми свойствами обладают далеко не все (высокая эффективность при сниженных онкологических рисках, в частности, учитывается влияние на молочные железы). Сравнивая различные типы прогестинов, можно сказать, что наиболее эффективными из них являются три-мегестрол и нестерон. Но они доступны лишь в немногих странах. В частности, на фармацевтическом рынке РФ они не представлены. Далее в списке наиболее активных прогестинов располагается дезогестрел, но силу его прогестагенного эффекта, полученную *in vivo*, нельзя экстраполировать в клиническую практику, поскольку при этом меняются фармакологические параметры лекарственного средства. Одним из важнейших фармакокинетических параметров, определяющих конечный эффект препарата, является его биодоступ-

ность. Прогестины, обладающие 100%-й биодоступностью, не нуждаются в активации в печени и создают более стабильные концентрации в крови. Для таких прогестинов не требуется «запас дозы» с учетом метаболических потерь при прохождении через печень. Биодоступность дезогестрела, который для осуществления биологических эффектов должен превратиться в 3-кетодезогестрел, составляет от 40 до 60%. В результате сила его прогестагенного воздействия *in vivo* уступает левоноргестрелу (ЛНГ), обладающему биодоступностью 99–100%.

Левоноргестрел — прогестаген выбора (с остаточной андрогенной активностью) при наличии климактерического синдрома с выраженной астенодепрессивной симптоматикой. Известно, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к снижению когнитивных функций ЦНС, что является преморбидным фоном для формирования тревожно-депрессивных расстройств, а ЛНГ усиливает экспрессию эстрогеновых рецепторов и BDNF (нейротропного фактора), тем самым снижая интенсивность апоптоза и увеличивая выживаемость нейронов [30]. Благодаря остаточному андрогенному и слабому антиминералокортикоидному эффектам ЛНГ хорошо переносится, позволяет дополнительно повысить качество жизни, улучшить когнитивные функции, работоспособность и сексуальное желание у таких женщин. ЛНГ-содержащие препараты имеют наименьший риск тромботических осложнений по сравнению с другими препаратами этой группы. Особенно перечисленные свойства препаратов важны для пациенток с ранней (чаще хирургической) менопаузой, у которых, в отличие от естественной менопаузы, преимущественно наблюдается снижение синтеза всех половых стероидов, в том числе и андрогенов. Поэтому назначение препаратов, содержащих ЛНГ, не противопоказано женщинам с интактной маткой. Кроме того, необходимо отметить, что сильная прогестогенная активность ЛНГ обеспечивает надежную защиту эндометрия у женщин с ациклическими маточными кровотечениями, и даже с гиперплазией в анамнезе. К ЛНГ-содержащим препаратам относится

Климонорм®. Это двухфазный эстроген-гестагенный препарат для циклической МГТ. Его назначают:

- в период менопаузального перехода;
- в период преждевременной менопаузы;
- при состояниях, связанных с искусственно вызванной менопаузой (синдром после искусственной менопаузы (МКБ-10));
- при гипогонадизме.

Этот препарат не оказывает существенного влияния на массу тела, стабилизирует артериальное давление, не нарушает функцию сосудистой стенки и гемостаз, не повышает уровень печеночных ферментов, не вызывает нарушений нормального липидного и углеводного обмена, хорошо переносится пациентками, и, самое главное, не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез при использовании в течение 5 лет.

Заключение. Таким образом, исход лечения онкологического заболевания у женщин во многом зависит от возраста пациентки и ее овариального резерва до начала лечения, типа проведенной терапии, выбранных схем лечения (доз радиации и цитостатиков), а также локализации и распространенности опухоли [2]. У женщин пул яйцеклеток формируется еще до рождения и затем сохраняется в яичниках в составе первичных (примордиальных)

фолликулов, поэтому применение в лечении онкологических заболеваний химио- и радиотерапии, оказывающих непосредственно активное воздействие на функцию гениталий, отрицательно сказывается на репродуктивной функции. Это проявляется снижением овариального резерва и преждевременной менопаузой, означающей прекращение овуляций и гормонопродуцирующей функции яичников (временно или необратимо). Следует признать, что проблема реабилитации таких пациенток на сегодняшний день стоит особенно остро и требует междисциплинарного подхода в своем решении. Однако необходимо отметить, что пока мы не приблизимся, насколько это возможно на данном этапе, к пониманию патогенеза развития опухолей, надо быть крайне осторожными в выборе тактики ведения таких пациенток, даже несмотря на рекомендации ведущих мировых специалистов. Не имея четких критериев и не зная точно, какова вероятность возникновения тех или иных злокачественных опухолей у женщин, принимающих МГТ, целесообразно включить их в группы риска и проводить жесткий мониторинг на протяжении всей их жизни. Проведение дальнейших исследований в этом направлении позволит более четко ответить на вопросы, поднятые в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. — 2012. — № 2. — С. 18–23.
2. Baber R.J., Panay N. & Fenton A. the IMS Writing Group (2016): 2016 IMS. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
3. Адамян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.Ф. Сохранение репродуктивной функции у онкологических больных: энциклопедия клинической онкологии / под ред. акад. РАН и РАМН, проф. М.И. Давыдова. — М.: РЛС—2004. С. 931–937.
4. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И. Менопаузальная гормональная терапия в онкологии. Рекомендации Международного общества по менопаузе (IMS, 2016). Обзор // Онкогинекология. — 2016. — № 3. — С. 43–43.
5. Gallagher L.G., Rosenblatt K.A., Ray R.M. et al. Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013; 24:1305–14.
6. Pesatori A.C., Carugno M., Consonni D. et al. Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE study. *Int J Cancer* 2013;132:2630–9.
7. Greiser C.M., Greiser E.M. Do "ren M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer — systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198–204.
8. Clague J., Reynolds P., Sullivan-Halley J. et al. Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk: results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:560–4.
9. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Manson J.E. et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1413–21.

10. Chlebowski R.T., Schwartz A.G., Wakelee H. et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1243–51.
11. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.
12. Schwartz A.G., Ray R.M., Cote M.L. et al. Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: the Women's Health Initiative studies. *J Thorac Oncol* 2015;10:1004–13.
13. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/uk-cervical-cancer-incidence-statistics> (section reviewed 11(06/2014).
14. Yasmeeen S., Romano P.S., Pettinger M. et al. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410–19.
15. Sawaya G.F., Grady D., Kerlikowske K. et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000;133:942–50.
16. Jaakkola S., Pukkala E., Lyytinen H.K., Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol–progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537–43.
17. Fernandez E., Gallus S., Bosetti C., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408–12.
18. McGlynn K.A., Sahasrabudhe V.V., Campbell P.T. et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl):1266–72.
19. Lindblad M., Garcı́a Rodrı́guez L.A., Chandanos E., Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94:136–41.
20. Camargo M.C., Goto Y., Zabaleta J., Morgan D.R., Correa P., Rabkin C.S. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:20–38.
21. Wang B.J., Zhang B., Yan S.S. et al. Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2015 Mar 23. Epub ahead of print.
22. Gallus S., Negri E., Chatenoud L., Bosetti C., Franceschi S., La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:762–3.
23. Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383:1490–502.
24. Grodstein F., Martinez M.E., Platz E.A. et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128:705–12.
25. Grodstein F., Newcomb P.A., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106:574–82.
26. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
27. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701–12.
28. Morois S., Fournier A., Clavel-Chapelon F. et al. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol* 2012;27:439–52.
29. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.
30. Jayaraman A., Pike C.J. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons. *Mol. Cell. Endocrinol* 2014; March 25; 384(0): 52–60.

АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, с.н.с. гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia Gennadievna, Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill Iosifovich, Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Междисциплинарные вопросы

Козаченко Владимир Павлович, доктор медицинских наук, профессор, гинекологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

Kozachenko Vladimir Pavlovich, Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

Мошуров Иван Петрович, главный врач БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер, заведующий кафедрой онкологии ИДПО ВГМУ им Н.Н. Бурденко, e-mail: moshurov@vokod.vrn.ru

Moshurov Ivan Petrovich, head of Department of Oncology IDPO VSMU them. N.N. Burdenko, head doctor of BUZ VO BOKOD, e-mail: oshurov@vokod.vrn.ru

Коротких Наталья Викторовна, заведующий радиологическим отделением БУЗ ВО ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер, ассистент кафедры онкологии ИДПО ВГМУ им Н.Н. Бурденко, e-mail: kornat78@mail.ru

Korotkikh Natalia Viktorovna, PhD, assistant Professor of Oncology IDPO, head of the radiology Department No. 5 BUZ IN BOKOD, e-mail: kornat78@mail.ru

Бейшимбаев Алмаз Мукашевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 92, e-mail: almazyaka@yandex.com

Beishembaev Almaz Mukashevich senior researcher of Department of gynecology national center of Oncology and Hematology of Ministry of health of the Kyrgyz Republic Kyrgyz Republic, Bishkek, I. Ahunbaev street 92, e-mail: almazyaka@yandex.com