

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
Научно-
образовательный
клинический центр
женского здоровья

Менструальный цикл в позднем репродуктивном периоде: расстройства и разумная коррекция

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

В статье обсуждаются стратегии профилактики и лечения менструальной дисфункции в позднем репродуктивном периоде. Особое внимание уделяется возможностям гормональной терапии в периоде менопаузального перехода. Данные наблюдательных исследований демонстрируют положительный результат применения комбинированных оральных контрацептивов при болезненных менструациях и аномальных маточных кровотечениях. Использование комбинированных оральных контрацептивов с целью регуляции менструального цикла одновременно является и методом профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия.

Ключевые слова: менструальный цикл, перименопауза, аномальные маточные кровотечения, комбинированные оральные контрацептивы

Поздний репродуктивный период является одним из тех периодов жизни женщины, когда перестройка гомеостатических механизмов на фоне меняющегося гормонального

фона требует слаженной работы адаптационных систем. Нарушения адаптации на этом этапе жизненного цикла как никогда часто проявляются расстройствами менструальной функции

и многочисленными психовегетативными симптомами [1]. Надо понимать, что параметры нормального менструального цикла для молодых женщин не приемлемы для женщин в позднем репродуктивном периоде, для которого характерно другое соотношение «норма/патология». Недооценка возрастных особенностей функционирования репродуктивной системы может приводить как к гипердиагностике и неоправданным лечебным вмешательствам, так и к несвоевременному выявлению латентной гинекологической патологии. Это определяет актуальность адекватного наблюдения женщин в позднем репродуктивном периоде.

Женщина вступает в поздний репродуктивный период жизни после 35 лет. С 40 лет состояние ее репродуктивной системы часто обозначается понятием «преме-



нопауза». Если поздний репродуктивный период и пременопауза определяются по возрастному критерию, то менопаузальный переход и перименопауза отражают функциональные особенности состояния репродуктивной системы женщин. Понятия «менопаузальный переход» и «перименопауза» не идентичны, но очень близки. Менопаузальный переход начинается тогда, когда менструальные циклы теряют стабильную продолжительность на фоне изолированного повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а заканчивается вместе с последней менструацией. Перименопауза отсчитывается с того же момента, что и менопаузальный переход, но захватывает еще 12 месяцев после последней менструации. Однако установить время менопаузы (последней менструации) возможно только по истечении 12 месяцев, поэтому годичная разница в понятиях «перименопауза» и «менопаузальный переход» имеет чисто терминологическое значение.

Согласно модифицированной классификации стадий климактерия PENN-5 (система стадирования по 5 группам для более точного выявления изменений длины цикла), менопаузальный переход имеет три этапа, два из которых приходятся на пременопаузу [2]. В ранней фазе менопаузального перехода менструальный цикл теряет свою регулярность и становится вариабельным по продолжительности межменструальных промежутков с отклонениями от 7 дней и более. Поздняя фаза менопаузального перехода характеризуется «пропусками» двух и более менструаций, появлением межменструальных интервалов продолжительностью до 60 дней при повышении уровня ФСГ до 40 МЕ/л и более [3], и ее начало позволяет предсказывать время ожидаемой менопаузы в пределах от 2,6 до 3,3 лет [4]. Отсутствие менструаций в течение года у женщины старше 45 лет в 90% случаев означает наступление менопаузы.

В опровержение ранним представлениям о линейном снижении овариальной секреции, современный взгляд на эндокринные особенности у женщин старшего репродуктивного периода предполагает значительные флуктуации уровней гормонов. Угасание функции яичников вследствие снижения фолликулярного пула, нарушения фолликулогенеза, усиление апоптоза и атрезии фолликулов начинаются задолго до перименопаузы. Возрастное снижение количества фолликулов носит биэкспоненциальный характер и ускоряется более чем в 2 раза, когда их количество падает ниже 25 тыс. (это происходит в среднем в 37,5 лет). Интервал времени от начала снижения фолликулярного пула до менопаузы составляет около 13 лет [5]. Концентрация циркулирующего ФСГ в течение позднего репродуктивного периода и последующего менопаузального перехода прогрессивно повышается [6, 7], что связано, скорее, со снижением продукции ингибина, нежели эстрадиола [7, 8]. Уровень эстрадиола в перименопаузе колеблется вместе с уровнем ФСГ, достигая порой значений, свойственных женщинам моложе 35 лет, и существенно снижаясь только к концу менопаузального перехода. Уровень прогестерона между тем уже в ранней фазе менопаузального перехода оказывается ниже, чем в среднем репродуктивном возрасте, несмотря на ежемесячные менструации, и варьирует в зависимости от индекса массы тела, отражая обратную корреляцию с этим антропометрическим показателем [7]. В поздней фазе менопаузального перехода наряду со снижением фолликулогенеза растет частота ановуляции, что сопровождается значительным стойким снижением секреции прогестерона [8]. Уровень тестостерона на протяжении менопаузального перехода существенно не меняется [6]. Протеины, продуцируемые клетками гранулезы, – ингибин и активин – также играют важную

Выбор метода контрацепции у женщин старше 40 лет зависит от частоты половых актов, сексуальных проблем, сопутствующих соматических заболеваний и потребности в неконтрацептивных эффектах, среди которых важное значение имеет регуляция нарушенного менструального цикла.

роль в процессе изменений гормонального гомеостаза. В зависимости от наличия той или иной субъединицы различают два гетеродимера ингибина – ингибин А, продукт желтого тела, и ингибин В, секретируемый антральными и доминантными фолликулами. Соответственно, уровень ингибина А повышается в лютеиновую фазу, ингибина В – в фолликулярную фазу, но оба они подавляют гипофизарную секрецию ФСГ. Активины, напротив, стимулируют гипофизарное высвобождение ФСГ и являются производными ингибина А и ингибина В.

В позднем репродуктивном периоде и далее на протяжении менопаузального перехода уровни ингибина В в ранней фолликулярной фазе и ингибина А в лютеиновой фазе понижаются одновременно с повышением концентрации ФСГ [8]. Концентрация активина А в перименопаузе, наоборот, растет. Активин А влияет на секрецию ФСГ в меньшей степени, чем ингибины, но совместное действие этих протеинов на гипофизарную секрецию обеспечивает повышение концентрации ФСГ даже в отсутствие снижения овариального синтеза эстрадиола. Еще один маркер овариального резерва – антимюллеров гормон (АМГ) – секретируется клетками гранулезы вторичных и преантральных фолликулов, его циркулирующая концентрация остается относительно стабильной в течение менструального цикла и коррелирует с числом ранних антральных фолликулов. Уровень

АМГ значительно и прогрессивно уменьшается на протяжении всего менопаузального перехода [9]. Таким образом, во время перименопаузы разнообразие эндокринных изменений обуславливает существование многочисленных клинических вариантов климактерия, каждый из которых может стать основой патологического состояния и должен быть оценен с позиций соответствия физиологической норме.

Диагноз менопаузального перехода базируется на клинических признаках. Измерение концентраций гормонов не позволяет идентифицировать стадию менопаузального перехода и точно предсказать время менопаузы. Изолированное повышение ФСГ в ранней фолликулярной фазе становится очевидным у многих женщин старше 40 лет и связано с прогнозом снижения фертильности, но существенное варьирование от цикла к циклу определяет его низкую прогностическую ценность как маркера прекращения менструаций [3]. Следовательно, с клинической точки зрения предполагать вступление женщины в менопаузальный переход можно тогда, когда у нее начинаются отклонения в регулярном менструальном цикле в возрасте после 40 лет.

Диагностика этих отклонений базируется прежде всего на сформировавшемся в репродуктивном периоде индивидуальном ритме менструаций и, во вторую очередь, на представлениях о параметрах нормального менструального цикла, свойственных зре-

лому репродуктивному возрасту. В индивидуальных случаях допускается варьирование этих параметров в следующих пределах:

1. Длительность менструального цикла от первого дня менструации до первого дня следующей менструации в пределах от 21 до 42 дней. Клиническая диагностика менопаузального перехода подразумевает вариабельность продолжительности цикла, выходящую на неделю и более не за указанные пределы, а за пределы стабильного цикла, характерного для конкретной женщины. Сокращение менструального цикла менее 21 дня обозначается термином «полименорея», удлинение более 42 дней – олигоменорея, отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более – аменорея.

2. Количество дней менструального кровотечения от 3 до 7 и количество теряемой крови до 80 мл. Под менструальным кровотечением подразумеваются кровяные выделения, для контроля которых в течение суток недостаточно одного стандартного гигиенического средства. Кровяные выделения меньшей интенсивности обозначаются как кровомазанье. Количество дней кровотечения в нормальном менструальном цикле составляет от 3 до 7, кровомазанье не учитывается. Уменьшение продолжительности менструального кровотечения – гипоменорея; увеличение – меноррагия. К меноррагиям относят также менструальные кровотечения, сопровождающиеся повышенной потерей крови, которая оценивается по субъективному ощущению усиления менструальных выделений или по объективному критерию снижения уровня гемоглобина после менструации (можно также ориентироваться на количество гигиенических средств, используемых женщиной: если одного гигиенического средства с максимальной способностью контроля кровотечения хватает не более чем

на 2 часа, правомерно говорить о меноррагии).

3. Отсутствие кровотечений и кровомазанья, помимо циклических менструаций. Ациклические кровотечения или кровомазанье обозначаются как метроррагии. Предменструальное и постменструальное кровомазанье считается патологическим, если общее количество дней менструации превышает неделю. Ациклические кровяные выделения могут возникать в любой день менструального цикла при сохраненном ритме менструации, но могут также представлять форму нарушений при отсутствии нормального менструального ритма (например, метроррагия – длительное необильное кровотечение/кровомазанье после задержки менструации). При наличии обильных ациклических кровотечений используется термин «менометроррагия» (приведенный выше пример с обильным кровотечением, превышающим обычные менструальные выделения, характерные для женщины). Под менометроррагией понимают также сочетание меноррагий (обильных регулярных менструаций) и метроррагий (ациклических кровяных выделений).

4. Отсутствие жалоб, связанных с менструациями. Здоровая женщина не должна ощущать ни приближение менструации, ни каких-либо болезненных или других неприятных симптомов во время менструального кровотечения. Незначительный дискомфорт, впрочем, допустим, но если предменструальные/менструальные симптомы нарушают качество жизни женщины или ее окружения и вынуждают менять привычный образ жизни, то необходимо рассматривать их как патологию, выявлять их причины (не всегда функциональные!) и прибегать к лечению. В отсутствие органического или экстрагенитального субстрата нарушений жалобы, ассоциированные с лютеиновой

Два противозачаточных средства признаны лидерами программы коррекции менструального цикла у женщин в перименопаузе: комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра®), и левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (Мирена®).



фазой менструального цикла, классифицируются как предменструальный синдром, а боль во время менструации изолированно или в совокупности с вегетативными расстройствами – как дисменорея.

5. Окончание менструальной функции не ранее 40–45 лет. Менопауза обычно наступает в возрасте 50–53 лет. Прекращение менструаций в возрасте до 40 лет обозначается как преждевременная менопауза, а в промежутке от 40 до 45 лет – ранняя менопауза.

Помимо нарушений менструального цикла, к симптомам перименопаузы относят появление вазомоторных и психовегетативных расстройств. Классические примеры вазомоторных нарушений – приливы жара и ночная потливость – обычно ассоциированы со стойким снижением секреции эстрадиола ниже уровня ранней фолликулярной фазы нормального менструального цикла (< 80 пг/мл), и, следовательно, они возникают позже нарушений менструального цикла, обычно в позднюю фазу менопаузального перехода или в постменопаузе. Психовегетативные расстройства могут появиться на ранней стадии менопаузального перехода и даже еще раньше, до появления менструальной дисфункции. Важно понимать, что их причиной является не столько дефицит эстрогенов, сколько непредсказуемые колебания гормонального фона, вызывающие ответную дезадаптивную реакцию со стороны отделов центральной и вегетативной нервной системы. Отклонения менструального цикла, связанные с его вариабельной продолжительностью, естественно, являются нормой для перименопаузы. Но одновременно с формированием олигоменореи – аменореи у женщины может измениться характер самих менструаций, приобретающих черты аномальных маточных кровотечений. Аномальные маточные кровотечения возникают в результате относительно высокой ациклической продук-

ции эстрогенов при относительно низкой продукции прогестерона во время менопаузального перехода. Но именно эта физиологическая эндокринная особенность перименопаузы может стать причиной повышения риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Среди женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузе возрастной группы 45 и более лет наблюдается трехкратное повышение риска пролиферативных заболеваний эндометрия. Это особенно четко прослеживается по динамике распространенности простой гиперплазии эндометрия в разных возрастных группах [10]. Простая гиперплазия эндометрия в перименопаузе может рассматриваться как закономерная реакция слизистой оболочки тела матки на непокровную эстрогенную стимуляцию, то есть считаться вариантом нормы, если она не сопровождается аномальными маточными кровотечениями.

Наиболее часто в периоде менопаузального перехода аномальные маточные кровотечения представлены расстройствами, не имеющими органического субстрата и носящими название дисфункциональных маточных кровотечений. Причина развития дисфункциональных маточных кровотечений остается неизвестной. Нарушения овуляторной функции яичников являются неизбежной составляющей менопаузального перехода, но лишь незначительная часть ановуляторных циклов заканчивается кровотечениями. Выявленная взаимосвязь между развитием дисфункциональных маточных кровотечений и отягощенным преморбидным фоном, стрессовыми ситуациями, нарушениями в репродуктивной системе позволяет предположить, что дисфункциональные маточные кровотечения становятся результатом срыва адаптационных механизмов репродуктивной системы, позволяющих в обычных условиях «завершать» менструальноподобное кровотечение ановулятор-

В отличие от этинилэстрадиола, устойчивого к печеночному метаболизму, эстрадиола валерат, входящий в состав контрацептива Клайра®, быстро метаболизируется, превращаясь в гормоны, идентичные натуральным эстрогенам: 17-бета-эстрадиол, эстрон и эстриол.

ного цикла в нормальные сроки и с нормальной кровопотерей.

В связи с реальными трудностями разделения нормы и патологии менструального цикла в перименопаузе, стратегия профилактики и лечения менструальной дисфункции в этом периоде жизни женщины складывается из нескольких составляющих:

1. Подлежат устранению симптомы, нарушающие качество жизни пациенток, а именно: меноррагия, менометроррагия, дисменорея, проявления предменструального синдрома, а также разнообразные симптомы гипоталамической и вегетативной дисфункции.
2. Ановуляция, свойственная менопаузальному переходу, ассоциирована с высоким риском гиперпластических процессов репродуктивной системы, обусловленным постоянной эстрогенной стимуляцией. Следовательно, женщины в перименопаузе должны проходить регулярное обследование с целью раннего выявления пролиферативных заболеваний и получать своевременную лечебно-профилактическую помощь.
3. Нарушения менструальной функции часто сочетаются с различными расстройствами, особенно вегетативной дисфункцией и метаболическими нарушениями, которые также следует корректировать даже в отсутствие жалоб во избежание формирования патологической взаимосвязи гормональных и обменных аномалий, поддерживающих друг друга.

Сокращение объема и длительности менструального кровотечения на фоне использования ЛНГ-ВМС Мирена® сопровождается увеличением уровня гемоглобина и ферритина, что позволяет рассматривать этот метод как альтернативу медикаментозному оральному и хирургическому лечению меноррагии.

Наблюдение женщин в процессе менопаузального перехода должно быть активным, но не агрессивным. Программы скрининга приняты только в практике профилактических мер по снижению частоты заболеваний шейки матки и молочных желез. Нет никакой необходимости проводить какое-либо дополнительное обследование, включая гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, здоровой женщине в периоде менопаузального перехода, не предъявляющей жалоб и не состоящей в группе риска по раку эндометрия. Задержки менструаций, укорочение менструального цикла, эпизоды олигоменореи и аменореи не расцениваются как жалобы или патологические симптомы. Формируя группы риска по заболеваниям эндометрия, следует помнить, что факторы риска атипичной гиперплазии совпадают с факторами риска рака эндометрия [11]. В пременопаузе к ним относятся ожирение, сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, длительные нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде (хроническая ановуляция), отсутствие родов (при условии отсутствия приема прогестинсодержащих препаратов). Структура факторов риска простой гиперплазии носит несколько иной характер. Это полностью укладывается в концепцию, выдвинутую А. Ferenczy и М. Gelfand и подразумевающую наличие двух «путей

для эндометрия»: путь гиперплазии или неоплазии. Данная концепция не признает постепенного нарастания гиперпластических изменений, а постулирует в виде единственного морфологического дискретного фактора, отличающего доброкачественные повреждения эндометрия от потенциально злокачественных процессов, цитологическую атипию.

Несмотря на относительную редкость выявления атипичной гиперплазии и рака эндометрия в пременопаузе, нарушения менструального цикла в виде аномальных маточных кровотечений требуют обследования ввиду онкологической настороженности. При полименорее и меноррагии допустимо ограничиться гинекологическим осмотром и УЗИ на 5–8-й день от начала менструального кровотечения и планировать дальнейшую тактику ведения женщины в зависимости от полученных результатов. Метроррагии и менометроррагии заслуживают более радикального подхода, так как чаще отражают тяжелую патологию эндометрия. Независимо от результатов УЗИ большим с этими формами нарушений рекомендуется морфологическое исследование эндометрия, полученного при биопсии или кюретаже.

Лечебно-профилактические мероприятия, имеющие целью контроль менструального цикла и предотвращение заболеваний эндометрия, также не должны проводиться поголовно всем женщинам в перименопаузе. Здоровые женщины, не входящие в группу риска рака эндометрия, единственной жалобой которых является нерегулярный цикл, могут получить рекомендации по здоровому образу жизни и разъяснения об особенностях течения климактерического периода и симптомах, требующих медицинского вмешательства. В рамках рекомендаций по соблюдению здорового образа жизни врач может предоставить информацию о витаминно-минеральных комплексах и биологически активных

добавках, способных повысить адаптационные возможности организма и избежать патологического течения климакса. Наличие аномальных маточных кровотечений требует контроля менструального цикла с учетом органического или функционального субстрата кровотечений и дополнительных целей женщины.

Для женщин, живущих половой жизнью, вне зависимости от частоты и регулярности половых актов, оптимальным вариантом выбора регуляции менструального цикла является гормональная контрацепция. Принципиально важно, что данный вид препаратов может быть рекомендован и тем женщинам, у которых менопаузальный переход протекает относительно благополучно, сопровождаясь только задержками менструаций. Контроль менструального цикла может быть эффективно осуществлен с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК), при условии, что пациентка не курит и не имеет других противопоказаний к использованию этой группы препаратов. Применение КОК с целью предохранения от беременности актуально вплоть до окончания перименопаузы. Естественное снижение фертильности после 37 лет не означает снижения потребности в контрацепции, тем более что беременность у женщин старше 40 лет сопровождается повышенным риском врожденных и хромосомных аномалий развития плода, спонтанных аборт, осложнений беременности, а также увеличением материнской заболеваемости и смертности [12]. Выбор контрацептивного метода в возрастной группе старше 40 лет диктуется многими обстоятельствами: частота половых актов, сексуальные проблемы, сопутствующие соматические заболевания и потребность в дополнительных неконтрацептивных эффектах, среди которых на первом месте стоит задача регуляции нарушенного менструального цикла [13]. Согласно данным Кокрановских обзоров, рандомизиро-



ванные контролируемые исследования предоставляют некоторое число доказательств в пользу эффективности КОК для лечения дисменореи или редукции менструальной кровопотери [14, 15] по сравнению с другими видами терапии. Данные наблюдательных исследований демонстрируют положительный результат применения КОК в отношении болезненных менструаций и аномальных маточных кровотечений [16, 17]. Основываясь на этих данных, современные клинические рекомендации предлагают использовать КОК в качестве метода лечения тяжелых маточных кровотечений [18]. Вместе с тем использование КОК с целью регуляции менструального цикла становится одновременно методом профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия. Известно, что комбинированные гормональные противозачаточные средства снижают риск рака эндометрия [19, 20] в прямой зависимости от длительности их применения.

Пользу от регуляции нарушенного менструального цикла и профилактики гиперплазии и рака эндометрия одновременно с достижением контрацептивного эффекта следует соотносить с возможными рисками применения КОК, которые закономерно увеличиваются с возрастом.

При наличии противопоказаний к применению эстроген-содержащих противозачаточных средств контроль аномальных маточных кровотечений и гиперплазии эндометрия у сексуально активных женщин можно осуществить с помощью чисто прогестагенных контрацептивов. Чисто прогестагенные контрацептивы включают большую группу препаратов, среди них выделяют инъекционные, оральные лекарственные средства, гормонально-высвобождающие внутриматочные системы и имплантаты. Непрерывный режим введения прогестагенов в адекватной дозе приводит к децидуализации стромы и атрофии железистого эпителия эндометрия. Прием-

лемость того или иного контрацептива во многом определяется способом его введения.

Выбор конкретного гормонального средства в пределах двух указанных групп обычно не регламентируется, хотя очевидно, что разные препараты обладают разным потенциалом как в регуляции менструального цикла, так и в отношении безопасности применения. На сегодняшний день два противозачаточных средства признаны лидерами программы коррекции менструального цикла у женщин в перименопаузе: комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра®), и левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛИНГ-ВМС) (Мирена®) [21].

Комбинация эстрадиола валерата и диеногеста во многих странах зарегистрирована как средство лечения меноррагий [22]. Преимуществами КОК Клайра® в контроле менструального цикла и избыточной пролиферации эндометрия является сильный прогестагенный потенциал диеногеста [23, 24], динамический четырехфазный режим дозирования, обеспечивающий доминирование эстрогена в раннюю фазу приема и доминирование прогестина в середине и заключительной фазе цикла, а также пролонгация приема до 26 дней 28-дневного цикла. Сравнение препарата Клайра® с низкодозированным КОК, содержащим левоноргестрел, применяемым в стандартном режиме, продемонстрировало лучший профиль контрацептива Клайра® в отношении количества дней кровотечений и кровопотери за отслеживаемые интервалы времени [25]. Платебоконтролируемые исследования показали достоверно большую редукцию менструальной кровопотери на 353–373 мл за 90-дневный интервал наблюдения по сравнению с плацебо (130 мл), сопровождавшуюся существенным повышением уровня гемоглобина и концентрации ферритина [26, 27].

Для периода менопаузального перехода при выборе лекарственного средства крайне важно соблюсти принцип безопасности. Возрастные нарушения метаболизма, которые начинают прогрессивно нарастать у женщины по мере приближения менопаузы, не следует дополнительно провоцировать медикаментами. С позиций безопасности Клайра® имеет преимущества перед КОК, содержащими этинилэстрадиол. В отличие от этинилэстрадиола, устойчивого к печеночному метаболизму, эстрадиола валерат быстро метаболизируется, превращаясь в гормоны, идентичные натуральным эстрогенам: 17-бета-эстрадиол, эстрон и эстриол. Эффект 2–3 мг 17-бета-эстрадиола в отношении синтеза печеночных белков в несколько раз ниже, чем активность 20–30 мкг этинилэстрадиола, что влечет за собой в несколько раз менее выраженную активацию свертывания крови и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, следовательно, меньшую вероятность побочных реакций и осложнений. При этом восполнение утраченных в связи с подавлением фолликулогенеза позитивных эффектов эндогенных гормонов достигается лучше, чем при использовании этинилэстрадиол-содержащих препаратов. Это связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, прием препарата Клайра® компенсирует снижение продукции всех трех фракций эстрогенов. Во-вторых, биоидентичные метаболиты эстрадиола валерата реализуют свое действие не только через рецепто-

Не следует пренебрегать гормональной терапией при наличии гинекологических показаний к ее назначению, поскольку она является мощным средством профилактики многих хронических заболеваний и способствует улучшению качества жизни женщины.

ры эстрогенов 1-го типа (тип альфа), как этинилэстрадиол, но и через рецепторы 2-го типа (тип бета), преобладающих в сосудах и центральной нервной системе. Непролиферативные эффекты, транслируемые рецепторами 2-го типа, улучшают сосудистую функцию и положительно влияют на обмен нейротрансмиттеров в головном мозге. В результате переносимость препарата Клайра® повышается, что было отмечено в клинических исследованиях [28].

Не исключено, что дальнейшие исследования профиля безопасности контрацептивов, содержащих аналог натурального эстрадиола, позволят сократить количество противопоказаний к их применению по сравнению с этинилэстрадиол-содержащими КОК. Но пока идет накопление данных, при назначении любых комбинированных гормональных контрацептивов клиницисты должны пользоваться одними и теми же критериями приемлемости [29] и при наличии противопоказаний к применению КОК выбирать для предохранения от беременности и контроля кровотечений прогестагенные контрацептивы.

Среди прогестагенных контрацептивов лечебное показани-

е к применению у пациентов с обильными маточными кровотечениями во многих странах имеет левоноргестрел-содержащая внутриматочная система [30]. По данным литературы, применение ЛНГ-ВМС у женщин с меноррагией приводит к снижению менструальной кровопотери на 80% уже через 3 месяца после введения, а за 12 месяцев – на 95% и более [31]. Сокращение объема и длительности менструального кровотечения на фоне использования ЛНГ-ВМС Мирена® сопровождается увеличением уровня гемоглобина и ферритина. Указанные свойства ЛНГ-ВМС позволяют рассматривать его как альтернативу медикаментозному оральному и хирургическому лечению меноррагии [30, 31].

Для женщин, не живущих половой жизнью, предотвращение повторных эпизодов аномальных маточных кровотечений обычно рекомендуется проводить с помощью прогестинов, назначаемых в циклическом режиме. В отношении способности прогестинов контролировать менструальный цикл при склонности к кровотечениям единого мнения не существует. Так, эффективность оральной формы медроксипрогестерона

ацетата, часто назначаемой в США в циклическом режиме приема, не была подтверждена в клинических исследованиях. Тем не менее прогестины остаются одним из наиболее популярных методов профилактики гиперплазии эндометрия и регуляции менструального цикла [32] в перименопаузе. Соблюдение принципа максимальной безопасности терапии предполагает преимущественное назначение тех прогестинов, которые обладают максимально избирательным действием на эндометрий и минимальным влиянием на метаболизм.

Гормональная терапия не исчерпывает все возможности медикаментозной и нелекарственной терапии в периоде менопаузального перехода. Безусловно, в процессе наблюдения пациентов необходима коррекция образа жизни, устранение факторов риска заболеваний, ассоциированных с менопаузой. Однако не следует пренебрегать гормональной терапией при наличии гинекологических показаний к ее назначению, поскольку она является мощным средством профилактики многих хронических заболеваний и способствует улучшению качества жизни. ☺

Литература

1. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
2. Gracia C.R., Sammel M.D., Freeman E.W. et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition // *Menopause*. 2005. Vol. 12. № 2. P. 128–135.
3. Randolph J.F., Crawford S., Dennerstein L. et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 8. P. 3034–3040.
4. Harlow S.D., Cain K., Crawford S. et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of the late menopausal transition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 9. P. 3432–3438.
5. Welt C.K., Smith P.C., Taylor A.E. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 9. P. 4569–4574.
6. Randolph J.F., Sowers M., Gold E.B. et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 4. P. 1516–1522.
7. Santoro N., Lasley B., McConnell D. et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 6. P. 2622–2631.
8. Santoro N., Isaac B., Neal-Perry G. et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 11. P. 5502–5509.
9. Hale G.E., Zhao X., Huges C.L. et al. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 8. P. 3060–3067.
10. Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. и др. Дисфункциональные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. № 5. С. 71–75.



Клайра

Контрацепция с женской формулой

Реклама



Отличное самочувствие* Менструальный комфорт** Стабильный вес***

Краткая инструкция по применению

Длительная форма и состав. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток, пленочно-жесткого розового, пленочно-жесткого и коричневого цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Таблетки-заполнители содержат 3 мг эстрадиола валерата (микро-20), розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро-20) и 2 мг дроспирона (микро), пленочно-жесткие активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро-20) и 3 мг дроспирона (микро), красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: пероральная контрацепция.
Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоцитозы в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе, состояние, предшествующее тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе, наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т. ч. обильное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, острые и хронические заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия), мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе, сахарный диабет с осложнениями, панкреатит с выраженными симптомами, гиперлипидемия в настоящее время или в анамнезе, печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени), опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе, выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе, половые органы или молочные железы) или подозрение на них, феохромоцитомы, беременность или подозрение на нее, повышение уровня кальция в сыворотке крови или склонность к высоким кальциевым веществам.

*Вспомогательным препаратом исследования (Eurostat Efficacy Study) с участием 1377 женщин (18–50 лет в течение 20 циклов, 89,7% и 86,4% женщин отметили, что их эмоциональное и физическое самочувствие улучшилось, соответственно или осталось прежним при приеме Клайры, Зейли и Эйлс J. Contracept. Reprod. Health Care 2009; 14: 221–232.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоцитозов; курение; ожирение; дислипидемия; имобилизация; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушения сердечного ритма; наличие анатомических нарушений периферического кровообращения; обильная правая ягодица; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет; острая коронарная больная; ангиопатии; уремический синдром; болезнь Кюна и Явановый колит; серповидно-клеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; плеврит; плевриты; заболевания, связанные с вознившие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холангиты, отек легких, увеличение печени, порфирия, герпес беременных, хворя Сиденгама), послеродовой период.

Препарат Клайра показан только после наступления менопаузы.
Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся: изменение, дисменорея, нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагии), дискомфорт и боли в молочных железах, нарушения в области сосудов, боли в сосудах, яиче, головная боль (в т.ч. головная боль «напрямую»), повышение массы тела, боли в животе (в т.ч. вагинальные кровотечения).

Состав и упаковка: по рецепту.
Регистрационный номер: ЛП-00010. Аутентичная версия инструкции от 21.10.2010 г.
Регистрирующий орган: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии (Роспотребнадзор).

Подробная информация содержится в инструкции по применению.
**У женщин, применяющих Клайру, отмечено значительное снижение менструального кровотечения по сравнению с плацебо. Friesz IS, Muck-Salm B, Reproductive Med 2009; 10(2): 109–114.
***В исследовании Oral Contraceptive Study с участием 389 женщин, применяющих Клайру в течение 7 циклов, средняя масса тела оставалась без изменений. Masiugi D, Nelson A, Pake S, and co. Abstract and oral presentation at the Congress of the European Society of Gynecology, 16–18 September 2009, Rome, Italy.



Bayer HealthCare

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
L.RU.WN.05.2012.0135

11. Iatrakis G., Zervoudis S., Saviolakis A. et al. Endometrial cancer's risk factors in premenopausal women: study of 81 cases. 6th Congress European Society Gynecology: Abstracts. 2005. P. 87–88.
12. FFPRHC Guidance (January 2005) Contraception for women aged over 40 years / Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2005. Vol. 31. № 1. P. 51–63.
13. Clinical guidance: contraception for women over 40 years / Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2010 // www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf
14. Wong C.L., Farquhar C., Roberts H. et al. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 2. CD002120.
15. Farquhar C., Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 4. CD00154.
16. Callejo J., Diaz J., Ruiz A. et al. Effect of a low-dose oral contraceptive containing 20 mg ethinylestradiol and 150 mg desogestrel on dysmenorrhea // Contraception. 2003. Vol. 68. № 3. P. 183–188.
17. Endricat J., Shapiro H., Luccari-Lax E. et al. Canadian, multicenter study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2009. Vol. 31. № 4. P. 340–347.
18. Heavy Menstrual Bleeding (NICE Clinical Guideline 44). National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 // www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44quickrefguide.pdf.
19. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004 // Br. J. Cancer. 2006. Vol. 95. № 3. P. 385–389.
20. Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliot A.M. et al. Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study // BMJ. 2007. Vol. 335. № 7621. P. 651.
21. Calaf-Alsina J. Mastering menstruation: a challenge for hormonal contraception // Gynaecol. Forum. 2011. Vol. 16. № 1. P. 3.
22. Poromaa I.S. Estradiol valerat combined with dienogest: a new concept contraceptive pill for women with heavy menstrual bleeding // Gynaecol. Forum. 2011. Vol. 16. № 1. P. 10–13.
23. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile // Steroids. 2008. Vol. 73. № 2. P. 222–231.
24. Teichmann A. Pharmacology of estradiol valerate/dienogest // Climacteric. 2003. Vol. 6. Suppl. 2. P. 17–23.
25. Ahrendt H.J., Makalova D., Parke S. et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel // Contraception. 2009. Vol. 80. № 5. P. 436–444.
26. Jensen J.T., Machlitt A., Mellinger U. et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding // Fertil. Steril. 2009. Vol. 93. Suppl. 3. S32.
27. Fraser I.S., Zeun S., Machlitt A. et al. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Int. J. Gynecol. Obstet. 2009. Vol. 107. Suppl. 2. S183.
28. Fraser I.S., Römer T., Parke S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerat and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 10. P. 2698–2708.
29. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ: адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции. 4-е изд. ВОЗ, 2009». М., 2012.
30. Lethaby A.D., Cooke I., Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 4. CD002126.
31. Григорьева В.А., Айламазян Э.К., Тарасова М.А. и др. Левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система как метод лечения гиперполименореи у женщин с миомой матки // Гинекология. 2004. Т. 6. № 5. С. 245–248.
32. Ringa V., Piaux S., Varnoux N. Use of progestins: a survey of 2591 French premenopausal women enrolled in a cohort study // J. Clin. Endocrinol. (Abstr. 11th World Congr. Gynecol. Endocrinol.). 2004. P. 186.

Menstrual cycle during the late reproductive period: disorders and rational correction

I.V. Kuznetsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Educational Clinical Center for Women's Health

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

The author discusses treatment and prevention strategies in late reproductive age women with menstrual dysfunction focusing at hormonal therapy during the menopausal transition. The results of observational studies have demonstrated positive effects of combined oral contraceptives on painful menstruations and abnormal uterine bleedings. Administration of combined oral contraceptives for cycle control also contributes to the prevention of endometrial proliferative diseases.

Key words: menstrual cycle, perimenopause, abnormal uterine bleedings, combined oral contraceptives