

**В.П.СМЕТНИК**

Научный центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии РАМН,  
Москва

## ПЕРИМЕНОПАУЗА - ОТ КОНТРАЦЕПЦИИ ДО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

**Перименопауза** - это период возрастного снижения функции яичников, в основном после 45 лет, включая пременопаузу и один год после менопаузы или 2 года после последней самостоятельной менструации.

**Менопауза** - это последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией репродуктивной системы. Дата менопаузы устанавливается ретроспективно, а именно - после 12 месяцев отсутствия менструации. Менопауза наступает в среднем около 50 лет.

**Эндокринология перименопаузы.** Перименопауза характеризуется: 1) прогрессирующим истощением функции яичников, 2) изменением чувствительности оставшихся фолликулов, 3) изменением секреции яичниковых гормонов.

К моменту рождения в яичниках девочки находится около двух миллионов ооцитов, к пубертатному периоду - около 300 000 - 400 000, а к 50 годам у большинства женщин их лишь несколько сотен. С возрастом, наряду с истощением фолликулов, также снижается число рецепторов к гонадотропинам. Это способствует снижению чувствительности яичников к собственным гонадотропным стимулам и уменьшению частоты овуляторных циклов.

С уменьшением числа фолликулов отмечается селективное снижение секреции иммунореактивного ингибина яичниками, что чаще предшествует снижению секреции эстрадиола. Поэтому

ранним маркером предшествующей менопаузы является повышение уровня ФСГ, т.к. между ингибином и ФСГ существует обратная связь. Поскольку секреция ЛГ не взаимосвязана с ингибином, то повышение ЛГ наступает позже и степень повышения его меньше, чем ФСГ.

По мере прекращения овуляции исчезает цикличность в секреции эстрадиола и прогестерона яичниками. Итак, для перименопаузы характерны следующие изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе:

1. Прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников;
2. Эпизодическое повышение уровней ФСГ задолго до менопаузы и постепенное более стабильное повышение его по мере приближения к менопаузе;
3. Прогрессирующее снижение уровней эстрадиола крови;
4. Урежение частоты овуляторных циклов;
5. Снижение фертильности.

Клиническим отражением изменённой функции яичников в перименопаузе являются менструальные циклы, которые могут характеризоваться следующим образом:

- регулярные циклы вплоть до наступления менопаузы;
- чередование регулярных циклов с пролонгированными;
- задержки менструаций от недели до нескольких месяцев;
- чередование задержек менструаций различной продолжительности с метрорагиями.

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



Следует отметить, что однократное определение уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и стероидных гормонов в сыворотке крови (Е<sub>2</sub>, прогестерон) является информативным только для данного цикла или данного периода времени при задержке менструации. Дело в том, что у одной и той же женщины в течение одного года перименопаузы могут отмечаться различные эндокринные характеристики циклов: от овуляторных или недостаточности лютеиновой фазы до ановуляторных; от нормальных уровней эстрадиола до сниженных или эпизодически повышенных; от нормальных уровней ФСГ до повышенных (>30 МЕ/л).

Соответственно и в эндометрии может быть как полноценная фаза секреции, так и атрофия эндометрия, в зависимости от гормональной функции яичников в ближайший к исследованию эндометрия период времени. В практической деятельности нередко приходится решать следующие основные сложные проблемы периода перименопаузы:

1. Контрацепция;
2. Восстановление фертильности;
3. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин с метаболическими расстройствами;
4. Лечение климактерических расстройств.

Сложность решения вышеизложенных проблем определяется главным образом возрастом женщины, в котором частота экстрагенитальных заболеваний растёт и, соответственно, растут противопоказания для беременности и различных медикаментозных препаратов.

**1. Контрацепция** - в перименопаузе представляет важную медицинскую и социальную проблему, которая нередко недооценивается. Особенно остро стоит эта проблема для женщины старше 45 - 47 лет, с регулярными менструальными циклами или с чередованием регулярных циклов

с пролонгированными. Нередко довольно сложно оценить, сохранилась ли способность к зачатию. Число беременностей на 100 женщин в год в перименопаузе составляет 10 - 20 - в возрасте старше 45 лет, и 0 - 5 - в возрасте старше 50 лет.

Хотя частота овуляций и половых контактов к 45 годам и старше урежается, однако у части женщин может повышаться сексуальность и/или появляться новые партнёры. Следовательно, риск наступления нежелательной беременности в перименопаузе существует. Последствия наступления нежелательной беременности могут быть довольно тяжёлые: стыд, депрессия, страх сохранения и/или прерывания беременности. Иногда у одиноких женщин могут даже появляться суицидальные мысли.

Частота самопроизвольных выкидышей в перименопаузе на очень малых сроках составляет 25 - 50%, что нередко расценивается как климактерическая дисфункция яичников.

Основные методы контрацепции в перименопаузе:

- 1) трубная стерилизация;
- 2) низкодозированные оральные контрацептивы для некурящих (марвелон, марселон, фемоден);
- 3) прогестагены (мини-пили в таблетках, пролонгированные инъекционные - депо-провера или с ВМС - мирена);
- 4) барьерные методы.

Суммируя личный клинический опыт и данные литературы, можно заключить:

- Применение контрацепции в перименопаузе показано при регулярных менструальных циклах или при чередовании их с нерегулярными.

- Контрацепцию следует рекомендовать до 6 - 12 месяцев после наступления менопаузы. Во всяком случае следует женщину предупредить об этом и о возможности наступления беременности. Во избежание неприятных неожиданностей женщина долж-

на помнить об этом, и лучшешний раз провести тест на беременность, измерить базальную температуру или провести УЗИ.

- Предпочтение отдаётся барьерным методам, но в этом возрасте нередко трудно начать применение презервативов, если не было опыта в репродуктивном возрасте. Это может быть также связано с трофическими изменениями в слизистой оболочке влагалища и с проблемами эрекции у мужчин.

- Стерилизация является слишком радикальным методом для перименопаузального возраста. После стерилизации у женщин могут появиться ациклические кровянистые выделения.

- При наличии внутриматочных спиралей у 40-летних женщин целесообразнее удалять их после наступления менопаузы.

- Женщины могут продолжать принимать КОК после 40 лет, если они не курят и отсутствуют другие факторы риска для развития тромбоза глубоких вен и ИБС.

Депо-провера уменьшает кровопотерю при менструации, предотвращает развитие климактерических симптомов и отмечается лечебный эффект при гиперпластических процессах в эндометрии, миоме, эндометриозе и мастопатии. Мини-пили и депо-провера эффективны как контрацептивы, но могут возникать ациклические кровянистые выделения.

Внутриматочная система с левоноргестрелом мирена уменьшает менструальную кровопотерю. При появлении приливов и ночных потов можно дополнительно назначить натуральные эстрогены: эстрадиол валерат 2 мг/сутки (прогинова), 17β-эстрадиол - 2 мг/сутки (эстрофем) или эстриол орально или вагинально (овестин).

**2. Восстановление фертильности в перименопаузе**  
Основные причины обращений. гибель детей, поздний или повторный брак, бесплодие или невына-

шивание беременности в позднем репродуктивном возрасте, овариэктомии в молодом возрасте, социально-экономические факторы. Использование методов вспомогательной репродукции (ЭКО и яйцеклетки донора) и популяризация их способствуют увеличению числа обращений с целью восстановления фертильности.

В последнее десятилетие на различных уровнях обсуждается вопрос о целесообразности восстановления фертильности у женщин в пери- и в постменопаузе с различных точек зрения: медицинской, юридической, демографической, генетической, религиозной и пр. Широкая реклама успехов медицины (использование ооцитов молодых здоровых доноров, ранняя диагностика состояния плода и своевременное прерывание беременности) увеличила число обращений женщин в перименопаузе.

Вопрос о восстановлении фертильности в перименопаузе решается консультативно с учетом следующих факторов:

- оценки здоровья супругов и психо-социальной ситуации;
- целесообразности ЭКО с использованием яйцеклетки донора;
- максимальной информации супружеской пары о риске для матери и плода, о возможности стимуляции онкологических и др. заболеваний;
- предварительной подготовки эндометрия препаратами натуральных эстрогенов (17β-эстрадиол - эстрофем, эстрадиол валерат - прогинова);
- положительной оценки здоровья матери и плода в период беременности;
- максимально щадящем родоразрешении.

Мы не призываем к активному восстановлению фертильности в перименопаузе, но акцентируем внимание на существовании проблемы, отношение к которой не может быть однозначным.

### **3. Лечение дисфункцио-**

**нальных маточных кровотечений в пременопаузе.** Клиническая дисфункция яичников в пременопаузе чаще характеризуется длительными кровянистыми выделениями различной интенсивности после задержек менструации от недели до нескольких месяцев. Термин не очень удачный, но все же объясняется возрастом женщины и указывает на кровотечение, которое может быть частым, длительным или обильным и не связанным с органическими заболеваниями в половых органах, беременностью или с другими медицинскими проблемами.

Чаще всего причиной кровотечения в пременопаузе являются ановуляторные циклы или недостаточность лютеиновой фазы цикла. В эндометрии может выявиться гиперплазия - от простой (железисто-кистозной) до аденоматозной и/или атипичической.

Главное в обследовании - исключить органические заболевания в матке и яичниках, инфекцию, беременность, изменения в системе гемостаза и пр. Поэтому, кроме гематологических исследований, показаны УЗИ, гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание и, по показаниям, лапароскопия и другие исследования.

В нашей стране накоплен более чем 30-летний опыт применения прогестагенов - производных 19-норстероидов (норколут, примолут), а также 17-ОПК и депровера. Однако особые сложности в практической деятельности отмечаются при выборе типа гестагенного препарата у женщин с метаболическими нарушениями: ожирение по центральному типу, индекс отношения объема талии к объему бедер > 0,8, гипертензия, участки гиперпигментации кожи, симптомы гиперандрогении (гирсутизм, гипертрихоз, акне). Нередко выявляются инсулин-независимый диабет II типа, дислиппротеинемия. На фоне терапии прогестагенами - производными 19-норстероидов у таких больных может отмечаться от-

рицательная динамика метаболических проявлений: увеличение массы тела, задержка жидкости, повышение триглицеридов и ЛПНП в крови, гипертензия, прогрессирование симптомов гиперандрогении.

Для лечения подобного контингента больных наиболее показанным является использование дидрогестерона (дюфастона). Дидрогестерон по химической структуре и фармакологическому действию является пероральным аналогом натурального прогестерона. Он применяется в странах Западной Европы с начала 60-х годов, имеет широкий спектр показаний.

В отличие от натурального прогестерона он имеет преимущество: предсказуемую биоактивность после приёма внутрь. Дидрогестерон отличается от природного прогестерона лишь по иному расположению в пространстве атома водорода и одной из метильных группировок. Поэтому его называют также «ретро прогестероном». Но именно эти различия обеспечивают высокую активность препарата при пероральном приёме. Он хорошо абсорбируется, после перорального приема максимальная концентрация в крови достигается через 0,5 - 2,5 часа.

Дюфастон обладает исключительно прогестагенной активностью и лишен других гормональных эффектов. Для лечения дисфункциональных маточных кровотечений в пременопаузе дюфастон назначают по 10 - 20 мг/сутки в течение 14 дней или по контрацептивной схеме в течение 21 дня. Лечение проводится в течение 3 - 6 - 9 месяцев. Параллельно назначается терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений: диета, липолитические и гипотензивные средства, поливитамины и коррекция изменённой функции других эндокринных желез.

**4. Гормонопрофилактика и терапия симптомов климактерического синдрома.**

Препарат	Эстроген	Доза (мг/сут.)	Прогестаген	Доза (мг/сут.)
Дивина	эстрадиол-валерат	2,0	медроксипрогестерон ацетат	10,0
Климен	эстрадиол-валерат	2,0	ципротерон ацетат	1,0
Климонорм	эстрадиол-валерат	2,0	левоноргестрел	0,15
Циклопрогинова	эстрадиол-валерат	2,0	норгестрел	0,5
Фемостон	17β-эстрадиол (микронизированный)	2,0	дидрогестерон	10,0

Ранние симптомы КС (приливы, гипергидроз и др.) чаще появляются в перименопаузе у женщин с пролонгированными циклами. Это указывает на прогрессирующее снижение синтеза половых гормонов. Клинический диагноз может быть подтвержден постоянным повышенным уровнем ФСГ - более 20 - 30 МЕ/л и уровнем  $E_2$  ниже 100 нмоль/л. В перименопаузе могут также появиться урогенитальные и сексуальные расстройства (40 - 60%). При подобном течении перименопаузы показана заместительная гормональная терапия (ЗГТ), что является также и гормонопрофилактикой трофических изменений в мочеполовом тракте и поздних обменных нарушений - атеросклероза и остеопороза.

Мы не исключаем возможности назначения нейролептиков и транквилизаторов, а также препаратов растительного происхождения (климадинон) и гомеопатических средств (климактоплан), но они не предупреждают развития и не нормализуют имеющиеся обменно-трофические изменения.

В последние 3-4 года назначение ЗГТ чаще практикуется начиная с перименопаузы, что способствует более ранней и благоприятной биологической трансформации до наступления менопаузы и улучшению качества жизни.

При решении вопроса о выборе типа препарата для ЗГТ крайне важно определить:

1) фазу климактерия: перименопауза или постменопауза;

2) интактная матка или отсутствует, и по поводу чего произведена гистерэктомия.

Дело в том, что в перименопаузе гормональная функция яичников, пусть на низком уровне, но все же существует. Поэтому эндометрий испытывает на себе влияние различных концентраций эстрогенов и, соответственно, состояние эндометрия может быть различным - от фазы пролиферации до секреции или гиперплазии. Следовательно, для женщин в перименопаузе с интактной маткой подбираются двух- или трёхфазные гормональные препараты, в которые наряду с эстрогенным компонентом обязательно включен прогестаген. Последний способствует секреторной трансформации пролиферирующего эндометрия и, таким образом, проводится реальная профилактика гиперпластических процессов в эндометрии. В дни менструальноподобной реакции происходит отторжение эндометрия. Перед назначением двух- или трёхфазных препаратов обязательно уточняется состояние эндометрия на 5 - 6-й день менструального цикла. При задержке менструации назначается гестаген в течение 12-14 дней (дюфастон по 10-20 мг/сутки, норколут или примолут по 5 мг/сутки, либо провера по 30 мг/сутки). Итак, на 5-6-й день спонтанного или искусственного цикла проводится УЗИ эндометрия. При толщине эндометрия до 5 мм ЗГТ не противопоказана.

При отсутствии матки может назначаться монотерапия

эстрогенами прерывистыми курсами (по 3-4 недели) с недельными перерывами или в непрерывном режиме. Если гистерэктомия произведена по поводу эндометриоза, показано применение двух- либо трёхфазных препаратов для ЗГТ. Многолетние многоцентровые исследования позволили определить минимально-оптимальную дозу натуральных эстрогенов, которая реально способствует улучшению состояния больных и способствует профилактике и коррекции метаболических нарушений (атеросклероза и остеопороза). При приеме этой дозы уровень эстрадиола в сыворотке крови соответствует таковому в ранней фазе пролиферации. Для эстрадиола валерата (прогинова) и 17β-эстрадиола (эстрофем) эта доза равна 2 мг/сутки.

В нашей стране имеется многолетний клинический и научный опыт (1991 - 1993 гг.) применения двухфазных гормональных препаратов и с 1996 года - трёхфазного препарата «Трисеквенс». Гестагены, представленные в этих препаратах, двух типов: производные либо прогестерона, либо 19-норстероидов.

Основное свойство всех прогестагенов - это способность вызывать секреторные изменения в эндометрии. Наряду с этим, прогестагены могут обладать антиандрогенным (ципротерон-ацетат), андрогенным, слабым эстрогенным и антиэстрогенным эффектами. Прогестерон и дидрогестерон (дюфастон) полностью лишены андрогенных эффектов. Производные 19-норстерои-

дов обладают выраженным прогестагенным эффектом, но имеют и андрогенный эффект.

Начиная с 1998 года в клиническую практику внедряется двухфазный препарат фемостон, в котором эстрогенный компонент представлен микронизированным 17 $\beta$ -эстрадиолом. Микронизированная форма быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет постоянную концентрацию в плазме крови без флюктуаций. Дидрогестерон (дюфастон) лишен андрогенных эффектов и надежно защищает эндометрий. Наряду с положительным влиянием на симптомы климактерического синдрома, фемостон оказывает положительный эффект на сердечно-сосудистую и костную системы. Наряду со снижением общего холестерина, ЛПНП (-15%), повышением ЛПВП (+16,3%), на фоне фемостона снижаются липопротеин(а) (-24,4%) и триглицериды, что крайне важно при инсулинрезистентности. Кроме того, снижается синтез ангиотензин-конвертирующего фактора и гомоцистеина – маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Фемостон назначается в непрерывном режиме, регулярная менструальноподобная реакция отмечена более чем у 85% принимающих препарат. Средняя длительность менструации составляет 5,5 дней с колебаниями до 1 - 2 дней.

Методика обследования больных перед назначением фемостона и противопоказания являются общими, как и для других видов ЗГТ. Нередко в практической деятельности приходится решать вопрос о времени перевода больной с двух-, трехфазных препаратов на препараты, применяемые в постменопаузе. Непросто ответить, наступила ли менопауза. Нам представляется, что кандидатами на ЗГТ, назначаемую в постменопаузе, являются женщины:

- принимающие двух- или трёхфазные препараты в пременопаузе, в течение последних 2-3 месяцев не отвечающие менструальноподобной реакцией;

- женщины старше 50 лет.

Получив информированное согласие женщины, можно отметить двух- или трёхфазную терапию на 2 - 4 и более недель. Если менструальноподобная реакция отсутствует, появились симптомы климактерического синдрома (ФСГ > 30 МЕ/л, а уровень эстрадиола < 100 пмоль/л), то можно рекомендовать препараты ЗГТ для постменопаузы (клиогест, лививал).

В заключение следует отметить, что мы остановились лишь на некоторых проблемах перименопаузы. Своевременное решение проблем – от контрацепции до ЗГТ – это реальный путь сохранения здоровья женщин и профилактики трофических изменений в постменопаузе.