

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Е.Ф.КИРА, Ю.В.ЦВЕЛЕВ,
С.В.БЕСКРОВНЫЙ

Кафедра акушерства и гинекологии
Российской Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Изучены особенности формирования постовариоэктомического синдрома после экстирпации матки с придатками в переходном возрасте (после 45 лет) при сохраненном менструальном цикле. Установлена высокая частота (78,1%) ПОЭС, быстрое появление как ранних, так и поздних климактерических симптомов. Показана роль преморбидного операционного фона в преобладании расстройств тяжелой и средней степени тяжести (56%). Гормональный профиль ПОЭС исследован в динамике эстрадиолом. Показана роль больших доз эстрогенов и потенцирующий эффект гестагенов в быстрой ликвидации ранних климактерических симптомов. Проведен сравнительный анализ современных препаратов ЗГТ (ливиала, климонорма, климакса, эстрадерма-ТТС) после овариоэктомии без удаления или с удалением матки.

Постовариоэктомический синдром (ПОЭС) занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний женщины, патогенетически отличаясь от возрастной менопаузы одномоментным тотальным исключением функции яичников. Последним обусловлено более быстрое развитие как ранних, так и поздних (отсроченных) стадий климактерических расстройств, более тяжелое их течение [1, 8, 10]. Вместе с тем, до настоящего времени окончательно не решен вопрос о частоте распространения и степени выраженности (тяжести) после овариоэктомии ранних проявлений климактерического синдрома (типичный КС). Особенно это касается группы больных, оперированных в переходном возрасте (после 45 лет). Противоречивы сведения в отношении встречаемости вегетососудистых и эмоционально-психических расстройств, субъективно наиболее беспокоящих женщину и являющихся в дальнейшем базой формирования тяжелых осложнений постменопаузы [7, 8]. Принципиальные особенности патогенеза и клинического течения ПОЭС нацеливают на их учет в рамках проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и требуют дальнейших исследований в области разработки новых схем лечения. Появление в последние годы новых средств ЗГТ существенно расширило наши возможности, однако применение их производится без учета особенностей формирования ранних и поздних стадий климактерических расстройств. Недостаточно изу-

чен также вопрос об особенностях подбора средств ЗГТ в зависимости от исходного состояния органов-мишеней половой системы и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

Задачами исследования явилось изучение клинических особенностей формирования ПОЭС у женщин, перенесших овариоэктомию в переходном возрасте (после 45 лет) на фоне сохраненной циклической деятельности яичников, а также отработка схем применения современной ЗГТ с учетом патогенетических особенностей развития данного синдрома.

Материал и методы исследования

Обследовано 32 женщины в возрасте 46-57 лет (средний возраст $49,2 \pm 0,6$ лет) через 2-3 года после двусторонней овариоэктомии. У всех пациенток на момент операции менструальный цикл был сохранен и средний возраст составлял $46,7 \pm 0,4$ лет. Менструальная функция характеризовалась накануне операции выраженным гиперменструальным синдромом (гиперполименореей, меноррагией), связанным с основным заболеванием. Лишь у 3 женщин объем менструаций находился в пределах нормы. У всех женщин была произведена операция экстирпации матки с придатками по поводу миомы матки (81%), доброкачественных кистаденом яичника (16%), эндометриоза яичника (8%) или, чаще, сочетания этих заболеваний. Объем операции определялся сопутствующим патологическим состоянием

Журнал
акушерства
и женских
болезней



шейки матки (76%), либо локализацией миоматозных узлов и очагов эндометриоза.

Изучение частоты и клинических особенностей формирования ПОЭС производилось путем анкетирования оперированных больных. Для оценки гормонального профиля синдрома радиоиммунологическими методами определялось содержание в сыворотке крови уровней ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона. Закономерности динамики данных показателей на фоне ЗГТ эстрадиолом (эстрадерм-ТТС) изучены до начала и во 2-м и 4-м циклах лечения. Сравнительная эффективность современных препаратов ЗГТ: ливиа, климонорма, климакса и эстрадерм-ТТС при ПОЭС исследована как у больных с удаленной (41 женщина), так и с сохраненной (52 женщины) маткой.

Результаты исследования и обсуждение

ПОЭС выявлен у 25 (78,1%) из 32 обследованных женщин. У большинства из них - 16 (64%) - синдром развился в течение 1-го месяца, в том числе у 2 - в течение недели после операции. Из 25 больных ПОЭС обратное развитие синдрома в течение года отметили 4, у 21 (84%) - заболевание приняло затяжное течение.

Сравнительный анализ анамнестических данных больных ПОЭС и группы женщин без него (7 человек) позволил установить, что формирование синдрома происходило на неблагоприятном преморбидном фоне сочетанного характера. Патогенетической основой его явилось наличие вы-

раженной гинекологической патологии - гормонзависимых гиперпластических процессов органов мишеней половой системы, инициированных расстройством нейрогуморальных взаимоотношений в системе регуляции половых желез [1, 10]. Дополнительным, но не менее важным, как показал сравнительный анализ, моментом формирования ПОЭС послужил неблагоприятный комплекс экстрагенитальных расстройств: тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (64%), печени и желудочно-кишечного тракта (36%), углеводного и жирового обмена (44%), воспалительных заболеваний. Инфекционно-аллергические заболевания в прошлом в основной группе наблюдались в 2 раза чаще, чем в сравнительной, и в целом были выше, чем в популяции. Патологический преморбидный фон в группе больных ПОЭС составил 92%, при этом сочетание двух и более заболеваний установлено у 60% из них. В сравнительной группе экстрагенитальная патология выявлена только у 25% женщин, степень выраженности ее была значительно меньше. Роль подобных экстрагенитальных нарушений в генезе КС детально освещена [3, 7, 13]. Третьим неблагоприятным преморбидным фактором в развитии синдрома, по-видимому, сталотягостенный психический фон (хронический стресс), доминировавший у женщин основной группы (40 и 15% соответственно). О неблагоприятном влиянии последнего свидетельствуют исследования ряда авторов [2, 10, 14].

В структуре ранних климактерических расстройств (типичный КС) у больных ПОЭС доминировали вегетососудистые нару-

шения. Так, приливы жара отмечали 25 (100%), повышенную потливость - 16 (64%), головные боли - у 24%, боли в области сердца и приступы тахикардии - у 32% женщин. Гипертензия после операции развилась у 36%, гипотония - у 12% больных, симпатоадреналовые и гипертонические кризы отмечены у 8% пациенток. Частота вазомоторных расстройств у наших больных была выше цифр, приводимых И.А. Мануиловой (33%), и совпадала с результатами Л.В. Киласония, полученными у сходного контингента [7, 8]. Эмоционально-психические нарушения наблюдались у 18 (72%) женщин, наиболее частым проявлением которых явился астеновегетативный синдром - 32%. Депрессивный синдром развился у 8% больных. Снижение полового влечения отметили 20% женщин.

Обращало внимание быстрое развитие у наших больных не только ранних, но и поздних постменопаузальных расстройств. Прибавка массы тела после операции на 10 кг и более отмечена у 6 (24%). Жалобы на сухость, жжение, зуд во влагалище, дисурические расстройства спустя год после операции предъявляли 12%, спустя 2 года - уже 15 (60%) женщин. Атрофический кольпит при обследовании выявлен у 52%, уретральный синдром - у 28% больных. Артралгиями страдало 20% больных ПОЭС. В целом обменно-трофические нарушения спустя 2 года после операции выявлены у 18 (72%) больных. Быстрое развитие подобных тканевых процессов вполне объяснимо прогрессирующим дефицитом половых стероидов на фоне тотального удаления яичников. О

Распределение больных ПОЭС по степени тяжести заболевания

Таблица 1

Степень тяжести	число больных	%	*ИК (в баллах)
Тяжелая	9	36	34,0±1,5
Средняя	5	20	24,5±1,0
Легкая	11	44	15,5±2,5

* ИК - индекс Куппермана.

Обследованная группа	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	ПРЛ мМЕ/л	E ₂ нмоль/л	П пмоль/л
ПОЭС n=9	41,8±3,5	68,2±4,7	185,2±18,3	107,6±20,3	1,06±0,27
Физиологическая менопауза n=8	43,6±8,5	62,3±11,4	243,0±76,0	102,0±12,8	0,60±0,20
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Динамика гормональных показателей больных ПОЭС в ходе ЗГТ эстрадиолом

Таблица 3

	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	ПРЛ мМЕ/л	E ₂ нмоль/л	П пмоль/л
До лечения	41,8±3,5	68,2±4,7	185,2±18,3	107,6±20,3	1,06±0,27
После лечения	17,3±4,3	28,3±6,5	278,0±51,2	382,6±46,7	0,97±0,39
P	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,01	> 0,05

резком дефиците эстрогенов в организме свидетельствовали данные цитологического исследования влагалищных мазков. Индекс созревания колебался от 40/60/0 до 20/70/10.

По степени тяжести синдрома 25 обследованных больных ПОЭС распределялись следующим образом (табл. 1).

При исследовании содержания в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, пролактин (ПРЛ), эстрадиола (E₂) и прогестерона (П) больных ПОЭС характерным явилось резкое повышение уровней ЛГ и ФСГ и снижение E₂, что соответствовало основным показателям универсальной гормональной характеристики климактерического периода (таблица 2). Снижение индекса ЛГ/ФСГ до 0,61 в сравнении с 0,7 при физиологическом течении менопаузы отражало тяжесть климактерических расстройств. Подобную закономерную динамику в сходной группе больных, оперированных в возрасте старше 45 лет, отмечают и другие авторы [7,10]. ЗГТ эстрадиолом (17β-эстрадиол) приводила к значительному росту содержания в сыворотке крови E₂, достигавшему значений фолликулярной фазы нормального менструального цикла (таблица 3).

Концентрация ЛГ и ФСГ в сыворотке крови значительно снижалась, но не достигала базаль-

ного уровня нормального цикла. Степень гормональных сдвигов потенцировалась длительностью приема, либо увеличением дозы эстрогенного препарата. Дополнительное циклическое подключение гестагена (норэтистерон ацетат) нормализовывало базальные уровни гонадотропинов, приводя к более быстрому исчезновению клинической симптоматики ранних климактерических расстройств.

С целью оптимизации методов коррекции нарушений, возникающих в результате овариоэктомии, проведен сравнительный анализ применения различных препаратов ЗГТ: ливиала, климонорма, климакса, и эстрадерма-ТТС у пациенток с ПОЭС как с сохраненной (52 женщины), так и с удаленной (41) маткой. Анализ клинических и лабораторных данных после проведения ЗГТ показал неоднозначную эффективность изученных препаратов.

Климонорм и климен относятся к группе комбинированных двухфазных средств ЗГТ, отличающихся уровнем гестагенного компонента, что следует учитывать при подборе препарата для больных с гиперпластическими процессами органов-мишеней половой системы в анамнезе. Применение этих препаратов целесообразно у пациенток с ПОЭС на фоне сохраненной матки, где не-

обходима профилактика гиперплазии эндометрия гестагенами.

Климонорм ("Иенафарм", Германия) — двухфазное соединение с постоянной дозировкой эстрогенного (эстрадиол-валерат 2 мг) и переменной — гестагенного (левоноргестрел 0,15 мг входит в последние 9 из 21 таблетки) компонентов. Малая дозировка гестагенного компонента допускает его использование при удалении яичников у женщин в молодом возрасте без сопутствующих гиперпластических процессов матки и молочных желез и отягощенного соматического и эндокринного статуса. Лечение климонормом, проведенное у 20 больных ПОЭС в течение 6 циклов, показало его наибольшую эффективность при КС легкой (83%) и средней (78%) степени тяжести. Наиболее низкая эффективность отмечена у больных с тяжелой формой синдрома (67%). Препарат обладает отсроченным действием, снимая в первую очередь вегетососудистые (1-3-й цикл лечения) и позже психоэмоциональные (2-4-й цикл) и трофические (5-6-й цикл) проявления КС. Общее число побочных реакций (мастодиния, межменструальные кровотечения) достигало 13%, однако они были непостоянными, самостоятельно купировались и не требовали отмены препарата. Масса тела, АД, основные клинические

и биохимические показатели оставались в пределах нормы. Сходные данные в отношении климатической нормы приводят и другие авторы [4, 6].

Климен ("Шеринг", Германия) был применен у 12 женщин. Препарат включает эстрадиол-валерат (2 мг) и ацетат ципротерона (1 мг), который входит в последние 10 из 21 таблетки. Он обладает комбинированными гестагенным и антиандрогенным свойствами. Наличие последнего позволяет рекомендовать препарат у пациенток с исходными клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм, акне) и в целях профилактики возрастной вирилизации. Кроме того, применение климена возможно у больных ПОЭС с гиперэстрогенией в анамнезе. Расширение сферы использования его в сравнении с климонормом связано с присутствием более выраженного гестагенного компонента. Наибольшая эффективность препарата отмечена в ранней постменопаузе при средней (85,7%) и тяжелой (71,4%) степенях КС. Уменьшение вегетативных симптомов отмечалось уже в 1-ю неделю приема, полный эффект — на 2-4-м цикле лечения. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что у больных с сохраненной маткой даже однодневный перерыв в приеме мог приводить к появлению межменструальных кровотечений (17%). Кроме того, прием данного препарата должен быть ограничен у лиц с исходным высоким АД и склонностью к тромбэмболическим состояниям. Сходное мнение об эффективности и сфере применения климена высказывает ряд других исследователей [6, 9].

Общим недостатком комбинированных препаратов ЗГТ климонорма и климена являлся отсроченный терапевтический эффект в отношении вегетососудистых проявлений КС, субъективно причиняющих наибольшее беспокойство этим больным. Это связано с относительно низким содержа-

нием эстрогена, направленным в первую очередь на восполнение дефицита половых стероидов в организме. Между тем, как показало наше исследование, для коррекции центральных нейрогуморальных расстройств в половой системе целесообразны более высокие дозы E_2 . Кроме того, эффективность E_2 потенцируется дополнительным подключением больших доз гестагена. Это увеличение дозы должно носить временный характер (до исчезновения вазомоторных расстройств) с последующим переходом на поддерживающую терапию.

Эту возможность мы попытались реализовать с помощью эстрадерма-ТТС ("Сиб-Гейги", Швейцария), занимающего особое место среди методов монотерапии КС ввиду прямого подкожного способа введения строго дозированного количества E_2 (17б-эстрадиол) в кровоток, минуя ЖКТ и печень, и не вызывающего побочных эффектов, характерных для перорального приема эстрогенсодержащих препаратов. Традиционная циклическая схема (6 пластырей в течение 18-20 дней с интервалом в 10 дней) предусматривает длительный, на протяжении 4-6 мес., курс лечения с постепенным, от цикла к циклу, уменьшением дозы. Начальная дозировка 50-100 мкг/сут зависит от тяжести исходного состояния. Профилактика гиперплазии эндометрия у больных с сохраненной маткой обеспечивалась назначением гестагена (норколут — 10-15 мг/сут — 7-8 дней) во вторую половину цикла лечения. Полный эффект лечения получен у 25 (83,4%) из 30 женщин, частичный — у 5 (16,6%). У лиц с исходно высоким АД препарат снижал его уровень, положительный эффект терапии отмечен и у больных с дисциркуляторной и кардиальной формой синдрома. Близкие результаты получены и другими авторами [5, 15]. Недостатком схемы явился отсроченный эффект — исчезновение вазомоторных симптомов

только на 2-3-м цикле лечения. Вместе с тем, эстрадерм предоставляет возможность быстрого создания высоких концентраций эстрогена в организме (100 мкг/сут и более) в целях торможения симптомов КС (короткий и ультракороткий курсы лечения) с последующим переходом на более низкие дозировки (50-25 мкг/сут). Мы использовали это преимущество с целью терапии острого ПОЭС, возникающего непосредственно (5-10 сут) после хирургического вмешательства. Лечение проведено у 10 пациенток. Показанием к операции послужил воспалительный процесс или эндометриоз яичников. У 4 больных ПОЭС сформировался на фоне оставления части одного или обоих яичников. Тяжелый синдром (с частотой приливов до 20 и более раз в сутки) наблюдался у 4 больных (у 2 — в форме дисциркуляторного криза). Вазомоторные нарушения сопровождались эмоционально-психическими расстройствами у всех женщин. Укороченный курс лечения (4-6 пластырей с интервалом 3 дня) с применением больших суточных доз E_2 (200-150 мкг/сут) позволял быстро купировать вазомоторные послеоперационные нарушения с последующим снижением дозы до 50-25 мкг/сут. Положительный эффект получен у 9 (90%) пациенток [12].

Существенным недостатком комбинированных таблетированных препаратов ЗГТ остается фиксированность дозы. Возможным путем ликвидации указанного недостатка служит повышение суточной дозы препарата в первом цикле лечения до исчезновения приливов с последующим постепенным снижением ее до поддерживающей. Подобный метод использован нами при терапии КС ливиадом (тиболоном) ("Органон", Нидерланды). Препарат обладает уникальными свойствами в силу сочетания тройной слабовыраженной эстрогенной, андрогенной и гестагенной активности. Доза 2,5 мг адекват-

на по действию 2 мг эстрадиол-валерата и принимается в постоянном режиме (1 таблетка в сутки). Наибольшую ценность у больных ПОЭС с сохраненной маткой представляет способность препарата облегчать КС, не вызывая при этом пролиферации эндометрия и возобновления циклических кровотечений (в отличие от других препаратов ЗГТ). Ливил может применяться у пациенток не только с доброкачественными заболеваниями органов-мишеней половой системы, но и с онкопатологией в анамнезе. В ряде случаев с целью подавления имеющейся гиперплазии эндометрия возможен предварительный курс конкурентной гестагенной терапии, прежде всего — ацетата ципротерона [11]. К преимуществам препарата следует отнести также периферический сосудорасширяющий эффект, позволяющий использовать его у больных со склонностью к росту АД и тромбоэмболическим заболеваниям. Скорость ослабления КС при традиционном методе применения (1 тб/сут) у 15 женщин с ПОЭС определялась степенью тяжести последнего и носила отсроченный характер (полное прекращение приливов не ранее 2-3-го цикла лечения). Побочные эффекты лечения оказались минимальны (мастодиния — 6,7%, увеличение массы тела и/или склонность к отекам — 13,3%). Повышенные суточные дозы ливила (3-2 тб/сут) в течение 5-10 дней с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (1 тб/сут) применены у 6 женщин. Исчезновение вазомоторных симптомов наблюдалось уже на 3-5-е сутки приема. Побочных симптомов не отмечалось. Стойкий эффект лечения достигнут у всех пациенток.

Таким образом, рассмотренные соединения, обладая различными фармакологическими характеристиками, расширяют арсенал средств патогенетической терапии и являются препаратами выбора в лечении различных

форм ПОЭС, профилактики и терапии постменопаузальных расстройств. Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что выбор препарата в целях коррекции ПОЭС требует учета многих индивидуальных факторов пациенток, включающих оценку преморбидного фона, особенности проявления и тяжести основного гинекологического заболевания, по поводу которого выполняется тотальная овариоэктомия, объем хирургического вмешательства, возраст, специфику анамнеза репродуктивной и менструальной функций, а также — сопутствующей экстрагенитальной патологии. При правильном учете всех факторов эффективность ЗГТ может достигать 80-90%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханова З.М. // Акуш. и гин. — 1996. — №1. — С. 11—14.
2. Балан В.Е. // Акуш. и гин. — 1995. — №3. — С. 25—28.
3. Вихляева Е.М. Климактерический синдром // Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 1997. — С. 603—650.
4. Грезер Т., Циммерманн Т., Шредер Й., Ойттель М. // Акуш. и гин. — 1994. — №5. — С. 1—3.
5. Зайдиева Я.З. // МРЖ-Х. — 1990. — №8. — С. 15—18.
6. Зайдиева Я.З. // Акуш. и гин. — 1995. — №3. — С. 28—30.
7. Киласония Л.В. Клинико-гормональная характеристика климактерия после овариоэктомии в переходном возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 23 с.
8. Мануилова И.А. Клиника, патогенез и лечение посткастрационного синдрома. — М.: Медицина, 1980. — 124 с.
9. Никанорова С.А. // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб., 1994. — С. 153—155.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Посткастрационный синдром // Неоперативная гинекология. — 2-е изд. — М.: МИА, 1995. — С. 238—240.
11. Tax L., Goorissen E.M., Kicovic P.M. // Клин. фармакол. тер. — 1995. — №3. — С. 80—86.
12. Bescrovniy S.V., Tshvelev Y.V., Novicov E.I. // Gynecol. Endocrinology. — 1995. — Vol. 9 suppl., №1. — P. 153.
13. Christiansen C. // First in a series on women health after menopause. — Madrid, 1992. — P. 7—8.
14. Katschnig H., Amering M. // Triangle. — 1990. — Vol. 29., № 2/3. — P. 107—118.
15. Padwick M. // Documenta Ciba-Geigy. — 1988. — №10. — S. 4—5.