

МЕНОПАУЗА И КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИНЫ

МГТ STEP BY STEP



FELICITA SALA. SHE MADE A MONSTER. HOW MARY SHELLEY CREATED FRANKENSTEIN



Автор:
Юлия Анатольевна
Филяева,
врач акушер-гинеколог,
к.м.н.

ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИНЫ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ 2021 ГОДА

Перименопауза в жизни женщины – это эпоха перемен, которую мы можем и должны пройти вместе с ней. Мы – это врачи гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Для этого необходимо лишь понимание процессов, происходящих в организме женщины в этом периоде жизни и знание клинических рекомендаций по данному вопросу.

Теоретические знания и клинические рекомендации доступны к самостоятельному прочтению. Нам представляется более важным поделиться практическим опытом, показать, как мы работаем с такими пациентками step by step.

Цель – здоровое старение – сохранить физическую, психическую, сексуальную, социальную активность на долгие годы.

Менархе

Стадия	**-5**	**-4**	**-3b**	**-3a**
Терминология	**РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД**			
	Ранний	Расцвет	Поздний	
Продолжительность	Различная			
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ				
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/ продолжительности
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ				
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			 Низкий Низкий	 Различный Низкий Низкий
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ				
Симптомы				

Таблица 1. Критерии для определения этапов функционирования репродуктивной системы женщин по STRAW +10 [1]

Рис. Когда и как все начинает меняться?



	ПМ (0)					
	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
	ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Поздний	Ранняя			Поздняя
	Перименопауза					
	Различная	1–3 года	2 года (1 + 1)		3 года – 6 лет	Остальной период жизни
	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
	↑ Различный Низкий Низкий	↑ >25МЕ/л Низкий Низкий	Различный Низкий Низкий		Стабильный Очень низкий Очень низкий	
	Низкое	Низкое	Очень низкое		Очень низкое	
		Вазомоторные симптомы *Вероятно*	Вазомоторные симптомы *Весьма вероятно*			Симптомы атрофии мочеполового тракта *Усугубление*

Задачи:
- снятие симптоматики (климактерический синдром);
- профилактика болезней старости;
- влияние на продолжительность и качество жизни.

Наши помощники и инструменты:
- клинические рекомендации;
- МКБ-10;
- STRAW +10;
- клинический случай.

Коды и диагнозы МКБ-10 (международной классификации болезней 10-го пересмотра), с помощью которых необходимо кодировать данные состояния.
- **E28.3** Преждевременная менопауза.
- **N95.0** Постменопаузные кровотечения.
- **N95.1** Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Связанные с менопаузой такие симптомы, как приливы, бессонница, головные боли, нарушение внимания.
- **N95.2** Постменопаузный атрофический вагинит. Старческий (атрофический) вагинит.
- **N95.3** Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой. Синдром после искусственной менопаузы.
- **N95.8** Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода.
- **N95.9** Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные.

STRAW +10

Этапы старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW), система критериев, с помощью которой практикующие врачи и исследователи смогли выделять различные этапы функционирования репродуктивной системы женщин, начиная с подросткового возраста вплоть до наступления менопаузы и далее постменопаузы.

Для принятия решения учитывают такие критерии, как менструальный цикл, УЗ-оценка овариального запаса, данные некоторых гормонов, а также симптомы, характерные для дефицита половых стероидов (см. табл. 1).

Менархе

Стадия	-5	-4	-3b	-3a
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД			
	Ранний	Расцвет	Поздний	
Продолжительность	Различная			
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ				
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/ продолжительности
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ				
Эндокринные				
ФСГ			Низкий	Различный
АМГ			Низкий	Низкий
Ингибин В				Низкий
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ				
Симптомы				

Таблица 2. Определение репродуктивного периода жизни пациентки С. по STRAW +10 [1]

Наша пациентка С., 49 лет, индекс массы тела (ИМТ) – 20

Жалобы (появились в течение 1 года):

- задержки менструации вплоть до 3 месяцев, менструации стали короче, скуднее;
- приливы, в частности ночные (эпизодически), потливость, раздражительность;
- нарушения мочеиспускания;
- сухость при половом акте;
- снижение качества жизни;
- профилактический осмотр ежегодный – норма;
- самостоятельно протестировала себя на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в течение нескольких циклов. Результат: 30–3 МЕ/л. Пациентка сравнивала результат с отсечкой 25 МЕ/л, что, как ей казалось, определило бы ее состояние как климактерий, но убедительного ответа от лабораторных данных не получила.

Анамнез:

- менструальный цикл с 14 лет по 6 дней через 30 дней, регулярный, менструации безболезненные, умеренные по количеству;
- Б-3, Р-3, б/о;
- половая жизнь регулярная, отмечает снижение любрикации и дискомфорт при половом акте; контрацепция – барьерная, спермициды;
- гинекологические заболевания – отрицает (в анамнезе криодеструкция шейки матки с диагнозом «эрозия»);
- соматические заболевания отрицает;
- наследственность не отягощена (онкоанамнез, тромбоанамнез, анамнез по сахарному диабету отрицает).

ВОПРОС №1

Можем ли мы поставить диагноз уже сейчас или необходимо назначить пациентке дообследование? Да/нет? Если да, то какое?

ОТВЕТ

Можем поставить диагноз сразу. Дообследование для уточнения диагноза проводить не нужно. Дообследование необходимо в случае наличия затруднений при определении стадии репродуктивного старения и диагноза по МКБ-10 у па-

	ПМ (0)					
	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
	ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Поздний	Ранняя			Поздняя
	Перименопауза					
	Различная	1–3 года	2 года (1 + 1)		3 года – 6 лет	Остальной период жизни
	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
	↑ Различный Низкий Низкий	↑ >25МЕ/л Низкий Низкий	Различный Низкий Низкий		Стабильный Очень низкий Очень низкий	
	Низкое	Низкое	Очень низкое		Очень низкое	
		Вазомоторные симптомы *Вероятно*	Вазомоторные симптомы *Весьма вероятно*			Симптомы атрофии мочеполового тракта *Усугубление*

циенток моложе 45 лет с жалобами, похожими на климактерический синдром, если:

- ранее были нарушения менструального цикла, в том числе синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- у пациентки удалена матка/эндометрий, то есть оценить менструальную функцию невозможно.

Необходимый объем обследования для уточнения этапа старения и проведения дифференциальной диагностики нарушений менструального цикла у таких пациенток включает определение ФСГ, пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ).

ВОПРОС №2

Какой период жизни женщины по STRAW +10?

ОТВЕТ

Поздняя пременопауза (см. табл. 2).

ВОПРОС №3

Какой диагноз по МКБ-10?

ОТВЕТ

N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины.

Связанные с менопаузой такие симптомы, как приливы, бессонница, головные боли, нарушение внимания.

N95.2 Постменопаузный атрофический вагинит. Старческий (атрофический) вагинит.

ВОПРОС №4

Варианты решений задачи (при условии нормальных результатов дообследования).

1. Не нужна менопаузальная гормональная терапия (МГТ).
2. Противопоказана МГТ.
3. Локально эстрогены.
4. Системно эстрогены.
5. Системно эстрогены и гестагены.
6. Системно эстрогены и гестагены и локально эстрогены.

ОТВЕТ

Будет сформулирован в результате нашего клинического разбора.

Итак, МГТ step by step.

МГТ – основные постулаты:

- время «старта» – до 60 лет;
- «терапевтическое окно» – 10 лет постменопаузы;
- наличие показаний;
- обследование в необходимом и достаточном объеме;
- отсутствие противопоказаний;
- индивидуальный выбор препарата;
- длительность приема – до 65 лет, при наличии показаний – не ограничена.

ВОПРОС №5

Пациентка в «терапевтическом окне»?

- Время «старта» – до 60 лет.
- «Терапевтическое окно» – 10 лет постменопаузы.

ОТВЕТ

Да.

ВОПРОС №6

Есть ли показания к МГТ?

Показания к назначению МГТ:

- вазомоторные симптомы умеренной и тяжелой степени, существенно снижающие качество жизни;
- симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), сексуальной дисфункции;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- преждевременная недостаточность яичников и ранняя менопауза, двусторонняя овариэктомия.

ОТВЕТ

Да. Показания к назначению МГТ есть:

- вазомоторные симптомы умеренной и тяжелой степени, существенно снижающие качество жизни;
- симптомы ГУМС, сексуальной дисфункции;
- профилактика постменопаузального остеопороза.

ВОПРОС №7

Какой объем обследования необходим перед МГТ?

Для ответа на вопрос, требуется выбрать варианты ответа: 1, 2, 3, 4, 5 или 6

1. Консультирование.
2. Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ м/т), маммография, ПАП-тест, артериальное давление (АД).
3. Общий анализ крови (ОАК), биохимический (б/х) анализ крови.
4. ОАК, б/х, коагулограмма, D-димер.
5. 1, 2, 3.
6. 1, 2, 4.

ОТВЕТ

Верный ответ – 5.

Обследование перед назначением МГТ:

- консультирование, в том числе оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО);

- УЗИ м/т;
- маммография;
- ПАП-тест;
- АД;
- ОАК;
- Б/х анализ крови (HbA1c, общий белок, билирубин, креатинин, ХС, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, ТГ).

ВОПРОС №8

Нужны ли дополнительные обследования (выполняются по показаниям)?

- УЗИ печени + АЛТ, АСТ, ГГТ в крови;
- колоноскопия;
- коагулограмма + D-димер;
- G20210A протромбина в гене фактора II + G1691A в гене фактора V.

ОТВЕТ

Нет. У нашей пациентки нет показаний к дополнительному обследованию.

Результаты обследования пациентки:

- УЗИ: матка размерами 43×38×40 мм;
- М-эхо 4,5 мм, яичники – 26×20 и 23×19 мм, визуализируются единичные фолликулы;
- ПАП-тест – NILM, анализ на вирус папилломы человека (ВПЧ) – отрицательно;
- маммография – без патологии;
- АД 120/80 мм рт. ст.;
- ОАК – норма;
- б/х анализ крови– норма;
- ФСГ – 30–3 МЕ/л;
- риск ВТЭО низкий;
- в дополнительных обследованиях не нуждается.

ВОПРОС №9

Нет ли абсолютных противопоказаний к МГТ?

Абсолютные противопоказания к МГТ:

- рак молочной железы, эндометрия, яичников, матки (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени);
- тромбозы (артериальные и венозные) в настоящее время или в анамнезе;
- миома матки с субмукозным расположением узла или полипы эндометрия до их удаления;
- кожная порфирия;
- менингиома (для гестагенов).

ОТВЕТ

Нет. Абсолютных противопоказаний к МГТ у нашей пациентки нет.

ВОПРОС №10

Нет ли относительных противопоказаний к МГТ?

Относительные противопоказания к МГТ:

- ИМТ >30 кг/м^2;
- инсулиновая резистентность, сахарный диабет;
- холелитиаз, холецистит, холецистэктомия;
- холестаз в беременность;
- хронические заболевания печени;
- мигрень;
- дислипидемия;
- неконтролируемая гипертония;
- курение;
- миома матки, эндометриоз;
- ОТрА, ОАГА, ООА;
- коллагенозы;
- эпилепсия.

ОТВЕТ

Нет. Относительных противопоказаний к МГТ у нашей пациентки нет.

ВОПРОС №11

Какую схему назначения МГТ нужно выбрать?

Схемы назначения МГТ:

- рекомендована монотерапия прогестагенами в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла, профилактики гиперпластических процессов эндометрия;
- рекомендована монотерапия эстрогенами у женщин с удаленной маткой вне зависимости от фазы климактерия. Необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объем операции (тотальная или субтотальная);
- рекомендована комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме с использованием двухфазных препаратов у женщин с интактной маткой в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе;
- рекомендована монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме у женщин в постменопаузе с интактной маткой.

Выше были представлены выдержки из клинических рекомендаций, ниже – их краткое изложение.

- Только прогестины назначаются циклично (МГТ в перименопаузе у женщины с маткой и нарушениями менструального цикла без симптомов дефицита эстрогенов).
- Только эстрогены – непрерывно (МГТ у женщины без матки и без эндометриоза в анамнезе при наличии симптомов дефицита эстрогенов).

- Эстрогены и прогестины – монофазно (МГТ в постменопаузе у женщины с маткой и/или эндометриозом в анамнезе).

ОТВЕТ

Рекомендована комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме с использованием двухфазных препаратов у женщин с интактной маткой в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе.

ВОПРОС №12

Какой эстроген и какая доза эстрогена необходимы?

ОТВЕТ

Необходимо рассмотреть разные виды эстрогенов.

1. **Эстрадиол** – эстроген для системного действия, для системного применения (таблетки, гель, пластырь).
   Режим, дозы: пременопауза – дозы стандартные и низкие (1–2 мг/сут), режим циклический; постменопауза – дозы низкие и ультранизкие (0,5–1 мг/сут), режим непрерывный.
2. **Эстриол** – эстроген для локального применения, для локального действия (крем, суппозитории).
   Режим, дозы: не зависят от возраста, сначала насыщающая доза (0,5 мг) ежедневно в течение 2–4 недель, потом поддерживающая 2 раза в неделю.

Нашей пациентке с учетом жалоб необходимы:

- **Эстрадиол** – перорально или трансдермально 1 мг/сут, режим циклический.
- **Эстриол** – вагинально, сначала насыщающая доза (0,5 мг) ежедневно в течение 2–4 недель, потом поддерживающая 2 раза в неделю.

ВОПРОС №13

Какой путь введения необходим/предпочтителен?

ОТВЕТ

Рекомендовано отдавать предпочтение трансдермальному пути введения эстрогенов:

- при болезнях печени, поджелудочной железы, нарушенной всасываемости в желудочно-кишечном тракте, риске желчнокаменной болезни;
- расстройствах коагуляции, высоком риске развития венозного тромбоза;
- нарушении жирового обмена, ГИ, артериальной гипертензии (АД >170/100 мм рт. ст.), ГТ, курении.

У данной пациентки может быть использован любой путь введения системных препаратов МГТ (эстрадиола и гестагенов) и вагинальный путь введения эстриола.

ВОПРОС №14

Какой гестаген необходим? Метаболически нейтральный или с дополнительными метаболическими эффектами?

ОТВЕТ

Рекомендуется учитывать свойства прогестагена в составе МГТ. Микронизированный прогестерон, дидрогестерон и ряд других прогестагенов кроме защитного влияния на эндометрий могут оказывать и другие эффекты.

У данной пациентки (с учетом жалоб, анамнеза и обследования) нет необходимости в индивидуальном специализированном выборе гестагенного компонента МГТ.

Таким образом, можно использовать:

- готовые фиксированные комбинации половых гормонов, то есть препараты, которые в одной таблетке содержат два гормона (эстроген и гестаген) в необходимой для данной пациентки дозе (эстрадиол + левоноргестрел, эстрадиол + ципротерона ацетат, эстрадиол + дидрогестерон, эстрадиол + дроспиренон);
- при назначении трансдермального пути введения эстрогенов в качестве гестагенного компонента дополнительно используются:
  – прогестерон микронизированный (перорально или вагинально) в дозе 100 мг/сут;
  – дидрогестерон 10 мг/сут;
  – внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС).

Микронизированный прогестерон и дидрогестерон в наименьшей степени ассоциированы с повышением риска развития рака молочной железы в сравнении с другими гестагенами в составе МГТ. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон обладают более благоприятным профилем безопасности в отношении риска развития ВТЭО в сравнении с норэтистероном и медроксипрогестероном.

Итак, давайте вернемся к нашей пациентке (см. ответ 4).

Диагноз:

- **N95.1** Менопауза и климактерическое состояние у женщины.
- **N95.2** Старческий (атрофический) вагинит.

Другой вариант формулировки диагноза: поздняя пременопауза; климактерический синдром (психовегетативные и атрофические проявления).



FELICITA SALA. SHE MADE A MONSTER. HOW MARY SHELLEY CREATED FRANKENSTEIN

Показания к МГТ: приливы, ГУМС, сексуальная дисфункция, профилактика остеопороза.

Противопоказания к МГТ: отсутствуют.

Состав МГТ: эстрадиол + гестаген + эстриол.

Доза эстрогенного компонента МГТ: эстрадиол 1 мг и эстриол 0,5 мг.

Тип гестагенного компонента: любой, разрешенный для МГТ.

Режим МГТ: циклический.

Путь введения препаратов: нет специальных показаний, как удобнее пациентке.

ПЛАН НАБЛЮДЕНИЯ

Ждем на прием:

- через 6–8 недель;
- далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии;
- затем 1 раз в год.

Выполняем:

- УЗИ органов малого таза;
- маммография 1 раз в год;
- ПАП-тест + анализ на ВПЧ;
- б/х анализ крови;
- ТТГ (по показаниям);
- гемостазиограмма, денситометрия, определение уровня витамина D (по показаниям).

Для некоторых пациенток необходимо собрать команду врачей для регулярного и эффективного наблюдения.

Почему врачу гинекологу нужна команда, в которую входят терапевты, эндокринологи, кардиологи, урологи, чтобы вести пациенток в пери- и постменопаузе? Для персонализированного комплексного подхода к ведению пациентки:

- советы по модификации образа жизни;
- коррекция углеводного и липидного обмена;
- коррекция АД;
- профилактика и лечение остеопороза;
- коррекция урогенитальных нарушений.

Мир, наука, медицина далеко шагнули вперед. Старение сначала перешло в здоровое старение, потом в anti-age, а следом – в ageless. И если мы здесь, значит, мы сможем изменить ситуацию с профилактикой болезней старости к лучшему, стать примером нашим коллегам и будущим поколениям женщин.

МГТ STEP BY STEP

1. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R., Maki P., Rebar R. W., et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4): 387–95.