**ПЕРИМЕНОПАУЗА - ОТ КОНТРАЦЕПЦИИ ДО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

В. П. Сметник

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

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 пубертанному периоду - около 300-400 тысяч, 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 в крови;

4. Урежение частоты овуляторных циклов;

5. Снижение фертильности.

Клиническим отражением измененной функции яичников в пременопаузе 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.

Следует отметить, что однократное определение уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и стероидных гормонов в сыворотке крови (Е;, прогестерон) является информативным только для данного цикла или данного периода времени. Дело в том, что у одной и той же женщины в течение одного года пременопаузы 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 растет и, соответственно, растут противопоказания для беременности и различных медика-

ментозных 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 пременопаузе составляет 10-20 - в возрасте старше 45 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 партнеры.

Следовательно, риск наступления нежелательной беременности в перименопаузе существует. Последствия наступления нежелательной беременности могут быть довольно тяжелые: 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 предупреждать об этом и о возможности наступления беременности. Во избежание неприятных неожиданностей

женщина должна помнить об этом, и лучше лишний раз провести тест на беременность, измерить базальную температуру или провести УЗИ.

- Предпочтение отдается 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 дено-провера эффективны как контрацептивы, но могут возникать ациклические кровянистые выделения.

Внутриматочная система с левоноргистрелом мирена уменьшает менструальную кровопотерю. При появлении приливов и ночных потов можно дополнительно

назначить натуральные эстрогены: эстрадиол валерат 2 мг/сутки (прогинова), 17р-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 невынашивание 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 диагнос-

тика 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 и использование 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 (17р-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 прооломы, отношение к которой не может быть однозначным.

3. Лечение дис функциональных маточных кровотечений в пременопаузе. Клиническая дисфункция яичников в пременопаузе чаше характеризуется длительными кровянистыми выделениями различной интенсивности после за-

держек 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 ги-

перплазия - от простой (железисто-кистозной) до аденоматозной и/или атипической.

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 (норкулут, примолют), а также 17-ОПК и депо-провера. 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. гипертемзия, участки гиперпигментации кожи, симптомы ги-

перандрогении (гирсутизм, гипертрихоз, акне). Нередковыявляются инсулин - независимый диабет II типа, дислипопротеинемия. На фоне терапии прогестагенами - производными 19-норстероидов - у таких больных может отмечаться отрицательная 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 фармакологичекому 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 приема 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 приеме. Он хорошо абсорбируется, после перорального

приема максимальная концентрация в крови достигается через 0,5-2,5 часа.

Дюфастон обладает исключительно протестагенной 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 но 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 измененной функции других эндокринных желез.

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

Двухфазные эстроген-гестагенные препараты, зарегистрированные в России

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Эстроген**  **(мг/сут.)** | **Доза** | **Прогестаген (мг/сут.)** | **Доза** |
| **Фемостон** | **17(3-эстрадиол** | **2,0** | **дидрогестерон** | **10,0** |
|  | **(микронизи-** |  |  |  |
|  | **рованный)** |  |  |  |
| **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** | **эсрадиол-валерат** | **2,0** | **норгестрел** | **0,5** |

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

В последние 3-4 года назначение ЗГГ 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 трехфазные гормональные препараты, в которые, наряду с эстрогенньм 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 трехфазных препаратов обязательно уточняется состояние эндометрия на 5-6-й день менструального цикла. При задержке менструации назначается гестаген в течение 12-14 дней (Дюфастон по 1-20 мг/сутки,норколут или примолут по 5 мг/сутки, либо провера по 30 мг/сутки). Итак. на 5-б-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 неде-

ли) с недельными перерывами или в непрерывном режиме. Если гистерэктомия произведена по поводу эндометриоза. показано применение двух- либо трехфазных 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 эстралиола в сыворотке крови соответствует таковому в ранней фазе пролиферации. Для эстрадиола валерата и 17{3-эстрадиола эта

доза равна 2 мг/сутки.

В нашей стране имеется многолетний клинический и научный опыт (1991-1993гг) применения двухфазных гормональных препаратов и с 1996 года - трехфазного

препарата. 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 могутобладать антиандрогенным (ципротеронацетат), андрогенным, слабым эстрогенным и антиэстрогенным эффектами. Прогестерон и дидрогестерон {Дюфастон) полностью лишены андрогенных эффектов. Производные 19-норстероидов 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

17р-эстрадиолом. Микронизированная форма быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет постоянную концентрацию в плазме крови без флюктуаций. Дюфастон (дидрогестерон) 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 %). 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 сердечнососудистых заболеваний.

Фемостон назначается в непрерывном режиме, благодаря чему достигается постоянная концентрация в крови эстрадиола и отсутствие возврата климактерических симптомов в течение цикла. 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 решить 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 трехфазные препараты в пременопаузе, в течение последних 2-3 месяцев не отвечающие менструальноподобной реакцией;

- женщины старше 50 лет. Получив информированное согласие женщины, можно отменить двух- или трехфазную 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, ливиал).

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.

ИСТОЧНИК: Журнал акушерства и женских болезней, № 1,1999, с 89-95