

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

В статье изложены показания и принципы назначения менопаузальной гормональной терапии, освещены сопряженные с этим онкологические риски. Затронут актуальный вопрос, касающийся возможности использовать менопаузальную гормональную терапию женщинами из групп риска по возникновению наследственных злокачественных опухолей (носители мутаций в генах BRCA1/2) после профилактических операций.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, онкологические риски.

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY. ONCOLOGICAL RISKS

Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania

Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

The article states the indications and principles of prescribing menopausal hormone therapy, focuses on the oncological risks involved. The article also raises an urgent question regarding the possibility to use menopausal hormone therapy for women from the groups of risk of developing hereditary cancer (carriers of BRCA1/2 gene mutations) after preventive surgery.

Key words: menopausal hormone therapy, oncological risks.

Менопауза — это биологическое событие, когда на фоне возрастных изменений доминируют инволютивные процессы в репродуктивной системе. В России возрастная группа женщин в пре- и постменопаузе составляет более 21 млн. При этом частота климактерических симптомов у этого контингента составляет 40–60% [4].

Общая стратегия поддержания здоровья женщины в пре- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, включает менопаузальную гормональную терапию (МГТ). МГТ позволяет частично восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны улучшить общее состояние больной женщины, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождаются побочными эффектами [4].

Своевременное назначение МГТ с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного

анамнеза позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни. МГТ оказывает профилактическое влияние на такие болезни пожилых людей, как: остеопороз, переломы костей, сердечно-сосудистые заболевания, деменция, диабет и другие метаболические состояния [4].

Показания к назначению МГТ [4]:

- Вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна.
- Симптомы урогенитальной атрофии, сексуальной дисфункции.
- Профилактика и лечение остеопороза.
- Низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти.
- Преждевременная и ранняя менопауза.
- Овариоэктомия.

Режимы назначения МГТ [4]:

- *Монотерапия эстрогенами или прогестагенами.* Монотерапия эстрогенами назначается женщинам с удаленной маткой. Монотерапия прогестагенами назначается в фазе менопаузального перехода или

в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов эндометрия.

- *Комбинированная терапия* (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме назначается при интактной матке в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе.

- *Монофазная комбинированная терапия* (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме назначается в постменопаузе.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по менопаузе (пресс-релиз от 5 июля 2012 г.), при назначении МГТ рекомендуется придерживаться так называемой временной гипотезы: следует начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет при длительности

менопаузы менее 10 лет [5]. При этом назначение МГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и в комбинированном режиме, снижает общую смертность на 30–52%! [5, 21]

В России есть практически весь арсенал современных гормональных высокоэффективных препаратов для МГТ, а также для альтернативной терапии.

Более того, в России 27 января 2015 г. был зарегистрирован первый ультранизкодозированный препарат для МГТ Анжелик® МИКРО. Это препарат нового поколения. Препарат Анжелик® Микро содержит 17β-эстрадиол (микронизированный), химически

Таблица 1

Гормональные препараты для терапии климактерических расстройств, зарегистрированные в России

Препарат	Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
<i>Прогестагены и эстрогены: комбинации для циклического приема («секвенциальные» препараты)</i>			
Климонор («Байер»)	Левоноргестрел 0,15 мг, эстрадиола валерат 2 мг (— 1,53 мг эстрадиола)	7 дней	Да
Фемостон 2/10 и 1/10 («Эбботт»)	Дидрогестерон 10 мг, эстрадиол 17/3 2 или 1 мг	Нет	Да
Дивина («Орион Фарма»)	Медроксипрогестрон 10 мг, эстрадиола валерат 2 мг (— 1,53 мг эстрадиола)	7 дней	Да
<i>Прогестагены и эстрогены: комбинации для непрерывного приема (монофазные препараты)</i>			
Анжелик («Байер»)	Дроспиренон 2 мг, эстрадиол 17/3 1 мг	Нет	Нет
Фемостон 1/5 («Эбботт»)	Дидрогестерон 5 мг, эстрадиол 17/3 1 мг	Нет	Нет
<i>Эстрогены</i>			
Климара («Байер»)	Эстрадиол 17β 50 мкг/сут (7-дневный пластырь; 4 шт. в упаковке)	У женщин с удаленной маткой — непрерывно или с 7-дневными перерывами; у женщин с интактной маткой — в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме	
Прогинова («Байер»)	Эстрадиола валерат 2 мг (— 1,53 мг эстрадиола)		
Дивигель («Орион Фарма»)	Эстрадиола гемигидрат: гель для наружного применения 0,1% (500 мкг в пакетике): пакетики 28 шт.; гель для наружного применения 0,1% (1 мг в пакетике): пакетики 28 шт.		
Эстрожель («Безен Хелскеа Рус»)	Эстрадиол 2,5 мг водно-спиртового геля содержат эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80 г с мерным шпателем		
<i>Другие эстрогены</i>			
Ливиа (MSD)	Тиболон 2,5 мг	Нет	Нет
Ледибон (Zentiva)	Тиболон 2,5 мг (джереник)	Нет	Нет
<i>Прогестагены</i>			
Дюфастон («Эбботт»)	Дидрогестерон 10 мг (20 табл. в упаковке)	В комбинации с эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме	
Утрожестан («Везен Хелскеа Рус»)	Прогестерон 100 мг (30 капсул в упаковке)		

и биологически идентичный эндогенному человеческому эстрадиолу, и синтетический прогестаген дроспиренон (микронизированный). 17 β -эстрадиол обеспечивает замещение гормонов во время и после менопаузы. Поскольку монотерапия эстрогенами обладает дозозависимым стимулирующим действием на митозы и пролиферацию эндометрия, а, следовательно, повышает частоту возникновения гиперплазии и рака эндометрия, то добавление дроспиренона позволяет избежать этих последствий. Дроспиренон оказывает очень сходные с естественным прогестероном фармакодинамические воздействия.

Таким образом, доступность комбинации E2/ДРСП (0,5 мг/0,25 мг) с более низкой дозой E2 по сравнению с традиционными гормональными препаратами предоставляет новые возможности для врачей и позволяет лучше адаптировать лечение менопаузальных симптомов к потребностям и индивидуальному профилю риска пациенток. Однако частота назначения МГТ в нашей стране остается крайне низкой. Немаловажную роль в этом играют необоснованные страхи и сомнения перед самим словом «гормон».

Обратимся к истории вопроса. В течение длительного периода времени (начиная с 1941 г.) в основном доминировали наблюдательные исследования, в ходе которых отмечалось положительное влияние МГТ. Однако крупное рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование WHI (Women Women's Health Initiative., 2002 г.) сыграло драматическую роль в судьбе МГТ и способствовало резкому снижению приема МГТ в большинстве стран мира, появлению страхов и сомнений в отношении пользы и рисков, связанных с применением МГТ [9].

По данным пресс-релиза Международной ассоциации по менопаузе от 5 июля 2012 г., отказ от МГТ после публикации результатов WHI привел к [5, 18]:

- увеличению числа случаев острых сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ведущей причиной смертности у женщин;

- возникновению дополнительных 43 000 переломов в год на территории США и даже большее;

- отрицательному влиянию на качество жизни женщин, даже за счет возобновления приливов и нарушения сна.

В течение последующих 10–12 лет проводилась переоценка результатов исследования WHI с учетом возраста, исходного состояния здоровья и длительности постменопаузы включенных женщин, типа и доз препаратов. Анализ показал, что основные недочеты WHI вызваны тем, что средний возраст женщин-участниц исследования составил 63 года, т.е. возраст, на который приходится самый пик заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в популяции. В исследовании использовались конъюгированные высокодозные (0,625 мг) эстрогены и специфический гестаген медроксипрогестерона ацетат (МПА), обладающий слабым андрогенным и глюкокортикоидным эффектом, стимулирующим пролиферацию эпителия молочных желез [4].

Более поздние (после WHI) крупные исследования подтвердили, что раннее начало МГТ (в пре- и постменопаузе) не имеет отрицательных побочных эффектов на здоровье женщин. Так, датское рандомизированное контролируемое исследование (Danish Osteoporosis Prevention Study (DORS), которое продолжалось в течение 16 лет, показало, что МГТ, начатая в пре- и ранней постменопаузе (n = 1006), снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний почти на 50%. При этом не наблюдалось повышения частоты выявления каких-либо форм рака, в том числе и РМЖ [4].

Другое исследование, Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), длившееся четыре года, включавшее 727 здоровых женщин в возрасте 42–58 (средний возраст 52,7 года, сроки постменопаузы \leq 3 лет), принимавших эстроген + прогестин, трансдермальный эстроген (Климара®) и плацебо, не выявило статистически значимых различий по частоте встречаемости РМЖ, рака эндометрия, инфаркта миокарда, транзиторных

ишемических атак, инсульта или венозной тромбоэмболической болезни между тремя группами [10, 17].

Таким образом, женщины в ранней постменопаузе, получавшие МГТ более 10 лет, отличались значимым снижением риска общей смертности (на 52%!), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда без повышения риска возникновения РМЖ, венозной тромбоэмболии и инсульта. Этот эффект сохранялся в течение 16 лет наблюдения [5, 21].

В России разработаны и, надеемся, будут утверждены Минздравом в ближайшее время Клинические рекомендации «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста», которые позволят шире использовать МГТ в клинической практике [4]. Однако является ли менопаузальная гормональная терапия иницирующим фактором развития злокачественных новообразований? — это тот вопрос, на который еще предстоит ответить.

Рак шейки матки и МГТ. Долгосрочные когортные исследования, в том числе и WHI, показали отсутствие повышения риска возникновения рака шейки матки (РШМ) при применении МГТ. Эстроген-терапия не увеличивает риск развития РШМ и даже может его снижать. Защитное действие эстрогенов выражено максимально в возрасте до 60 лет. При этом наличие HPV-инфекции не является противопоказанием для назначения МГТ. Тем не менее цитологический контроль на фоне МГТ следует проводить регулярно [4].

Рак вульвы и МГТ. Системные и местные эстрогены могут быть использованы женщинами после лечения рака вульвы. В настоящее время нет данных о негативном влиянии МГТ на рецидив этого заболевания [4].

Рак яичников и МГТ. Данные о возможном влиянии МГТ на риск возникновения рака яичников противоречивы. Несколько исследований (случай-контроль) свидетельствуют об увеличении риска при использовании монотерапии эстрогенами, в то время как при использовании комбинированной терапии риски практически отсутствовали. Пожалуй, WHI — это единственное рандомизиро-

ванное плацебо-контролируемое исследование, которое позволило заключить, что риск возникновения рака яичников не повышался на фоне МГТ [4].

Рак эндометрия и МГТ. Монотерапия эстрогенами у женщин с интактной маткой повышает риск возникновения рака эндометрия в 3–5 раз. С другой стороны, исследования WHI показало, что в отличие от моноэстрогенной терапии комбинированная МГТ практически не повышает риск развития рака эндометрия. Длительное применение в постменопаузе комбинированной МГТ в циклическом режиме (более пяти лет) может незначительно повысить риск возникновения рака этой локализации. Непрерывная комбинированная МГТ достоверно снижает риск развития рака эндометрия по сравнению с популяцией. Показано также, что ультранизкодозированные препараты МГТ последнего поколения не оказывают стимулирующего влияния на эндометрий [4].

Колоректальный рак и МГТ. Исследование WHI показало значительное снижение риска развития колоректального рака (КРР) на фоне приема комбинированной МГТ. Монотерапия эстрогенами не влияет на риск возникновения КРР (WHI). Снижение риска развития КРР при МГТ представлено еще в трех метаанализах. Позитивный эффект сохранялся в течение четырех лет после прекращения терапии. Неизвестна продолжительность защитного влияния и влияние на смертность от КРР. Однако подчеркнем, что МГТ не следует применять с единственной целью профилактики КРР [4].

Рак желудка и пищевода и МГТ. Когортное исследование (случай-контроль) показало снижение риска возникновения рака желудка при применении МГТ (ОР 0,48; 95% ДИ 0,29–0,79) и отсутствие влияния на рак пищевода [4].

Рак молочной железы и МГТ. Вопрос о влиянии экзогенных половых гормонов на риск возникновения РМЖ остается сложным и противоречивым. После пятилетнего приема комбинированной МГТ (WHI) относительный риск (ОР) возрос и составил

1,24 (95% ДИ 1,09–1,54). Однако в исследовании WHI у женщин, принимавших монотерапию эстрогенами в течение семи лет, отмечено снижение риска возникновения РМЖ на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,59–1,01) [4]. На сегодняшний день существует неоднозначная, хотя и принятая гипотеза снижения частоты возникновения РМЖ при монотерапии эстрогенами: «объясняется апоптотическим эффектом эстрогенов на раковые клетки в низкой эстрогеновой среде». Что касается риска возникновения РМЖ на фоне комбинированной МГТ, то полагают, что этот эффект может быть результатом стимулирования уже существующего рака малых размеров, не диагностируемого рентгенологически, который может развиваться в течение 10–15 лет и более. Это подтверждается результатами аутопсий: к моменту менопаузы около 40% женщин уже имеют «спящие» новообразования [22].

Таким образом, повышение РМЖ на фоне МГТ, вероятно, связано с пролиферативным влиянием экзогенных эстрогенов и прогестерона на уже существующие опухоли, а не их канцерогенным эффектом, то есть не инициируют их возникновение. Согласно Глобальному консенсусному заключению по вопросам менопаузальной гормональной терапии, риск возникновения РМЖ у женщин старше 50 лет, связанный с МГТ, является пока нерешенным вопросом [6]. В первую очередь повышение риска связано с типом применяемого прогестагена и длительностью приема. При этом риск возникновения РМЖ, обусловленный МГТ, невелик и исчезает после прекращения терапии. Текущие данные по безопасности не поддерживают использование МГТ у больных РМЖ после лечения [6].

Подводя итог вышесказанному, хочется еще раз подчеркнуть, что:

- Частота рака молочной железы может повышаться в случае применения стандартных доз эстрогенов в комбинации с определенными прогестагенами; монотерапия эстрогенами снижает риск возникновения РМЖ либо повышает его в малой степени только в течение очень длительного их применения (10–15 лет) [4].

- Риск возникновения рака эндометрия снижается при применении комбинированной МГТ [4].

- Риск возникновения рака яичников снижается при применении комбинированной МГТ и несколько повышается при монотерапии эстрогенами [4].

МГТ в группах риска по возникновению злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Другой дискуссионный вопрос, который хотелось бы затронуть в этой статье — это вопрос о возможности применения МГТ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*. Напомним, что начиная со второй половины XX века все большую актуальность и значимость приобретают вопросы, связанные с оценкой относительного вклада наследственности в развитие онкологических заболеваний [1]. Уже тогда исследователи обратили внимание на тот факт, что не всегда контакт с опухолестимулирующими веществами приводит к онкологическому заболеванию. Кроме того, в семьях онкологических больных частота встречаемости опухолей значительно выше, чем в общей популяции. Тогда и появился термин «раковые семьи» [1]. В зависимости от того, на каком клеточном уровне произошла мутация (в гамете или соматической клетке), опухоли любой локализации могут быть наследственными и ненаследственными, то есть спорадическими [1]. Для лиц, унаследовавших гены предрасположенности к раку органов репродуктивной системы, вероятность развития этих опухолей к 40–55 годам жизни достигает почти 75% [1], в то время как общепопуляционный риск развития рака органов женской репродуктивной системы, накопленный к 90 году жизни, достигает всего 6% [1].

В настоящее время идентифицировано, по крайней мере, восемь моногенных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов репродуктивной системы [1]. Три из них — органоспецифические. При этом в одной семье накапливаются опухоли, как правило, одной анатомической локализации [1]. Это:

- семейный рак яичников;

- семейный рак эндометрия;
- семейный рак молочной железы.

На рисунке 1 представлена родословная больной Н., где наглядно отображено накопление в семье рака молочной железы. Причем с каждым последующим поколением заболевание проявляется в более молодом возрасте, при этом отмечается появление первично-множественных злокачественных новообразований, что также свидетельствует в пользу наследственного синдрома.

Пять синдромов являются вариантами семейного ракового синдрома и проявляются системной предрасположенностью к возникновению рака яичников, молочной железы, эндометрия и некоторых других локализаций [1]. Это:

- синдром семейного рака молочной железы/яичников;
- синдром семейного рака молочной железы/яичников/эндометрия;
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/яичников/толстой кишки (синдром Линч-2);
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта/легкого;
- синдром семейного рака эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта.

И все же самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний у женщин является наследственный РМЖ [1]. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет 5–10%, а по некоторым данным, и чаще. «Классические» разновидности РМЖ ассоциированы также с высоким риском развития

РЯ, поэтому используется термин «синдром РМЖ/РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome) [1, 3, 7]. Наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований дает ДНК-диагностика. Одно из значительных достижений молекулярно-генетических исследований — открытие генов *BRCA1* и *BRCA2*, выявление мутаций которых на сегодняшний день стало уже рутинным. У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей генов *BRCA1/2* риск развития в течение жизни рака молочной железы составляет около 85% (этот риск несколько варьирует в зависимости от местоположения и/или типа мутаций) [7]. Для опухолей яичника такой риск несколько меньше и у носителей мутаций гена *BRCA1* составляет 36–63%, а гена *BRCA2* — 10–27% [7]. Частота встречаемости мутаций в генах *BRCA1/2* у больных РЯ достигает 15–20%, а, по данным ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, эти мутации были выявлены у 22,8% больных РЯ (n — 302) [3].

К настоящему времени возможности улучшить результаты лечения рака яичников практически исчерпаны. По данным ВОЗ, общая выживаемость больных раком яичников I–IV стадий за последние 40 лет изменилась лишь только на 13%. И если в 1975 г. она составила 37%, то в 1984 г. — 39%, в 2005 г. — 46%, а в 2010 г. — менее 50% [2]. Поэтому ведется широкомасштабное изучение возможностей профилактики этого заболевания. Мировой опыт наглядно показывает, что своевременная идентификация генетических нарушений и проведение профилактических мероприятий

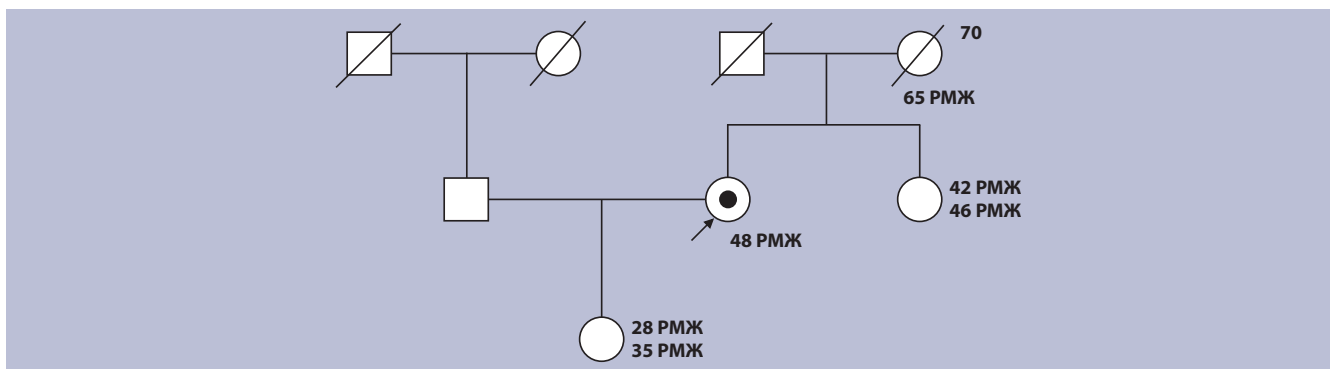


Рис. 1. Родословная больной Н.

у практически здоровых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* позволяет значительно снизить заболеваемость раком яичников, которая в этих группах не превышает 3% [13].

На сегодняшний день самым эффективным методом профилактики рака органов репродуктивной системы у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* признана профилактическая аднексэктомия. Эта операция у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* снижает заболеваемость РЯ на 97% (3% приходится на рак брюшины), а РМЖ — на 39% при наличии мутации в генах *BRCA1* и на 72% — при наличии мутаций в генах *BRCA2* [19]. У женщин безотягощенного семейного анамнеза овариоэктомия/аднексэктомия снижает риск возникновения РМЖ на 50% в течение 10 лет [19]. У радикально оперированных больных с *BRCA1/2* синдромом в 32% наблюдений при тщательном исследовании также обнаруживаются предопухолевые и ранние формы рака эндометрия [19].

Возникает вопрос: когда же целесообразно производить профилактическую аднексэктомию? По данным National Cancer Institute США (NCI), средний возраст заболевания sporadическим раком яичников составляет 63 года [13]. При наличии мутаций генов *BRCA1* РЯ может проявляться значительно раньше: в 17% наблюдений — до 40 лет и в 33% наблюдений — до 50 лет [13]. При этом средний возраст заболевших наследственным РЯ составляет 54 года (NCI) [13]. Аднексэктомию рекомендуется проводить сразу же после выполнения женщиной детородной функции, предпочтительно до 40 лет (NCI) [13].

В США в 2011 г. выполнено около 600 000 экстирпаций матки и около 300 000 из них с аднексэктомиями (популяция 330 млн). В Великобритании (популяция 65 млн) с профилактической целью было произведено 80 000 экстирпаций матки, а только за 2007 г. — 19 000 профилактических аднексэктомий [23].

Возвращаясь к теме МГТ, следует признать, что, к сожалению, на сегодняшний день в России нет четкой программы или рекомендаций по оказанию медицинской помощи

этой когорте молодых женщин, подвергшихся хирургической кастрации. Очевидно, что эти женщины будут испытывать преждевременную менопаузу и будут более восприимчивы к болезням сердца, метаболическому синдрому и остеопорозу на пятнадцать лет раньше, чем женщины в естественной менопаузе. Даже после профилактической аднексэктомии у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* сохраняется определенный риск возникновения рака. В частности, риск развития перитонеального рака составляет 3–4%, а риск развития рака молочной железы — 35–40%, что требует постоянного послеоперационного наблюдения. Поэтому вопросы о возможности применения МГТ у таких больных остаются предметом обсуждений и дискуссий. Между тем мировой опыт наглядно показывает, что кратковременное использование МГТ после профилактических операций не увеличивает риск развития злокачественных опухолей, в том числе и рака молочной железы.

Так, в США с помощью Cancer Risk Program (CRP) обеспечиваются генетическое консультирование и тестирование семей с высоким риском развития наследственных онкологических заболеваний [11]. В частности, разработаны рекомендации, согласно которым женщинам-носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* с целью снижения риска возникновения рака рекомендуют выполнять профилактические аднексэктомии до 40 лет или после рождения ребенка. Кроме того, на сегодняшний день утверждён 20-летний протокол исследования качества жизни этих женщин (IRB).

Department of Medicine and Abramson Cancer Center University of Pennsylvania USA в 2009 г. было проведено исследование, которое показало, что профилактическая аднексэктомия у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* снижает риск развития рака яичников на 85–96%, а рака молочной железы — на 50% [9]. При этом использование МГТ поможет облегчить симптомы хирургической менопаузы и особенно не влияет на сниженный риск развития рака молочной железы, обусловленный профилактической кастрацией.

Другое проведенное в 2006 г. American Society of Clinical Oncology в США исследование включало 450 женщин, относящихся к группе высокого риска по возникновению рака молочной железы и яичников. Все они также подверглись профилактической аднексэктомии в возрасте до 40 лет. При этом 47% из них получали МГТ и предъявляли значительно меньше жалоб, связанных с менопаузой, чем женщины из этой же группы, но без МГТ ($P < 0,05$). Вместе с тем, по сравнению с женщинами в естественной менопаузе, у молодых, несмотря на проводимую МГТ после овариэктомии, вазомоторные симптомы были выражены более ярко ($P < 0,01$) [13].

Согласно данным исследования, проведенного в 2011 году Department of Gynecology Oncology, University Health Network, University of Toronto в Канаде ($n = 963$), профилактическая аднексэктомия стала по существу стандартом лечения по снижению онкологического риска у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [8, 13]. При этом, как и по рекомендациям NCI, они советуют выделять две категории носительниц этих мутаций: с преобладанием в семьях риска возникновения РМЖ или РЯ. Если все же в семье преобладает накопление РМЖ, то от назначения МГТ следует воздержаться. Остальным женщинам из группы риска МГТ позволит значительно повысить их качество жизни [8, 13].

Таким образом, по прогнозам ВОЗ, рак остается одной из главных причин смертности населения. Если не принять решительных мер, то в ближайшие 10 лет рак унесет жизни 84 млн людей, а к 2030 году число больных раком возрастет в три раза, и пока нет надежды найти эффективное лекарство от рака [2]. Поэтому профилактическая аднексэктомия на сегодняшний день является самым эффективным, хотя и агрессивным методом профилактики рака в группе высокого риска (носительницы мутаций в генах *BRCA1/2*). Удаление придатков матки, особенно до естественной менопаузы, может повлиять на качество жизни и здоровья этих женщин. Кратковременное применение МГТ поможет смягчить некоторые, но не все посткастрационные симптомы. Исследования долгосрочного качества жизни и здоровья после удаления придатков матки еще не завершены. В частности, остается неясным вопрос: будет ли длительное применение МГТ после аднексэктомии у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* снижать последствия кастрационного синдрома, и не приведет ли это к возрастанию риска развития рака молочной железы по сравнению с общей популяцией? Если в ближайшее время мы получим ответы на эти вопросы, то, возможно, наступит новая эра в лечении онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 24–32.
2. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калиничева Е.В. Два пути развития серозного рака яичников // Онкогинекология. — 2014. — № 3 — С. 42–49
3. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников: Пособие для врачей. — М.: ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. — 63 с.
4. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. Проект (Москва 2015) // Климатерий. — 2014. — № 4. — С. 8–31.
5. Пресс-релиз Международной Ассоциации по менопаузе от 5 июля 2012 года.
6. De Villiers T.J., et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 2013; 16: 203–204.
7. Easton D.F., Ford D., Bishop D.T. Am J. Hum Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium // Genet.* 1995 Jan; 56(1): 265–71.

8. *Finch Amy, Metcalfe Kelly A., Chiang Jaclyn*, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a BRCA mutation// *Psycho-Oncology* 22: 212–219 (2013).
9. *Gabriel C.A., Tigges-Cardwell J., Stopfer J., Erlichman J., Nathanson K., Domchek S.M.* Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy// *Familial Cancer* (2009) 8: 23–28.
10. *Harman S.M.*, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study// *Climacteric*, 2005; 8(1):3–12.
11. *Jocelyn S. Chapman, C. Bethan Powell, Jane McLennan, Beth Crawford, Julie Mak, Nicola Stewart, Lee-may Chen* Surveillance of survivors: Follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers// *Gynecologic Oncology* 122 (2011): 339–343.
12. *Le Croix A.Z.*, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2001; 305: 1305–1314.
13. *Lippman S.M., Hawk E.T.* Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. *Cancer Res.* 2009; 69(13): 5269–84.
14. *Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng CL., Stilgren L., Eiken P., Mosekilde L., Køber L., Jsen J-E.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial Schierbeck *BMJ* 2012; 345: e 6409 doi: 10.1136/bmj.e6409 (Published 9 October 2012).
15. *Manson J.E.* [moderator]. Presidential Symposium: Plenary symposium #1: New findings from the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) randomized trial. Program and abstracts of the North American Menopause Society 23rd Annual Meeting; October 3–6, 2012; Orlando, Florida.
16. *Meindl A.I., Ditsch N., Kast K., Rhiem K., Schmutzler R.K.* Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts// *Dtsch Arztebl Int.* 2011 May; 108 (19): 323–30.
17. *Miller V.N.*, et al. Using Basic Science to Design a Clinical Trial: Baseline Characteristics of Women Enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)// *J Cardiovasc Transl Res.* Sep 2009; 2(3): 228–239.
18. *Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J.* et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association// *Circulation.* 2011 Feb 1;123 (4): e18-e209.
19. *Schairer C.I., Persson I., Falkeborn M., Naessen T., Troisi R., Brinton L.A.* Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery // *Int J Cancer.* 1997 Jan 17; 70 (2): 150–4.
20. *Timothy R. Rebbeck, Noah D. Kauff, Susan M. Domchek* Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing alpingoophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers//*Natl Cancer Inst* 2009;101: 80–87.
21. *Vestergaard P.I., Hermann P., Jensen J.E., Eiken P., Mosekilde L.* Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)//*Osteoporos Int.* 2012 Apr; 23 (4): 1255–65.
22. *Wiegratz I.* Effects of endogenous and exogenous hormones on breast epithelium. Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause// *Climacteric* 2008; 11 (Suppl.2): 56.
23. *William H. Parker WH, Donna Shoupeb, Michael S. Brodera, Zhimei Liuc, Cindy Farquhard and Jonathan S. Bereket al.* Effective oophorectomy in the gynecological patient: when is it desirable? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2007; 19(4): 350–4.
24. *Zsuzsanna Suba Z.* Circulatory Estrogen Level Protects Against Breast Cancer in Obese Women // *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2013; 8 (2): 154–167.