

В.П.СМЕТНИК, Е.Ф.КИРА, В.П.БАЛАН,
Е.П.ЗАТИКЯН, Я.З.ЗАЙДИЕВА,
Н.И.КЛИМЕНЧЕНКО, Э.М.ИЛЬИНА,
С.Н.КАРЕЛИНА

Научный центр акушерства, гинекологии и
перинатологии РАМН,
Кафедра акушерства и гинекологии
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В лекции рассмотрены актуальные аспекты классификации, принципов диагностики, заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и гормонопрофилактики климактерических расстройств.

В последние годы отмечается прогрессирующее увеличение средней продолжительности жизни женщин в развитых странах. Число пожилых женщин значительно превышает число пожилых мужчин. К 2000 году, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составит 75-80 лет, а в развивающихся – 65-70 лет.

Познание физиологических и патологических процессов, возникающих в переходном (климактерическом) периоде крайне важно, так как является основой для обоснования профилактики и лечения некоторых патологических состояний, характерных именно для этого периода жизни.

Классификация климактерия и климактерических расстройств

В климактерии, на фоне возрастных изменений всего организма, инволюционные процессы преобладают в репродуктивной системе. В основе этого лежит резкое снижение синтеза половых гормонов яичниками, которые оказывают многостороннее влияние на обменные процессы и, соответственно, на функции различных органов и систем.

Менопауза — это последняя самостоятельная менструация в жизни женщины, обусловленная гормональной функцией яичников. Точная дата менопаузы устанавливается лишь ретроспективно — после 12 месяцев отсутствия менструации.

Перименопауза — это начальный период снижения функции

яичников, в основном после 45 лет, включая один год после менопаузы.

Постменопауза — период жизни после менопаузы.

Преждевременная менопауза — прекращение менструаций от 36 до 40 лет.

Ранняя менопауза — прекращение менструации от 41 до 45 лет.

Поздняя менопауза — наступление менопаузы после 55 лет.

Различают также физиологическую, хирургическую (после операции), после химиотерапии, пострадиационную менопаузу.

Известно, что половые гормоны оказывают множественные эффекты на различные органы и ткани, связываясь со специфическими рецепторами по правилу «ключ и замок». Эти рецепторы, кроме матки и молочных желез, локализируются также в клетках мозга, сердца и артерий, мочеполового тракта, костной ткани, кожи, слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы и пр.

На фоне дефицита половых гормонов могут возникать так называемые климактерические расстройства. По характеру проявления и времени возникновения эти расстройства принято разделять на три группы: I группа — ранние симптомы: вазомоторные — приливы, жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония, сердцебиение; эмоционально-психические — раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо. II группа — средневременные: урогенитальные — сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и

Журнал
акушерства
и женских
болезней



жжение, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи; кожа и ее придатки - сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос. III группа - поздние обменные нарушения: сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз.

Ранние симптомы.

Наиболее известным ранним проявлением климактерических расстройств является климактерический синдром (КС). КС - это своеобразный симптомокомплекс, осложняющий течение климактерического периода. Он характеризуется нейропсихическими, вазомоторными и обменно-трофическими нарушениями, возникающими на фоне возрастных изменений. Полагают, что КС - это мультифакторное заболевание, в развитии которого играют роль как наследственные, средовые факторы, так и соматическое состояние к периоду климактерия. Частота КС колеблется от 40 до 60%.

Клиническая картина КС

Состояние гипергонадотропного гипогонадизма, характерного для женщин в постменопаузе, способствует развитию различных нейроэндокринных изменений, включая функцию гипоталамической и лимбической систем и секрецию гормонов гипофиза. Снижение опиоидергической активности (р-эндорфины) и изменение функции серотонинергической системы ведёт к снижению допаминергического и повышению норадренергического тонуса. Эти изменения биохимических процессов в ткани мозга клинически проявляются симптомами климактерического синдрома.

Климактерический синдром характеризуется горячими приливами, потоотделением и другими вазомоторными симптомами: транзиторная гипертензия, «мурашки», озноб и головные боли.

Психоземональные симптомы характеризуются изменением настроения: депрессией, нарушением сна, нервозностью, нарушением памяти, снижением полово-

го чувства, концентрации внимания и мотивации, а также астенизацией. Может отмечаться и повышение сексуальности, что объясняется возможной относительной гиперандрогенией в постменопаузе. Атрофические изменения во влагалище с симптомами вагинитов могут вести к болезненному половому акту (диспареунии), что также влияет на половую активность женщины.

Расстройства сна могут быть следствием частых приливов по ночам, что, в свою очередь, приводит к усталости, нервозности, нарушению памяти и т.д. Однако не все нарушения женской психики могут быть объяснены проявлением климактерического синдрома. Важно изучение анамнеза жизни.

Установлено 3 типа вегетативных реакций: 1) выраженные симпатико-адреналовые реакции; 2) сниженные симпатико-адреналовые, либо усиленные ваго-инсулярные реакции; 3) дисфункция обоих отделов вегетативной нервной системы.

Урогенитальные нарушения

Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерии включают комплекс осложнений, связанных с развитием атрофических процессов в эстроген-зависимых органах: нижней трети мочевого тракта, мышцах слизистой оболочки влагалища, а также в связочном аппарате и мышцах тазового дна.

В перименопаузе УГР встречаются в 10% случаев, а к 55 годам - у 50% женщин.

Атрофический вагинит

Атрофический вагинит характеризуется резким истончением слизистой оболочки влагалища, прекращением пролиферативных процессов во влагалищном эпителии, уменьшением продукции гликогена эпителиальными клетками и снижением или полным исчезновением лактобацилл, повышением влагалищного pH.

Клиника и диагностика:

1. Жалобы:

- сухость и зуд во влагалище;

• затруднение при половой жизни;

- неприятные выделения;
- часто повторяющиеся кольпиты.

2. Кольпоскопическое исследование - при расширенной кольпоскопии определяется истончение слизистой оболочки влагалища, кровоточивость, многочисленные просвечивающие сосуды.

3. Цитологическое исследование - снижение КПИ (отношение числа поверхностных ороговевающих клеток с пикнотическими ядрами к общему числу клеток).

Уродинамические нарушения

Одним из самых частых симптомов УГР, нарушающих здоровье, качество жизни и способствующих восходящей урологической инфекции, являются уродинамические нарушения.

В условиях эстрогенного дефицита возникают атрофические изменения во всех структурах уретры, а также дистрофические изменения в мышцах тазового дна, мочевого пузыря и связочном аппарате. В связи с этим развиваются различные варианты нарушения уродинамики и недержания мочи, сенильный уретрит, а затем и цистуретрит, восходящая рецидивирующая урологическая инфекция, опущение стенок влагалища.

Клиническая картина уродинамических нарушений:

- никтурия - частые ночные позывы к мочеиспусканию, нарушающие режим сна;
- частые мочеиспускания;
- безотлагательность позыва с недержанием мочи или без него;
- стрессорное недержание мочи (при физической нагрузке, кашле, чихании, смехе, резких движениях и поднятии тяжестей);
- гиперрефлексия («раздраженный мочевой пузырь») — частые позывы при незначительном наполнении мочевого пузыря;
- «переполненный» атоничный мочевой пузырь - слабость, нестабильность мышц-детрузоров, сопровождающиеся неполным опорожнением мочевого пузыря;

• дизурия - болезненные мочеиспускания.

Диагностика уродинамических нарушений:

1. Жалобы больной - нарушения мочеиспускания вплоть до недержания мочи, четко связанные с наступлением менопаузы.

2. Прокладочный тест - определяется вес прокладки до и после часа ходьбы. Увеличение веса прокладки более, чем на 1,0 г расценивается как недержание мочи.

3. Посев мочи на инфекцию и чувствительность к антибиотикам.

4. Урофлоуметрия - объективная оценка мочеиспускания - дает представление о скорости опорожнения мочевого пузыря.

Остальные методы обследования (цистометрия, профилометрия, электромиография) требуют специальной аппаратуры и проводятся урологами.

Поздние обменные нарушения Постменопаузальный остеопороз

Постменопаузальный остеопороз (ПО) - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурными повреждениями костной ткани, приводящими к повышению ломкости костей и предрасположенности к переломам.

Частота ПО в развитых странах составляет 25-35%. В Москве остеопороз поясничных позвонков установлен у 23,6% женщин в возрасте 50 лет и старше. Согласно нашим данным, частота переломов костей у женщин 50-54 лет и старше возрастает в 4-7 раз по сравнению с молодыми. Среди женщин с переломами костей остеопороз обнаруживается у 70%.

ПО называют «безмолвной эпидемией», т.к. потеря массы кости происходит исподволь и часто диагностируется уже после переломов. С увеличением продолжительности жизни женщин риск развития ПО и переломов возрастает.

Принято выделять два основ-

ных типа первичного остеопороза: I тип - постменопаузальный; II тип - старческий, или сенильный.

С наступлением менопаузы при закономерно выраженном дефиците половых гормонов процесс потери костной массы значительно ускоряется, особенно в первые 5 лет постменопаузы. При остеопорозе, обусловленном гипострогией, поражаются кости с губчатым веществом (тела позвонков, дистальные и проксимальные отделы трубчатых костей, пяточная кость, шейка бедра и пр.). Сенильный ПО развивается после 70-75 лет, характеризуется преимущественным поражением трубчатых костей с учащением переломов шейки бедра.

Прямое влияние половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) на кости осуществляется посредством связывания их со специфическими рецепторами на остеобластах и остеокластах. Поэтому в настоящее время принято называть губчатое вещество костей «третьим органом-мишенью» для половых гормонов, (после матки и молочных желез).

Клиническая картина остеопороза:

ПО развивается постепенно и поэтому длительно может оставаться незамеченным. Характерные симптомы достигают максимума через 10-15 лет: боли в костях, особенно часто встречаются локальные боли в поясничном и грудном отделах позвоночника, а также ограничение движений. Это часто расценивается как остеохондроз или радикулит. Отмечается медленное уменьшение роста с изменением «осанки», появляется «горб» пожилой женщины. ПО нередко проявляется переломами при падении с высоты роста, «на ровном месте».

Методы диагностики остеопороза:

1. Определение минеральной плотности костной ткани -

• моно- и двухфотонная денситометрия с изотопным источником;

• моно- и двухэнергетическая рентгеновская денситометрия;

• количественная компьютерная томография;

• ультразвуковое исследование.

2. Биохимические методы - маркеры костной резорбции

• тартрат - устойчивая кислая фосфатаза в сыворотке крови;

• пиридинолин (ПИР), дезоксипиридинолин (д-ПИР) в моче, оксипролин;

маркеры образования костной ткани

• остеокальцин;

• костный изофермент щелочной фосфатазы;

• проколлагеновые пептиды.

Биохимические методы исследования чаще используются не для диагностики, а в динамике - для оценки эффективности проводимого лечения.

Обычная рентгенодиагностика ПО слишком поздняя, так как она информативна при потере костного вещества более 30%.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения - заболевания, обусловленные атеросклерозом, до определенного возраста возникают у женщин реже, чем у мужчин. Позднее частота этой патологии сравнивается и переломным моментом у женщин является наступление менопаузы или овариэктомия в любом возрасте. У женщин в возрасте 45-54 года, страдающих климактерическим синдромом, возрастает частота артериальной гипертензии до 52,4%. Известно, что гипертоническая болезнь увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 3 раза, инсульта - в 7 раз.

В настоящее время является установленным факт проатерогенного влияния менопаузы и овариэктомии. На фоне дефицита

| Эстрогены | Начальные дозы | Путь введения |
|------------------------------------|----------------|--|
| Конъюгированные (премарин) | 0,625 мг/сут | орально, внутривенно, мази вагинальные |
| Эстрадиол валерат (прогинова) | 2 мг/сут | орально |
| 17β-эстрадиол (эстрофем) | 1-2 мг/сут | орально-накожный пластырь |
| Эстриол Эстриол сукцинат (овестин) | 0,5-1 мг | орально вагинальные мази и свечи |

| Прогестагены | Суточная доза (мг) | Продолжительность приема (дни) |
|---|--------------------|--------------------------------|
| Прогестерон (микронизированный) | 200 | 12 |
| Производные прогестерона (С-21 стероиды) | | |
| Дидрогестерон (Дуфастон) | 10-20 | 10-12 |
| Ципротерон ацетат (ЦПА) | 1-2 | 10 |
| Медроксипрогестерон ацетат (МПА) | 5-10 | 12 |
| Медрогестон | 5 | 12 |
| Производные нортестостерона (С-19 стероиды) | | |
| Норэтистерон ацетат (Норэтинодрел) | 0,7-1 | 10-12 |
| Норгестрел | 0,15 | 10-12 |
| Левоноргестрел | 0,07-0,125 | 10-12 |

¹ Представлены прогестагены, входящие в состав гормональных препаратов, зарегистрированных в России.

эстрогенов может возникать менопаузальный метаболический синдром: повышение общего холестерина и триглицеридов; повышение атерогенных фракций липидов-липопротеинов низкой и очень низкой плотности; снижение антиатерогенных липидов-липопротеинов высокой плотности; повышение концентрации инсулина; снижение секреции инсулина поджелудочной железой; появление инсулин-резистентности; повышение фибриногена и фактора III, VII. Кроме того, в постменопаузе могут отмечаться следующие изменения в сердечно-сосудистой системе: снижение сократительной функции и ударного объема левого желудочка; повышение резистентности периферических сосудов; повышение эндотелий-зависимого тонуса сосудов; повышение эндотелий-независимого тонуса сосудов посредством увеличения кальциевых каналов в гладкомышечных клетках

сосудов. Считается установленным, что все эти изменения в значительной степени связаны с исчезновением защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, на фоне естественного снижения и “выключения” функции яичников и, соответственно, при дефиците женских половых гормонов возникает целая гамма изложенных выше расстройств. Поэтому эта группа женщин чаще всего обращается к гинекологу, терапевту-кардиологу, невропатологу-психиатру, а при появлении урогенитальных симптомов - и к урологу.

Лечение и профилактика климактерических расстройств включает использование препаратов половых гормонов, негормональных средств и немедикаментозных средств. В последние 10-15 лет является общепринятым использование препаратов поло-

вых гормонов как с профилактической, так и с лечебной целью. К сожалению, в нашей стране негативное отношение врачей к гормональной контрацепции автоматически переносится на заместительную гормонотерапию (ЗГТ). Создается впечатление, что не смотря на интенсивную пропаганду ЗГТ, подавляющее большинство врачей и женщин смирились с неизбежностью климактерических расстройств, а страх перед онкологическими заболеваниями делает невозможным преодоление этого стереотипа.

В настоящее время выработаны следующие основные положения об использовании заместительной гормонотерапии:

1. Типы. Использование лишь натуральных эстрогенов и их аналогов.

2. Дозы эстрогенов низкие и соответствуют уровню эндогенного эстрадиола в ранней фазе пролиферации у молодых женщин.

3. Сочетание эстрогенов с прогестагенами или (редко) с андрогенами позволяет исключить гиперпластические процессы в эндометрии, а также снизить вообще частоту рака эндометрия.

4. При удаленной матке может быть назначена монотерапия эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме.

5. Продолжительность гормонопрофилактики и гормонотерапии составляет минимум 5-7 лет для профилактики остеопороза, инфаркта миокарда и инсульта мозговых сосудов. Терапия урогенитальных расстройств проводится пожизненно препаратами эстриола.

Хотя эти эстрогенные препараты не так активны, как синтетические, они имеют ряд преимуществ, так как метаболизируются в печени, как и эндогенные эстрогены, не оказывая выраженного воздействия на печень, факторы коагуляции, углеводный обмен и пр. При назначении монотерапии эстрогенами в непрерывном режиме у 7-15% женщин с интактной маткой может развиваться гиперплазия эндометрия. Также может отмечаться повышение частоты рака эндометрия – в 2-9 раз по сравнению с нелеченной популяцией.

Прогестагены (гестагены или прогестины).

При назначении терапии эстрогенами в постменопаузе является общепринятым положение об обязательном циклическом добавлении к эстрогенам прогестагенов в течение 10-12-14 дней. Назначение натуральных эстрогенов с добавлением прогестагенов позволяет исключать гиперплазию

эндометрия. У леченых в таком режиме женщин частота рака эндометрия отмечается ниже, чем у нелеченых.

Имеется два различных класса прогестагенов: 1 - прогестерон и его производные, 2 - синтетические прогестагены (производные 19-нортестостерона) (табл.2). Ввиду того, что производные 19-нортестостерона обладают частичной андрогенной активностью, они стимулируют липопротеинлипазу печени, снижая синтез липопротеинов высокой плотности с одновременным повышением липопротеинов низкой плотности. Это может вести к накоплению холестерина в стенке артерий с последующим развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Производные 17-ОН-прогестерона имеют чрезвычайно низкую андрогенную активность по сравнению с их гестагенной активностью и практически не снижают благоприятного воздействия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Новое поколение прогестагенов (дезогестрел, гестоден, норгестимат) также не влияют на обмен липопротеинов.

В настоящее время существует два основных режима назначения ЗГТ:

I. Монотерапия эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой. Эстрогены назначаются прерывистыми курсами по 3-4 недели с 5-7-дневными перерывами или в непрерывном режиме, и особенно при удаленных яичниках. Для монотерапии эстрогенами используются следующие зарегистрированные в России препараты: эстрадиол-валерат - 2 мг/сутки (прогинова, “Ше-

ринг”); эстрадиол-17p - 2 мг/сутки (эстрофем, “Ново-Нордиск”) и эстриол - 1-2 мг/сутки (овестин, “Органон”).

Эстрадиол-валерат и эстрадиол обладают системным влиянием на весь организм. Особенно важным является благоприятное влияние этих препаратов на нервную, сердечно-сосудистую и костную системы. Это своеобразная профилактика ИБС, инфаркта миокарда и остеопороза.

При урогенитальных расстройствах идеальным является эстрогенный препарат, в состав которого входит эстриол (в таблетках, свечах или мазях). Эстриол обладает избирательным местным кольпотропным эффектом, слабым системным влиянием и на эндометрий. Он назначается практически пожизненно. Овестин используется местно (мази, кремы) также в комплексе терапии бактериальных вагинозов (дисбактериоза влагалища). Овестин назначается до и после пластических операций по поводу опущения и/или выпадения половых органов. Имеется опыт перорального назначения овестина по 4 мг/сутки в течение 7-10 дней до операции и в дальнейшем - по 2 мг/сутки в течение 10-14 дней. Либо овестин назначается по 0,5 мг/сутки в виде вагинальных свечей или крема в том же курсовом режиме.

II. Эстрогены в комбинации с гестагенами рекомендуются женщинам с интактной маткой.

В нашей стране имеется многолетний опыт применения двухфазных гормональных препаратов, содержащих эстрадиол-валерат и прогестагены: дивина, климен, климонорм, циклопрогино-

Типы и состав двухфазных препаратов для ЗГТ

Таблица 3

| Препарат | Эстрогены | Доза (мг) | Прогестагены | Доза (мг) |
|---------------------------|-------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| Дивина (“Орион”) | Эстрадиол-валерат | 2,0 | медрокси-прогестерон ацетат | 10 |
| Климен (“Шеринг”) | Эстрадиол-валерат | 2,0 | ципротерон-ацетат | 1,0 |
| Климонорм (“Иенафарм”) | Эстрадиол-валерат | 2,0 | лево-норгестрел | 0,15 |
| Циклопрогинова (“Шеринг”) | Эстрадиол-валерат | 2,0 | норгестрел | 0,5 |

ва. Они назначаются циклами по 3 недели с недельным перерывом.

Ципротерон-ацетат, входящий в состав климена, обладает также и антиандрогенным эффектом, что проявляется в благоприятном влиянии на кожу.

Заслуживает внимания трехфазный препарат трисеквенс ("Ново-Нордиск"). Одна упаковка трисеквенса представлена 28 таблетками трёх цветов: 1) 12 голубых таблеток - эстрадиол - 2 мг; 2) 10 белых таблеток - эстрадиол (2 мг) + норэтистерон ацетат (1 мг); 3) 6 красных таблеток - эстрадиол - 1 мг.

Трисеквенс назначается в непрерывном режиме. В предполагаемые дни "перерыва" доза эстрадиола снижается наполовину. Это позволяет избежать рецидива приливов и других симптомов КС. Эстрогенный компонент в трисеквенсе представлен эстрадиолом-17 β , образующимся в яичниках.

Следует отметить, что 2-и 3-фазные препараты показаны также молодым женщинам после оварэктомии, а также при гипер- и гипогонадотропных аменореях. На фоне приема двух- и трехфазных препаратов у 70-85% женщин наблюдается циклическая менструальноподобная реакция, поэтому они являются идеальными в период перименопаузы. Если в перименопаузе менструальноподобная реакция воспринимается женщинами положительно, то в постменопаузе, как правило, это вызывает отрицательную реакцию.

При выборе препаратов для ЗГТ в постменопаузе преследуется основная цель - свести к минимуму кровянистые выделения из матки и способствовать атрофии эндометрия.

В постменопаузе (после 2 лет менопаузы) показаны следующие препараты, зарегистрированные в нашей стране: клиогест - ("Ново-Нордиск"), ливиал - ("Органон"), дивитрен - ("Орион").

Клиогест - это монофазный гормональный препарат, в состав

которого входит эстрадиол (2 мг) и норэтистерон ацетат (1 мг). Этот препарат назначается в непрерывном режиме. В течение первых 2-3 месяцев могут отмечаться эпизоды кровянистых выделений, которые постепенно прекращаются и развивается атрофия эндометрия.

Ливиал - производное норстероидов. Каждая таблетка содержит 2,5 мг активного вещества тиболона. Молекула тиболона обладает эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами. На фоне приема ливиаля кровянистые выделения из матки могут наблюдаться у 10-15% женщин. Ливиал назначается в непрерывном режиме.

Дивитрен - представлен эстрадиол-валератом в течение 70 дней и в последние 14 дней добавлен гестаген - медроксипрогестерона ацетат.

Могут быть также использованы врачом следующие комбинации препаратов: препараты эстрогенов (эстрофем, прогинова) в непрерывном режиме с ежедневным добавлением натуральных гестагенов: провера ("Анджон") по 2,5 мг или дуфастон ("Солвей фарма") по 10 мг. Можно также использовать монотерапию эстрогенами с добавлением (10-14 дней) прогестагенов каждый второй или третий месяц. В этом случае используется провера по 5-10 мг/сутки или дуфастон по 10-20 мг/сутки. Этот режим также может быть использован только после двух лет постменопаузы.

Гинодиан-депо ("Шеринг") - комбинированный препарат пролонгированного действия для лечения климактерических расстройств в пре-, пери- и постменопаузе. Состав: 1 мл содержит 4 мг эстрадиол-валерата и 200 мг прастерона энантата в масляном растворе. Однократное применение препарата в дозе 1 мл внутримышечно оказывает эффект в течение 4-6 недель. Лечебный эффект достигается очень быстро благодаря парентеральному

введению; отмечается эффективное устранение депрессивных, астенических, урогенитальных расстройств и повышение libido.

Гормонотерапия противопоказана при: опухолях матки и молочных желез; маточных кровотечениях неясного генеза; остром тромбозе; острой тромбоземболической болезни; а также при тромбоземблических расстройствах, связанных с приемом эстрогенов; почечной и печеночной недостаточности; тяжелых формах сахарного диабета; меланоме, менингиоме.

При печеночной недостаточности можно назначать эстрогены в виде пластырей на кожу (эстродерм) или в виде мазей. Требуется осторожность при наличии заболеваний, на течении которых может отразиться задержка жидкости (астма, мигрень, эпилепсия), а также при указаниях на желтуху беременных в анамнезе. Эстрогенотерапия должна быть прекращена при появлении желтухи, увеличении размеров матки. При ациклических кровянистых выделениях показано УЗИ и диагностическое выскабливание.

Побочные реакции ЗГТ: нагрубание молочных желез; задержка жидкости в организме; снижение или увеличение массы тела (4,3%); диспептические явления; тяжесть в низу живота.

Необходимые исследования перед назначением гормонотерапии: изучение анамнеза с учетом вышеперечисленных противопоказаний; гинекологическое обследование; УЗИ гениталий с обращением внимания на толщину эндометрия, маммография. При толщине эндометрия от 5 мм до 8 мм показана проба с гестагенами в течение 10 дней (прогестерон, провера в таблетках - по 50 мг/сутки или дуфастон - по 20 мг/сутки). При толщине эндометрия более 8-10 мм показано диагностическое выскабливание с гистероскопией. При неотягощенном личном и семейном анамнезе в возрасте 40-50 лет маммогра-

фия производится один раз в 2 года, приотягощённом анамнезе - ежегодно; после 50 лет - ежегодно. Кроме того, необходимо исследование факторов коагуляции, холестерина и липопротеинов, измерение АД, ЭКГ, которые желательно проводить с учётом того, что к нам обращается особая возрастная группа с риском развития ИБС, инфаркта миокарда, инсульта и других заболеваний.

При назначении ЗГТ необходим первый контроль через 3 месяца, в последующем - каждые 6 месяцев. Ежегодно следует проводить УЗИ гениталий и маммографию.

Эффективность ЗГТ.

I. Ранние типичные симптомы КС, как правило, начинают уменьшаться уже к концу первого месяца приёма ЗГТ, но максимальный стойкий эффект достигается к 4-6-му месяцу лечения.

II. Урогенитальные расстройства (УГР). Применение овестина в комплексной терапии бактериального вагиноза показало его преимущества по сравнению с традиционной терапией. Отмечается более выраженное снижение рН влагалища, улучшение микробиоценоза, снижение частоты жалоб и частоты рецидивов через 3 месяца после окончания лечения.

Применение овестина до и после влагалищных операций способствовало появлению большей эластичности лоскутов слизистой оболочки влагалища, снижению послеоперационных осложнений и продолжительности послеоперационного периода. Системная ЗГТ, включающая двух-, трех- и монофазные препараты, а также лививал и гинодиан-депо, назначаемая при сочетании урогенитальных симптомов с КС, дислиппротеинемией и остеопорозом также оказывает положительный эффект на урогенитальный тракт. Это подтверждено также и нормализацией внутриуретрального давления, сократительной активности детрузоров, что способствует удержанию мочи,

исчезновению цисталгии. При отмене любого вида ЗГТ - как местной, так и системной - через 1-3 недели отмечается рецидив УГР. Следовательно, ЗГТ при УГР показана практически пожизненно (местно).

III. Сердечно-сосудистая система. После однемесячного приёма ЗГТ 2-фазными препаратами снижается частота сердечных сокращений (при тахикардии), уменьшаются боли в области сердца. Существенные изменения были достигнуты после шести курсов лечения, когда кардиалгии становились редкими, интенсивность их снижалась. АД, как правило, стабильно нормализуется к 6 месяцам лечения; исчезают также приступы симпатико-адреналовых кризов. Чем раньше в климактерии назначена ЗГТ, тем быстрее достигается эффект. Однако, при продолжительности постменопаузы более 5 лет эффект достигается позже.

Снижение степени атерогенности крови при использовании 2-3-фазной ЗГТ происходит стабильно к 9-12-му месяцу лечения: снижение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности; повышение липопротеинов высокой плотности; снижение индекса атерогенности.

ЗГТ способствует увеличению ударного и минутного объёмов сердца, улучшению показателей сократительной способности миокарда. Максимальные результаты достигаются к 9 месяцам лечения. Эпидемиологические исследования, проведенные в странах, применяющих ЗГТ более 20 лет, показали, что ЗГТ снижает частоту инфаркта миокарда на 30-50%.

Постменопаузальный остеопороз

ПО - "золотой стандарт" антирезорбтивной терапии - представлен следующими типами:

- 1 - заместительная гормонотерапия;
- 2 - препараты кальцитонина;
- 3 - препараты бифосфонатов.

Цель этой терапии - блокада резорбции костной ткани.

1. Вышеизложенные гормональные препараты (кроме эстриола) являются эффективными для профилактики и лечения остеопороза. ЗГТ, назначаемая в течение одного года, способствует лишь остановке процессов резорбции. В последующем, при назначении ЗГТ более 2-3 лет, начинается увеличиваться и масса костной ткани. При выраженном ПО можно сочетать ЗГТ с препаратами кальцитонина и бифосфонатов, либо использовать последние как монотерапию при противопоказаниях к ЗГТ. Установлено, что ЗГТ снижает частоту переломов шейки бедра на 50%, позвонков - на 70-80%.

2. Препараты кальцитонина (миокальцик - в/м, п/к, спрей в нос, "Сандоз"). Миокальцик блокирует резорбцию костей, увеличивает поступление кальция и фосфора в кости, способствует формированию костной ткани при переломах, а также оказывает анальгезирующий эффект. Доза и продолжительность приёма миокальцика зависит от выраженности потери костного вещества и характера боли.

3. Бифосфонаты (ксидифон, фосамакс).

Ксидифон - активный аналог пирофосфата, который блокирует процессы резорбции кости. Он назначается в дозе 5-7 мг на 1 кг массы тела в течение 14 дней, один курс в 3 месяца. Фосамакс ("Мерк Шарп и Доум") - это синтетический аналог неорганического пирофосфата - эндогенного регулятора костного обмена, снижающего резорбцию костной ткани. Оптимальная суточная доза составляет 10 мг/сутки.

Препараты с многоплановым действием на костное ремоделирование:

1) остеохин (иприфлавон, "Санofi") - производное флавоноидов, синтезирующихся в папоротниках и цветущих растениях. Он подавляет активность и

дифференцировку остеокластов, стимулирует пролиферацию остеобластов и секрецию кальцитонина. Остеохин назначается в дозе 600 мг/сутки;

2) остеогенон ("Пьер Фабр") оказывает двойной эффект: анаболический - активация остеобластов и антикатаболический - снижение активности остеокластов. Остеогенон представлен органическим (коллаген и неколлагеновые пептиды) и неорганическим (гидроксиапатит) компонентами. Доза 2-4 капсулы 2 раза в день в капсуле по 800 мг;

3) препараты витамина D. Активные метаболиты витамина D-альфакальцидол (альфа D₃-Тева) и кальцитриол оказывают множественное влияние на костную ткань: стимулируют всасывание кальция в кишечнике; одновременно влияют на процессы резорбции и формирования кости посредством блокады секреции паратгормона; увеличивают концентрацию кальция и фосфора в матриксе и стимулируют его.

Подбор дозы витамина D₃ проводится в течение первых 2 недель под контролем уровня сывороточного кальция, затем необходим контроль кальция 1 раз в 2-3 месяца. Приём витамина D₃ практически показан пожизненно, т.к. это также способствует и профилактике старческого остеопороза.

Для профилактики и лечения ПО необходимо дополнительно введение солей кальция до 1000-1500 мг/сутки. Это можно компенсировать приёмом продуктов, богатых кальцием: молочные продукты, сыры; рыбные продукты, особенно вяленая рыба с костями и сардины с костями; овощи зелёные (салат, сельдерей, зелёный лук, фасоль и маслины); фрукты, орехи, семена (особенно миндаль, курага, инжир и пр.).

Негормональная терапия

При наличии противопоказаний для ЗГТ (для коррекции ранних симптомов КС (приливы, гипергидроз и пр.) могут быть ис-

пользованы довольно эффективные препараты растительного происхождения - климадион или гомеопатическое средство - климактоплан. Однако эти препараты не оказывают влияния на обменотрофические изменения.

С целью нормализации микроциркуляции и обменных процессов, снижения возбудимости корково-подкорковых структур назначается дифенин. Он уменьшает возбудимость и пароксизмальную активность корково-подкорковых структур, оказывает психотропное действие, угнетает секрецию кортиколиберина.

Улучшению мозгового кровообращения, метаболических процессов в нервных клетках способствуют аславитал 0,1, кавинтон 0,005, пирацетам 0,4, пиридитол 0,1 и др. 2-3 раза в день в течение 2-3 месяцев; аминалон 0,25, гаммалон 0,25, глутаминовая кислота 0,25 и т.д. 2-3 раза в день 1-2 месяца.

Для нейролептиков и транквилизаторов характерно сочетание антидепрессивного эффекта с седативным, психостимулирующим и вегетотропным.

Для обеспечения иного качества жизни важна также витаминотерапия (особенно группы В, А, Е), фитосборы, физиотерапия, иглорефлексотерапия, физкультура, ограничение жирного мяса и животных жиров, соли, сахара; обилие овощей и фруктов.

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии включает:

- заместительную гормональную терапию;
- липолитические средства (мевакор, алисат и др.);
- прекращение курения;
- снижение веса;
- физическую активность;
- контроль АД;
- небольшие дозы аспирина (100 мг/сут);
- витамин Е.

Курение - выкуривание 20 сигарет в день в 2-6 раз повышает риск ИБС и остеопороза.

Физическая активность - у физически активных женщин на 60-70% меньше риск развития ИБС, чем у физически неактивных; также повышается плотность костей.

Ожирение - у женщин с избыточным весом риск ИБС на 35-60% выше, чем у женщин с нормальным весом.

Таким образом, профилактика и лечение климактерических расстройств, особенно обменотрофических, требует комплекса мероприятий, включающих режим труда и отдыха, диету, физкультуру, а также применение негормональных средств и длительной заместительной гормонотерапии. Это позволяет сохранять состояние трудоспособности, интерес и иное качество жизни.