

## ФЕМОСТОН КАК ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ВЫПАДЕНИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

**В статье представлены результаты исследования ряда параметров гемостаза (коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного) и спектра липопротеинов, включая апобелки апо А-1 и апо В<sub>100</sub> на фоне заместительного гормонального лечения препаратом «Фемостон» (фирма «Сольвей», Германия). Сравнение результатов выполнено с учётом фаз менструального цикла у пациенток в перименопаузе (при сохранённом цикле) и условных эстрогеновой, прогестагеновой фаз приёма фемостона. Показаны преимущества прогестагена дидрогестерона, входящего в состав препарата, в его влиянии на липидный спектр, апобелки и некоторые параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.**

*Сердечно-сосудистые заболевания являются частым и тяжёлым исходом пери- и постменопаузы. Патогенез их сложен, включает повреждения сосудистого эндотелия, нарушения в спектре липопротеинов и системы гемостаза.*

*Известно, что состояние и функция эндотелия играют ведущую роль в сохранении артериального кровотока и тонуса сосудов. Как функционально активная ткань эндотелий продуцирует ряд вазоактивных компонентов, участвует в процессе фибринолиза, биосинтезе некоторых прокоагулянтов (фактор VII) и др. Наличие в эндотелии рецепторов к половым стероидным гормонам, в частности к эстрадиолу, делает его функцию зависимой от их содержания в сыворотке крови. Так, отмечены колебания уровня эндотелий-зависимого релаксирующего фактора или окислов азота, сосудосуживающего компонента эндотелина 1 и других вазоактивных субстанций, выделяемых эндотелием, в разные фазы менструального цикла, на фоне беременности [7, 10]. Продуцируемые эндотелием простаноиды тромбоксан А<sub>2</sub> (с сосудосуживающим эффектом) и простаглицлин (с сосудорасширяющим эффектом) одновременно влияют на функцию тромбоцитов, соответственно усиливая или ингибируя их агрегацию, биосинтез тромбоксана А<sub>2</sub> непосредственно в тромбоцитах. Взаимодействуя с рецепторами, находящимися в эндотелии, эстрогены обеспечивают как кратковременное, так и длительное снижение тонуса сосудов, снижение периферического сосудистого сопротив-*

*ления, тем самым защищая от ишемической болезни сердца, ишемического мозгового инсульта и др. [4, 11].*

*Значителен вклад в сосудистую патологию основных фракций липопротеинов. Липопротеины представляют собой макромолекулярные комплексы, отличающиеся по своей плотности в зависимости от преобладания в них жиров (хиломикроны, липопротеины очень низкой, средней и низкой плотности) или белков (липопротеины высокой плотности). Фракции липопротеинов низкой плотности являются активными участниками атеросклеротического процесса. Липидный спектр липопротеинов в основном представлен триглицеридами, фосфолипидами, общим холестерином и его эфирами. Белковая часть липопротеинов представлена апобелками, образующими наружную оболочку макромолекулярного комплекса. Из нескольких форм апобелков наибольший интерес представляют апобелки А (апо А-1, апо А-2), связанные с фракциями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и апобелки В (апо В<sub>100</sub>), связанные с липопротеинами очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП). Иными словами, апобелки являются фактическими маркерами атеросклеротического поражения сосудов: прогноз неблагоприятный при снижении уровня апобелка апо А-1 и повышении апобелка апо В<sub>100</sub>.*

*Общепризнано, что спектр липопротеинов ухудшается в пери- и постменопаузе: возрастает концентрация общего холестерина, холестерина ЛПНП, повышается уровень триглицеридов. В*

то же время этот неблагоприятный эффект может быть в значительной степени уменьшен назначением эстрогенов [1,6,9].

Чрезвычайно серьёзной и малоизученной проблемой является состояние гемостаза у женщин в пери- и постменопаузе. Это понятно, если учесть обширность самого понятия "гемостаз", включающего микроциркуляторную (сосудисто-тромбоцитарную) и макроциркуляторную (гемокоагуляционную) системы контроля за кровотечением, противосвёртывающий потенциал и фибринолитическую систему, которые защищают жидкую форму существования ткани, называемую кровью.

Гиперкоагуляция, снижение противосвёртывающего и фибринолитического потенциала вносят свой вклад в атеросклеротические и тромботические заболевания у пожилых [2,5,8].

Таким образом, выпадение функции яичников в пери- и постменопаузе индуцирует цепь патологических процессов, реализующихся в конечном итоге в необратимое поражение сердечно-сосудис-

той системы. Возникают вопросы, насколько применение экзогенных эстрогенов способствует защите сосудов, каково их влияние на липидный спектр, на систему гемокоагуляции? Каково действие прогестагенов, добавляемых в препараты ЗГЛ с целью защиты эндометрия, на те же ведущие факторы атеросклероза?

Исследование указанных процессов явилось целью настоящей работы. В качестве препарата для ЗГЛ был использован фемостон, зарегистрированный в России в 1997 г. (фирма «Сольвей», Германия).

В состав фемостона входят микронизированный 17β-эстрадиол (2 мг/сут) и дидрогестерон (дюфастон) в суточной дозе 10 мг. Упаковка из 28 таблеток включает 14 таблеток, содержащих только 17β-эстрадиол, условная "эстрогеновая" фаза, и 14 таблеток, включающих сочетание эстрадиола в той же дозе и дидрогестерона (условная прогестагеновая фаза). При данном варианте ЗГЛ перерывы для менструальноподобного кровоотделения отсутствуют, по использованию

одной упаковки препарата сразу же начинают следующую, что обеспечивает непрерывность поступления эстрогенов в организм. Кровоотделение обычно происходит после приема 24-26 таблеток первой упаковки или после приема еще 1-2 таблеток следующей упаковки.

Входящий в состав фемостона микронизированный 17β-эстрадиол фактически является фитоэстрогеном. Дидрогестерон по молекулярной структуре очень близок к прогестерону, представляет фактическую копию последнего с перевёрнутым соответственно в β и α позициях С-9 атомом водорода и метиловой группой в С-10 ("ретро"-прогестерон). Эти и другие небольшие изменения молекулы (наличие двойной связи между С-6 и С-7) обеспечивают ему хорошее всасывание при пероральном приёме.

## Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 47 женщин, получающих фемостон в течение 3-7 циклов. Возраст пациенток 48,36±1,46

Гормональный спектр у пациенток в пери- и постменопаузе

Таблица 1

Время обследования	ФСГ, мМЕ/л		ЛГ, мМЕ/л		Эстрадиол, мМЕ/л	
	Хср	Сi*	Хср	Сi	Хср	Сi
До ЗГЛ	79,8	±16,2	32,6	±16,1	30,6	±15,1
Через 3-4 месяца	43,6	±9,6	7,9	±4,3	88,9	±11,3

\*) Сi – доверительный интервал

Гемостазиограмма с учётом фаз менструального цикла у женщин в пре- и перименопаузе

Таблица 2

Показатели	Фолликулярная фаза		Лютеиновая фаза	
	Хср	±Сi	Хср	±Сi
Протромбиновый индекс, %	100,0	±18,12	98,0	±17,4
Фактор VII, %	113,0	±18,8	103,0	±22,3
Фактор VIII, %	129,0	±6,27	130,5	±21,9
Фибриноген, г/л	2,75	±0,78	3,75	±0,78
Антитромбин III, %	87,5	±7,84	97,5	±6,07
Фибринолитическая активность, %	6,52	±4,39	5,85	±3,08
Число тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	207,5	±54,9	230,0	±15,68
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	119,0	±21,48	118,0	±13,07
Агрегация тромбоцитов с ристомицином, %	123,5	±13,55	126,0	±7,01
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	112,5	±30,02	105,0	±15,52

лет, три из них в возрасте 18-31 год с первичной и вторичной аменореей (длительность последней – 5-10 лет).

Из 44 пациенток в возрасте перименопаузы и постменопаузы у 7 длительность интервала от последнего менструальноподобного кровотечения составила 1,5-4 года, остальные к началу приёма фемостона отмечали регулярные кровотечения циклического характера (28) или различного характера нарушения менструального цикла – от гипоменструального синдрома до обильных кровотечений, связанных с гиперплазией эндометрия (соответственно у 5 и 4 пациенток).

Различные соматические заболевания отмечены у 31 пациентки: нестабильная гипертензия вплоть до гипертонической болезни IIa стадии (18), ишемическая болезнь сердца (2) с операцией аорто-коронарного шунтирования в одном случае, хронические заболевания почек (3), хронический гастродуоденит (1), гипотиреоз (2), диабет II типа (3), нейродермит (2). Ещё у трёх пациенток при маммографии диагностирована фиброзно-кистозная мастопатия.

Основной причиной для обращения служили выраженные признаки климактерического синдрома, в которых преобладали жалобы на частые головные боли вплоть до мигреней, головокружения, значительная нестабильность артериального давления и другая “сосудистая” симптоматика, а также урогенитальные нарушения у части больных.

Более 1/3 женщин ранее принимали препарат ЗГЛ от 1-2 месяцев до 4 лет. Пациенткам назначали как специальные препараты этой группы (климонорм, дивина, цикло-прогинова и др.), так и оральные контрацептивы, несмотря на возраст, когда их приём противопоказан.

При гинекологическом осмотре и ультразвуковом исследовании не выявлено значительных отклонений в состоянии гениталий. По

показаниям выполнена необходимая коррекция имеющейся патологии (эктопия шейки матки, специфический вагинит и др.). Толщина эндометрия у пациенток, находившихся в мено-постменопаузе, не превышала 4 мм. При кровотечениях, связанных с гиперплазией эндометрия, выполнена гистероскопия с биопсией.

У 22 пациенток произведена денситометрия: у 7 из них не обнаружено снижения плотности костной массы, у 7 женщин диагностирована остеопения ( $-2,5 > SD > -1,0$ ), у восьми – остеопороз и тяжёлый остеопороз ( $SD \geq -2,5$ ).

Исследования ФСГ перед началом лечения выявили его значительные индивидуальные колебания (11,2 – 202,0 МЕд/л), которые не всегда соответствовали возрасту и длительности периода выпадения функции яичников. Так, наиболее низкие концентрации ФСГ (11,2 – 14,96 МЕд/л) отмечены у двух женщин с 2-3-летним периодом постменопаузы. Тем не менее среднестатистическое повышение уровня ФСГ соответствовало возрастным критериям, уровень ФСГ до 50 лет равнялся  $54,8 \pm 21,1$  МЕд/л, в 51-55 лет –  $95,08 \pm 29,4$  МЕд/л и в целом в группе  $84,7 \pm 27,1$  МЕд/л. Не отмечено и очень резкого снижения уровня ФСГ на фоне лечения (табл. 1).

В отличие от ФСГ снижение уровня ЛГ на фоне ЗГЛ происходило быстрее, как и повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови (табл. 1).

Учитывая первичный путь прохождения препарата через печень, перед началом лечения исследовали содержание  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) как наиболее достоверного показателя функционального состояния гепатоцитов. Уровень ГГТ был в пределах нормальных значений (до 15 Ед/л) во всех случаях.

Следует отметить хорошую переносимость фемостона: фактически ни в одном случае не было отказов от приёма препарата в

связи с увеличением веса тела, диспепсическими явлениями и др. Симптомы климактерия, оцениваемые с помощью различных индексов (Купермана, модифицированного менопаузального индекса В.П. Сметник и соавт.), уменьшались уже на первом цикле приёма фемостона и фактически полностью исчезали ко 2-4-му циклам. У всех трёх пациенток с аменореей индуцированные 3-5-дневные кровотечения появились при приеме первой упаковки препарата и имеют в настоящее время регулярный характер. Менструальноподобные кровотечения отмечены у всех пациенток, находящихся в перименопаузе. У одной пациентки в возрасте 56 лет с длительностью постменопаузы 4 года кровотечения на фоне приёма фемостона не наблюдаются, толщина эндометрия через 4 месяца лечения составляет 5 мм.

## Результаты исследования

Для контроля за влиянием фемостона на сосудистую систему исследован спектр липопротеинов (общий холестерол, холестерол ЛПВП, холестерол ЛПОНП, холестерол ЛПНП, отношение общий холестерол/холестерол ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности, апо-белки апо А-1 и апо В<sub>100</sub>), сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз по 22 тестам. Выше отмечено, что смешанный состав препарата для ЗГЛ может оказывать неоднозначное влияние на сосудистую систему: если протекторный эффект эстрогенов доказан, то влияние синтетических агонистов прогестерона – прогестагенов на функцию сосудов остаётся спорным. Поэтому для отдельной оценки вклада каждого из компонентов на динамику исследуемых параметров анализа производили трижды – до начала ЗГЛ, через 2-4 месяца – в “эстрогеновой” и “прогестагеновой” фазах лечения. Кроме того, при анализе исход-

ных показателей также учитывали период, в который исследовали кровь: состояние мено- и постменопаузы (т.е. отсутствие менструального цикла), фолликулярная, лютеиновая фаза (у 10 женщин в перименопаузе с регулярным циклом).

В результате установлено, что колебания половых стероидных гормонов, характерные для фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла, не оказывают сколько-нибудь заметного влияния на гемостаз: отсутствующая разница в параметрах коагулограммы, фибринолитической активности крови, числе и функции тромбоцитов, оцениваемой по их агрегации с аденозиндифосфатом (АДФ), ристомицином, коллагеном (табл. 2).

В то же время лютеиновая

фаза менструального цикла у женщин в пре- и перименопаузе отмечена усилением внутрисосудистой активации тромбоцитов, что определяется с помощью тромбоцитограммы. Тромбоцитограмма [3] позволяет оценить степень активации тромбоцитов по их формам и определять наличие в сосудистом русле их скоплений (микро- и макроагрегатов). Известно, что адгезия и агрегация – это основные физиологические функции тромбоцитов, обеспечивающие остановку кровотечения при небольших травмах. В то же время усиление функциональной активности тромбоцитов в условиях замкнутого, герметичного сосудистого русла способствует нарушению периферического кровообращения, ускоряет образование атеросклероти-

ческих бляшек и др.

В неактивном состоянии тромбоциты представляют собой овальные образования (дискоциты). При активации у дискоцитов появляются отростки (дискоэхиноциты), активированные тромбоциты приобретают округлую форму (сфероциты) и округлую форму с отростками (сфероэхиноциты). Активация тромбоцитов сопровождается усиленным образованием агрегатов, учитываемых в тромбоцитограмме.

У женщин в возрасте 40-50 лет уже отмечаются определённые отклонения в тромбоцитограмме по сравнению с нормой у женщин репродуктивного возраста: несколько снижено число дискоцитов, увеличено число дискоэхиноцитов, сфероэхиноцитов, в

Тромбоцитограмма с учётом фаз менструального цикла у женщин в пре- и перименопаузе

Таблица 3

Показатели	Физиологические колебания	Фолликулярная фаза		Лютеиновая фаза	
		Хср	Сi	Хср	Сi
Дискоциты, %	81,5 - 91,6	75,3	±26,7	57,0	±19,7
Дискоэхиноциты, %	5,4 - 14,2	18,3	±9,1	23,5	±12,2
Сфероциты, %	0,5 - 3,0	2,5	±1,3	4,5	±2,7
Сфероэхиноциты, %	0 - 2,6	4,0	±2,2	15,0	±7,8
Сумма активированных тромбоцитов, %	7,9 - 17,7	24,7	±12,0	43,0	±24,0
Число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %	6,1 - 7,4	11,3	±7,3	13,8	±8,2
Число малых агрегатов, %	1,8 - 3,9	4,5	±2,1	5,3	±3,2
Число средних и больших агрегатов, %	0,07 - 0,11	0,7	±0,4	1,1	±0,7

Динамика показателей гемостаза на фоне приёма фемостона

Таблица 4

Показатели	До ЗГЛ		На фоне ЗГЛ (3 мес и более)			
			“эстрогеновая” фаза		“прогестагеновая” фаза	
	Хср	Сi	Хср	Сi	Хср	Сi
Активированное время рекальцификации, сек	64,5	±2,9	63,9	±3,9	63,4	±2,8
Протромбиновый индекс, %	95,8	±3,0	98,2	±5,6	97,1	±3,1
Фактор V, %	121,3	±27,5	113,5	±31,2	122,0	±9,9
Фактор VII, %	114,9	±5,6	119,8	±7,8	116,4	±7,8
Фактор VIII, %	119,7	±7,6	121,2	±4,3	121,6	±6,6
Фибриноген, %	3,4	±0,3	3,5	±0,2	3,6	±0,4
Антитромбин III, %	98,2	±2,3	94,1	±3,2	95,0	±4,7
Фибринолитическая активность, %	5,8	±0,5	4,5	±0,4	4,5	±0,6
Гемоглобин, г/л	142,0	±5,6	129,7	±4,5	135,4	±5,5

Показатели	До ЗГЛ		На фоне ЗГЛ (3 мес и более)			
			"эстрогеновая" фаза		"прогестагеновая" фаза	
	Хср	Сi	Хср	Сi	Хср	Сi
Число тромбоцитов, $10^9/л$	220,8	$\pm 15,6$	230,8	$\pm 10,7$	220,0	$\pm 13,1$
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	122,0	$\pm 4,2$	131,5	$\pm 6,2$	121,7	$\pm 6,8$
Агрегация тромбоцитов с ристомицином, %	127,5	$\pm 4,4$	129,2	$\pm 6,4$	129,7	$\pm 8,2$
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	119,8	$\pm 6,2$	117,0	$\pm 6,4$	119,5	$\pm 8,9$
Формы тромбоцитов: - дискоциты, %	72,2	$\pm 5,6$	68,6	$\pm 4,3$	75,1	$\pm 4,1$
- дискоэхиноциты, %	17,7	$\pm 2,1$	21,3	$\pm 2,3$	18,6	$\pm 1,5$
- сфероциты, %	3,3	$\pm 0,4$	3,1	$\pm 0,5$	1,9*	$\pm 0,2$
- сфероэхиноциты, %	7,0	$\pm 0,7$	8,4	$\pm 1,4$	4,3*	$\pm 0,4$
Сумма активированных тромбоцитов, %	27,7	$\pm 2,2$	31,4	$\pm 4,4$	24,9	$\pm 1,8$
Число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %	12,0	$\pm 1,4$	12,9	$\pm 1,1$	10,6	$\pm 1,1$
Число малых агрегатов, %	5,0	$\pm 0,5$	5,2	$\pm 0,4$	4,7	$\pm 0,5$
Число средних и больших агрегатов, %	0,8	$\pm 0,1$	0,9	$\pm 0,02$	0,3*	$\pm 0,09$

\* Разница статистически значима по сравнению с исходным уровнем.

Тромбоцитограмма в перименопаузе на фоне спонтанного цикла и на фоне приёма фемостона

Таблица 6

Показатели	Физиологические колебания	Перименопауза	
		лютеиновая фаза (до ЗГЛ) Хср $\pm$ Сi	"прогестагеновая" фаза (на фоне ЗГЛ) Хср $\pm$ Сi
Дискоциты, %	81,5 - 91,6	57,0 $\pm$ 19,7	75,1 $\pm$ 4,1
Дискоэхиноциты, %	5,4 - 14,2	23,5 $\pm$ 12,2	18,6 $\pm$ 1,5
Сфероциты, %	0,5 - 3,0	4,5 $\pm$ 2,7	1,9 $\pm$ 0,2
Сфероэхиноциты, %	0 - 2,6	15,0 $\pm$ 7,8	4,3 $\pm$ 0,4
Сумма активированных тромбоцитов, %	7,9 - 17,7	43,0 $\pm$ 24,0	24,9 $\pm$ 1,8
Число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %	6,1 - 7,4	13,8 $\pm$ 8,2	10,6 $\pm$ 1,1
Число малых агрегатов, %	1,8 - 3,9	5,3 $\pm$ 3,2	4,7 $\pm$ 0,5
Число средних и больших агрегатов, %	0,07 - 0,11	1,1 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,09

1,5 раза выше число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, повышено количество средних и больших агрегатов. Эти нарушения не очень значимы в фолликулярной фазе, но усугубляются в лютеиновой фазе (табл. 3). Как видно из таблицы, достоверно снижается пул неактивных тромбоцитов, до 43% возрастает число их активных форм, увеличивается объём малых, средних и больших агрегатов. Эти изменения прогрессируют в постменопаузе, отражают развитие микро-

циркуляторных нарушений у женщин старших возрастных групп.

Исследования показали фактическую "нейтральность" фемостона для коагуляционного гемостаза: колебания прокагулянтов (протромбинового индекса, факторов V, VII, VIII, фибриногена) оказались минимальными как в "эстрогеновой", так и в "прогестагеновой" фазах. Фактически отсутствовала реакция на приём фемостона со стороны противосвёртывающей (антитромбин III) и фибринолитической систе-

мы крови (табл. 4). Это обстоятельство мы связываем с высокой стабильностью коагуляционного гемостаза, обладающего значительным избытком факторов свёртывания крови. Поэтому изменения концентрации и активности прокагулянтов не становятся пороговыми при латентных, субклинических и даже многих клинических проявлениях сосудистых заболеваний.

В связи с этим особую значимость приобретают исследования микроциркуляторного русла, по-

зволюющие диагностировать ранние сосудистые нарушения. Их результаты свидетельствуют, что назначение фемостона не влияет на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, ристоминцином, коллагеном. Как видно из табл. 5, агрегация с указанными компонентами фактически не была нарушена до начала ЗГЛ (верхний предел нормальных колебаний 120%) и не претерпела статистически значимых изменений в “эстрогеновой” и в “прогестагеновой” фазах приёма фемостона. Также не изменилось число тромбоцитов.

В то же время отмечен парадоксальный факт относительно улучшения тромбоцитограммы не в “эстрогеновой”, а в “прогестагеновой” фазе: если в “эстрогеновой” фазе процент неактивных форм тромбоцитов фактически оставался таким же, как до начала ЗГЛ, соответственно не отличались тромбоцитограммы по числу малых, средних и больших агрегатов, то в “прогестагеновой” фазе тромбоцитограмма значительно улучшалась. Отмечено достоверное уменьшение процента сфероцитов, сфероэритроцитов, уменьшение числа

средних и больших агрегатов. Это обстоятельство мы связываем с положительным влиянием входящего в фемостон дидрогестерона. Сравнение тромбоцитарной формулы у женщин в перименопаузе на фоне лютеиновой фазы спонтанного менструального цикла и “прогестагеновой” фазы в процессе лечения фемостоном с очевидностью свидетельствует в пользу последнего. Как видно из табл. 6, сочетание эстрадиола с дидрогестероном не только не ухудшает состояние сосудистотромбоцитарного гемостаза, но, напротив, восстанавливает фактически до нормальных значений число неактивных тромбоцитов, способствует снижению активированных форм, общий пул которых сокращается до  $24,9 \pm 1,8\%$  в сравнении с  $43,0 \pm 8,2\%$  у женщин в возрасте старше 40 лет на фоне лютеиновой фазы спонтанного менструального цикла. Соответственно снижается число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, число малых и особенно средних и больших агрегатов.

Нами не отмечено существенных отличий в концентрации “атерогенных” липопротеинов в зависимости от фаз менструаль-

ного цикла у женщин старше 40 лет. Колебания общего холестерина в фолликулярной ( $6,47 \pm 2,1$  ммоль/л), лютеиновой фазах ( $6,02 \pm 2,7$  ммоль/л) и у пациенток в менопаузе ( $6,58 \pm 1,9$  ммоль/л) не были статистически значимы, в целом отличались более высокими цифрами по сравнению с верхней границей нормы ( $5,1$  ммоль/л). Отмечена тенденция к повышению уровня холестерина в более старших возрастных группах. То же касается уровня холестерина ЛПНП (соответственно в менструальном цикле и в менопаузе  $4,23 \pm 1,2$ ;  $4,10 \pm 1,9$  и  $4,58 \pm 0,9$  ммоль/л) и других параметров липопротеинов, включая апобелки (табл.7).

Исследования показали, что назначение фемостона способствовало достоверному увеличению концентрации апобелка А-1 и снижению “атерогенного” апобелка В<sub>100</sub>. Сравнение динамики апобелков с учётом фаз менструального цикла или приёма препарата (фолликулярная – “эстрогеновой”, лютеиновая – “прогестагеновой”) отчётливо свидетельствует в пользу фемостона и ещё раз подтверждает положительное влияние входяще-

Динамика уровня апобелков ( $X_{cp} \pm CI$ ) в перименопаузе на фоне спонтанного цикла и на фоне приёма фемостона (3 мес и более)

Таблица 7

Апобелки	I фаза			II фаза		
	фолликулярная	“эстрогеновая”	динамика	лютеиновая	“прогестагеновая”	динамика
Апо А-1, ммоль/л	$1,68 \pm 0,03$	$1,86 \pm 0,03$	+0,18	$1,61 \pm 0,04$	$1,93 \pm 0,05$	+0,32*
Апо В <sub>100</sub> , ммоль/л	$1,02 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,02$	-0,21*	$1,12 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,03$	-0,24*

\* - Разница достоверна.

Динамика липопротеинов на фоне приёма фемостона ( $X_{cp} \pm CI$ )

Таблица 8

Показатели	До ЗГЛ	На фоне лечения фемостоном (3 мес и более)
Общий холестерол, ммоль/л	$6,4 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,4$
Холестерол ЛПВП, ммоль/л	$1,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$
Холестерол ЛПОНП, ммоль/л	$0,63 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,06$
Холестерол ЛПНП, ммоль/л	$5,6 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,8$
Общий холестерол / холестерол ЛПВП	$3,7 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$
Коэффициент атерогенности	$3,8 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,5 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,1$
Глюкоза плазмы, ммоль/л	$4,9 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,3$

го в его состав дидрогестерона.

Динамика остальных исследованных параметров спектра липопротеинов представлена в табл. 8 и свидетельствует о безусловном эффекте фемостона в отношении нормализации атерогенных липопротеинов – общего холестерина, холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПНП, триглицеридов. Также отмечена тенденция к повышению фракции холестерина ЛПВП, что отразилось на коэффициенте атерогенности, отношении общего холестерина - холестерина ЛПВП. Кроме того, не отмечено отрицательного влияния дидрогестерона на уровень гликемии, что, как известно, свойственно многим прогестагенам.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что арсенал средств для заместительного гормонального лечения пополнился ещё одним достойным препаратом, эффективным в отношении контроля за микроциркуляторным гемостазом и уровнем липопротеинов, что имеет значение для профилактики сосудистой патологии в пери- и постменопаузе. Входящий в состав фемостона дидрогестерон не только не снижает, но, напротив, усиливает положительные свойства препарата в отношении указанных выше параметров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Репина М.А. Роль ЗГТ в коррекции расстройств, связанных с постменопаузой. В кн.: Актуальные вопросы терапии и реабилитации больных пожилого возраста. СПб., 1996, 43-44.
2. Репина М.А. Перспективы помощи женщине в периоде пери- и постменопаузы. Aqua Vitae, 1997, №1, 30-33.
3. Шитикова А.С., Каргин В.Д., Белязо О.Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов. Методические рекомендации. 1996. С.-Петербург.
4. Finucane F., Madans I., Bush T. et al. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. Arch. Intern. Med., 1993, vol. 153, 73-79.
5. Folsom A., Wu K., Davis C. et al. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII putative cardiovascular risk factors. Atherosclerosis, 1991, vol. 91, 191-205.
6. Haarbo J., Hansen B., Christiansen C. Hormone replacement therapy prevents coronary artery disease in ovariectomized rabbits. APMIS, 1991, vol. 99, 721-727.
7. Kharitonov S., Logan-Sinclair R., Busset C., Shinebourne E. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women. Br. Heart J., 1994, vol. 72, 243-245.
8. Meade T., Imerson J., Hames A. et al. Menopausal status and haemostatic variables. Lancet, 1983, vol. 71, 23-24.
9. Nabulsi A., Folsom A., White A. et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. New Engl. J. Med., 1993, vol. 15, 1069-1075.
10. Polderman K., Stehouwer C., Van Kamp G. et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. Ann. Intern. Med., 1993, vol. 118, 429-432.
11. Rosano G., Sarrel P., Poole-Wilson P. et al. Beneficial effects of oestrogen in postmenopausal women. Lancet, 1993, vol. 342, 133-135.
12. Scarabin P., Bonithon-Kopp C., Bara L. et al. Factor VII activation and menopausal status. Thromb. Res., 1990, vol. 57, 227-234.