

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В последние десятилетия отчетливо проявляется тенденция к увеличению продолжительности жизни населения. В 90-х годах у женщин она достигла 78,9 лет. Мировая популяция женщин постменопаузального возраста на сегодняшний день составляет 10%. По прогнозам ВОЗ ожидается, что к 2015 году 46% женщин будет старше 45 лет. Возраст наступления менопаузы остается достаточно стабильным и в различных регионах России составляет 49-50 лет. Следовательно, более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов.

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая приливы, раздражительность, бессонницу, урогенитальные расстройства, а также повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Многие женщины подходят к периоду менопаузы с имеющимися заболеваниями эндокринной системы. Коморбидность климактерического синдрома и заболеваний эндокринной системы создает условия для возможного взаимоотношения, маскировки клинических проявлений заболеваний или изменения течения основного эндокринного заболевания, как самого по себе, так и на фоне ЗГТ эстрогенами.

Известно, что до наступления менопаузы женщины реже страдают от ССЗ по сравнению с мужчинами. С возрастом частота ССЗ у женщин и мужчин уравнивается, а затем и превышает

таковую у мужчин. В постменопаузе ССЗ являются основной причиной смертности женщин в США и других развитых странах. Каждая вторая женщина умирает от ИБС или инсульта, в то время как от рака молочной железы погибает 1 из 25 женщин. В России уровень смертности от ССЗ у женщин составляет 63%. Кроме этого к 70-летнему возрасту 40% женщин имеют не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом. 50% женщин в возрасте 55-60 лет страдают от урогенитальных расстройств.

К классическим факторам риска развития ССЗ как для мужчин, так и для женщин относят курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет (СД), ожирение, малоподвижный образ жизни, неправильное питание. Среди эндокринных заболеваний СД занимает первое место по распространенности, тяжести осложнений и причин смертности. СД объявлен эпидемией среди неинфекционных заболеваний, т.к. каждые 15 лет число больных СД удваивается. В 2000 году ожидается 160 миллионов больных. СД не только ассимилирует вышеперечисленные факторы риска, но обладает собственными специфическими факторами риска атерогенеза, к которым относятся гипергликемия и инсулинорезистентность. Наличие СД повышает риск развития ССЗ в 2-4 раза. Смертность пациентов с СД после перенесенного инфаркта миокарда в 2-3 раза превышает этот показатель у лиц без СД [9].

Менопауза и СД. СД и менопауза являются взаимоотношающимися состояниями в развитии

атеросклероза и ССЗ. Время наступления менопаузы и течение постменопаузального периода у женщин с СД имеет свои особенности.

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия считаются основным механизмом, вызывающим как гипертензию, гиперлипидемию, так и СД. Выявлены корреляции между развитием инсулинорезистентности и уровнем триглицеридов. Повышенный уровень триглицеридов является значимым предиктором развития ССЗ при СД. Инсулинорезистентность, повышенное содержание триглицеридов, глюкозы, инсулина в крови приводят к нарушениям коагуляции при СД (повышение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена и ингибитора активатора плазминогена), которые вносят свой вклад в развитие коронарного тромбоза. Существует мнение, что гипергликемия вызывает ангиопатию посредством окислительного стресса, который приводит к дисфункции эндотелия.

Поражение сердца и сосудов при СД происходит не только за счет развития атеросклеротических изменений. В отсутствие проявлений атеросклероза при СД часто наблюдается снижение диастолической функции, дискутируется наличие так называемой диабетической кардиомиопатии, которая приводит к систолической дисфункции и дилатации желудочков. Пациентки с СД более склонны к развитию застойной сердечной недостаточности [9].

Автономная полинейропатия по-своему дискоординирует работу сердечно-сосудистой системы. Автономная полинейропатия повышает риск внезапной смерти. Является ли она причиной безболевой ишемии при СД до конца не ясно, однако асимптоматическое или атипичное течение приступов ишемии - частое явление при СД [9].

Проявления и осложнения ИБС, такие, как *angina pectoris*, застойная сердечная недостаточ-

ность, инфаркт миокарда, внезапная смерть, относятся к основным осложнениям СД I и СД II типа. Хотя при СД I типа традиционные сердечно-сосудистые факторы риска встречаются редко, тем не менее преждевременное развитие атеросклероза в 3-4-й декаде жизни имеет место и определяется длительностью СД. СД II типа характеризуется наличием традиционных факторов риска ССЗ. ИБС возникает в возрасте 50-60 лет и диагностируется сразу после или на момент установления диагноза СД. Нередко СД выявляется во время госпитализации пациента по поводу обострения ССЗ. По данным ангиографии, при СД чаще возникает множественное и более дистальное поражение коронарных сосудов [6,9].

Для женщин с СД I типа, развившимся в возрасте до 8-10 лет, характерно более раннее наступление менопаузы - в 40,7 лет по сравнению с женщинами с СД, манифестировавшим в возрасте 13-14 лет, и женщинами без СД, у которых менопауза наступает в среднем в возрасте 49,9 лет. СД I типа приводит к преждевременному старению организма и выключению функции яичников. Возможно, ранняя менопауза является осложнением СД.

СД нивелирует защиту от ССЗ, свойственную женщинам до наступления менопаузы. Преждевременная менопауза увеличивает и без того повышенный риск ССЗ. Однако в большинстве случаев ССЗ можно предотвратить путем активного влияния на факторы риска.

Диабетическая мастопатия, мало известная гинекологам, терапевтам и эндокринологам, была идентифицирована как осложнение СД I типа, возникающее на фоне длительного течения и плохой компенсации последнего.

Для нее характерны фиброз, атрофия железистой ткани, лимфоцитарная инфильтрация, собственные аутоиммунному процессу. Отмечается также узлооб-

разование, в связи с чем женщины подвергались неоднократной биопсии. При наблюдении в течение 8 лет не были выявлены ни карцинома, ни лимфома, что свидетельствует о том, что диабетическая мастопатия не является фактором риска развития рака молочной железы. Несмотря на это, требуется тщательный контроль за состоянием узлов и их биопсия для исключения злокачественного процесса. Это необходимо учитывать при ведении женщин с СД I типа в пери- и постменопаузе [6].

Патологические переломы и деминерализацию костей наряду с формированием сустава Шарко и остеоартропатиями относятся к осложнениям СД I типа. Декомпенсация СД, ацидоз являются факторами риска развития остеопороза, который может развиваться до появления нефро- и ретинопатии. Выраженная нефропатия, хроническая почечная недостаточность, третичный гиперпаратиреоз также способствуют развитию остеопороза. Контроль гликемии, физические упражнения, отказ от курения позволяют снизить риск развития остеопороза [8,14].

Менопауза сопровождается снижением основного обмена, поэтому женщинам с СД II типа в перименопаузе следует уменьшить суточный калораж. Прибавка в весе приводит к усилению инсулинорезистентности. Физические упражнения позволяют не только предотвратить прибавку в весе, но имеют независимое положительное влияние на инсулинорезистентность [14]. У женщин с СД II типа в постменопаузе отмечается относительная гиперандрогения по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста со сходным индексом массы тела. Установлена связь между гиперандрогенией, повышенным уровнем свободного тестостерона, и инсулинорезистентностью у женщин в пери- и постменопаузе. Известно, что пониженный уровень сексвязыва-

ющего глобулина, свидетельствующий о наличии гиперандрогении, является независимым фактором риска развития СД II типа, артериальной гипертензии, ССЗ и повышенной смертности у женщин. Также отмечена тесная связь между снижением уровня секссвязывающего глобулина и развитием висцерального ожирения. Гиперинсулинемия вызывает повышение продукции андрогенов яичниками и подавляет выработку секссвязывающего глобулина в печени.

Известно, что женщины с ожирением реже подвержены развитию остеопороза в связи с повышенной периферической конверсией андрогенов в эстрогены. Женщины с СД II типа часто имеют повышенную плотность костной ткани. Связующим звеном между индексом массы тела и плотностью костной ткани может быть гиперинсулинемия. Инсулин структурно похож на инсулиноподобный фактор роста, являющийся важным регулятором образования кости, кроме того инсулин вызывает пролиферацию остеобластов. Взаимоотношения этих факторов и их значимость в развитии остеопороза до конца не ясны [8, 11].

Женщины с СД в 2-3 раза чаще страдают инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы. Инфицированию мочевых путей при СД способствуют декомпенсация СД, длительная глюкозурия, снижение иммунитета, диабетическая висцеральная нейропатия с развитием нейрогенного мочевого пузыря.

С целью изучения особенностей течения климактерического периода при СД в клинике эндокринологии было обследовано 37 пациенток с СД, из них 11 находились в перименопаузе, 26 - в постменопаузе, 9 пациенток - в раннем постменопаузальном периоде (< 5 лет), 17 - в позднем (> 5 лет). Группу 1 составили 5 пациенток с СД I типа, средний возраст $51,6 \pm 3,83$, группу 2 - 32 пациентки с СД II типа, средний

возраст $55,30 \pm 1,19$. У 35 пациенток отмечено наличие АГ, из них эссенциальная АГ была у 17 пациенток. У 27 женщин наблюдались системный атеросклероз, ИБС. Группа 2 отличалась большей длительностью артериальной гипертензии и постменопаузального периода.

С увеличением длительности постменопаузального периода отмечено ухудшение показателей ОХС, ЛПНП, эндотелина I, однако различия не были достоверны.

Выявленные корреляции показывают, что у пациенток с СД I типа длительность СД и степень компенсации углеводного обмена оказывают значительное влияние на выраженность эндотелиальной дисфункции, которая не зависит от продолжительности постменопаузы. В группе пациенток с СД II типа большую роль играют нарушения липидного спектра, зависящие от степени ожирения, наличия висцерального ожирения, длительности АГ и постменопаузального периода.

Учитывая все особенности течения постменопаузального периода, при СД важна первичная профилактика, своевременная диагностика и вовремя начатое лечение. Помимо широко известных мер, направленных на лечение нарушенного углеводного обмена, АГ, гиперлипидемии и прочих осложнений СД и сопутствующих заболеваний, ЗГТ является стандартом в лечении и профилактике ССЗ и других проявлений климактерия. При обследовании 4409 женщин с СД II типа по поводу приема ЗГТ было выявлено снижение риска ССЗ на 50% [19].

Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями щитовидной железы. Было обследовано 116 женщин в возрасте от 48 до 59 лет ($52 \pm 1,8$) с жалобами, характерными для менопаузального синдрома, без указания в анамнезе заболеваний эндокринной системы. Заболевания щито-

видной железы были выявлены у 33 из всех обследованных женщин (28%); в основном имели место узловые изменения железы (16.3 %).

Вазомоторные проявления климактерического синдрома могут маскировать симптомы диффузного токсического зоба (ДТЗ), которые, в свою очередь, могут повлиять на течение постменопаузы и развитие связанных с ней осложнений.

При проведении двухэнергетической рентгеновской сенситометрии недоминантного предплечья на аппарате DTX - 200 («Остеометр», Дания) и количественной компьютерной томографии позвоночника на аппарате X-tension (Toshiba, Япония) установлено, что у женщин пери- и постменопаузального возраста, имеющих в анамнезе ДТЗ, (дебют ДТЗ не менее чем 7 лет назад с отсутствием аменореи в течение репродуктивного периода, родственницы которых не имели остеопоротических переломов, не ограничивающие себя в пищевых продуктах, содержащих кальций), снижение объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника выявлялось (Т-критерий) более чем в 60% случаев, причем остеопения - у 40% пациенток, а остеопороз - у каждой пятой. При исследовании недоминантного предплечья большие изменения были обнаружены в ультрадистальном отделе в сравнении с дистальным.

Принимая во внимание неоднородность обследованных женщин по степени компенсации ДТЗ (обследовались женщины в состоянии как тиреотоксикоза, так и эутиреоза) и обнаружение корреляционной зависимости объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника с уровнем ТТГ и свободного трийодтиронина на момент обследования, были отдельно выделены 9 пациенток, болеющих ДТЗ более 7 лет и находящихся на момент обследования в декомпенсации. Пациентки этой группы не

отличались от женщин, находящихся на момент обследования в состоянии эутиреоза по возрасту, времени наступления и длительности менопаузы, росту, весу, длительности ДТЗ.

При проведении QCT позвоночника было обнаружено, что более чем у 75% этих женщин отмечалось снижение объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий). Однотипные изменения были обнаружены в ультрадистальном и дистальном отделах (более 50%) по данным биоэнергетической рентгеновской денситометрии недоминантного предплечья.

Для женщин с некомпенсированным гипотиреозом в постменопаузе характерно усугубление нарушений липидного обмена и взаимоотношение в плане развития атеросклероза и ССЗ.

Особенности течения климактерического периода у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом (ГГ). Были обследованы 24 женщины с первичным ГГ, в том числе 23 в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст $50,1 \pm 2,6$) и 1 женщина в возрасте 40 лет (экстирпация матки в анамнезе по поводу миомы). При проведении ЯМР-томографии головного мозга были выявлены у 6 женщин макроаденомы, у 7 - микроаденомы гипофиза, у 5 - признаки «пустого» турецкого седла. У 6 пациенток патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области не отмечено.

Концентрация уровня эстра-

диола в группе больных в менопаузе была существенно ниже возрастной нормы. При исследовании корреляционной связи обнаружена обратная зависимость между выраженностью гиперпролактинемии и содержанием эстрадиола, определена обратная зависимость между уровнями ПРЛ и ФСГ, т.е. при повышении уровня ПРЛ в крови более 1000 мкЕд/мл отмечалось достоверное снижение уровня ФСГ. Между уровнем ПРЛ и показателями содержания ЛГ для данного возраста больных имела место слабая отрицательная связь.

Надо отметить, что различные психоэмоциональные нарушения у больных с гиперпролактинемией различного генеза выявляются чаще с момента заболевания, однако после достижения климактерического периода эти симптомы усиливаются, особенно депрессивно-тревожные состояния.

Характерные изменения урогенитального тракта у больных с гиперпролактинемией выявляются в более раннем по сравнению с общей популяцией возрасте, что можно объяснить сопутствующим гиперпролактинемии снижением продукции эстрогенов. Диспареунию отмечали 6 обследованных женщин, на неприятные выделения по типу неспецифического кольпита жаловалась половина пациенток.

Среди уродинамических нарушений часто наблюдались никтурия, поллакиурия, дизурические явления. Стрессорное недержание мочи - при кашле, смехе, физичес-

кой нагрузке - наблюдалось у 12 человек (50%). Не было найдено достоверной зависимости частоты и выраженности урогенитальных нарушений от формы заболевания, однако на встречаемость этой патологии убедительно влияла длительность заболевания, что еще раз подтверждает роль гипострогении развивающейся с момента возникновения гиперпролактинемии.

С целью оценки возможного влияния ГГ на костную ткань было обследовано 27 женщин в возрасте от 43 до 66 лет [$50,3 \pm 5,3$ ($M \pm m$)], болеющих ГГ. В исследование включались женщины перименопаузального возраста, болеющие ГГ, с дебютом ГГ в репродуктивном возрасте, с длительностью ГГ более 10 лет, родственницы которых не имели остеопоротических переломов, не ограничивающие себя в пищевых продуктах, содержащих кальций.

У обследованных женщин, снижение объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (QCT) выявлялось (Т-критерий) практически в 80% случаев, причем остеопения - у каждой второй, а остеопороз - у каждой четвертой. В сравнении с возрастной нормой (Z-критерий) остеопения встречалась лишь у 8 женщин (28,73%). При исследовании недоминантного предплечья (DX-200) большие изменения были обнаружены в дистальном отделе в сравнении с ультрадистальным. При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная зависи-

Характеристика пациенток с СД. ($M \pm m$)

Таблица 1

Заболевания	СД I типа (n=5)	СД II типа (n=32)	p
HbA1c%	$8,0 \pm 0,87$	$8,13 \pm 0,41$	нд
ОХС, ммоль/л	$6,59 \pm 0,72$	$6,57 \pm 0,25$	нд
ТГ, ммоль/л	$1,36 \pm 0,31$	$2,31 \pm 0,23$	нд
ЛПНП, ммоль/л	$4,37 \pm 0,44$	$4,2 \pm 0,22$	нд
ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,34$	$1,31 \pm 0,06$	нд
Эндотелин I, пг/мл	$1,91 \pm 0,94$	$1,52 \pm 0,76$	нд

мость между показателями объемной плотности кости в поясничных позвонках (Т-критерий) и возрастом обследуемых пациенток, длительностью менопаузы, максимальным уровнем ПРЛ. Обратная зависимость выявлена между показателями плотности костной ткани в дистальных и ультрадистальных отделах недоминантного предплечья и длительностью менопаузы. Положительная зависимость обнаружена с весом и индексом массы тела. Между плотностью костной ткани в дистальном отделе недоминантного предплечья и максимальной концентрацией ПРЛ, длительностью ГГ выявлена обратная зависимость. Представленные результаты были достоверными ($p < 0,05$).

Менопауза и первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (1-ХНН): Лечение 1-ХНН (болезнь Аддисона) подразумевает пожизненную заместительную терапию препаратами кортикостероидов. Несмотря на то, что терапия кортикостероидами является наиболее частой причиной развития вторичного остеопороза, в настоящее время имеется лишь небольшое число работ, исследующих минеральную плотность костной ткани у пациентов с 1-ХНН. Специфическими факторами риска развития остеопении при 1-ХНН могут быть абсолютный дефицит надпочечниковых андрогенов и высокая частота сопутствующих аутоиммунных эндокринопатий, в том числе синдрома преждевременного истощения яичников у женщин.

В исследование минеральной плотности костной ткани были включены 33 женщины в возрасте $48,85 \pm 2,07$ лет с длительно-

стью 1-ХНН $10,33 \pm 1,4$ года.

Все пациентки на протяжении исследования получали заместительные дозы синтетических кортикостероидов в том или ином сочетании, как правило преднизолон (5-7,5 мг в сутки), реже дексаметазон (0,5 мг в сутки). Обязательным компонентом заместительной терапии был 96-фторкортизол (кортинэфф) в дозе 0,05 - 0,1 мг в сутки. У 27 женщин (81,1%) 1-ХНН имела аутоиммунный, а у 6 туберкулезный генез. Исследование МПК проводилось методами двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии метафиза лучевой кости (ДРА) и количественной компьютерной томографии тел поясничных позвонков (ККТ).

По данным обоих методов, у женщин с ХНН не менее 80% случаев остеопении и остеопороза приходится на пациенток в постменопаузе. При корреляционном анализе МПК и длительности постменопаузы, по данным обоих методов костной сенситометрии, была выявлена сильная отрицательная корреляция: для ДРА - $0,63 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), для ККТг - $0,71 \pm 0,17$ ($p < 0,01$).

При разделении пациенток с 1-ХНН со сниженной и нормальной МПК по Z-индексу были получены группы, достоверно не отличающиеся по возрасту, длительности заболевания и соответственно длительности заместительной терапии. Отсутствие различий между пациентками с нормальной и сниженной МПК по длительности заместительной терапии кортикостероидами свидетельствует о том, что уменьшение МПК, вероятно, происходит по механизмам, отличающимся от таковых

при остеопении, индуцированной глюкокортикоидами.

Таким образом, несмотря на то, что при первичном гипокортицизме имеется ряд специфических факторов риска развития синдрома остеопении, наиболее важным из них для женщин является длительность постменопаузы, что определяет целесообразность назначения пациенткам, достигшим менопаузы, заместительной терапии эстрогенами.

Эффекты ЗГТ. ЗГТ оказывает комплексное воздействие на многие звенья в цепи развития климактерических расстройств. В основном это связывают с действием эстрогенов. Эстрогены оказывают кардиопротективное действие за счет влияния на липиды, метаболизм гомоцистеина, факторы гемостаза, эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый тонус сосудов и периферическую сосудистую резистентность, сократительную функцию сердечной мышцы, обладают антиоксидантным эффектом, антиаритмическим действием, способны стабилизировать лизосомальные мембраны кардиоцитов, снижают вход ионов кальция в коронаро- и кардиомиоциты, угнетают пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Эти эффекты опосредуются через связывание с гормональными рецепторами, вазоактивными пептидами, простагландинами, влияние на коллаген и глюкозаминогликаны сосудистой стенки [5,10].

Данные о влиянии эстрогенов на углеводный обмен и инсулинорезистентность противоречивы. Это связано с опытом применения синтетических эстрогенов, входящих в состав оральных контрацептивов, которые

Результаты исследования МПК у женщин с 1-ХНН

Таблица 2

Метод	n	Т-индекс			Z-индекс		
		норма	osteопения	osteопороз	норма	osteопения	osteопороз
ДРА	33	19 (57,6%)	8 (24,2%)	6 (18,2%)	22 (66,7%)	8 (24,2%)	3 (9,1%)
ККТ	19	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0

приводили к изменению углеводного обмена [4,16]. Однако все больше исследований свидетельствует о благоприятной роли натуральных эстрогенов при СД. Натуральные эстрогены обладают влиянием на скелетную мускулатуру, регулируют транспорт глюкозы путем транслокации транспортера 4, подавляют базальную продукцию глюкозы печенью, нормализуют соотношения проинсулинемия/инсулин в пользу последнего. По данным исследований, назначение эстрогенов приводит к повышению уровня секссвязывающего глобулина, смягчению гиперандрогении и инсулинорезистентности, повышению толерантности к глюкозе, снижению гликированного гемоглобина, инсулина и гликемии натощак. По некоторым данным, применение ЗГТ снижает риск развития СД в 4,8 раз [7]. Было показано, что выраженность влияния эстрогенов на углеводный и липидный обмен может зависеть от пути введения гормонов. Трансдермальное применение эстрогенов вызывает более значительное по сравнению с таблетированными формами повышение чувствительности к инсулину, снижение уровня инсулина натощак, но менее выраженное влияние на липиды.

Эффекты эстрогенов при урогенитальных расстройствах включают среди прочих пролиферацию влагаллищного эпителия, увеличение количества лактобацилл, гликогена, снижение рН влагаллищного содержимого, улучшение кровоснабжения стенки влагаллища, всех слоев уретры, мышц тазового дна, увеличение количества уретральной слизи и стимулирование секреции иммуноглобулинов парауретральными железами, что создает биологический барьер для развития восходящей мочевого инфекции.

К механизмам влияния эстрогенов на костную ткань относят активацию синтеза кальцитонина, блокаду активности паратгормона посредством снижения

его синтеза или чувствительности остеокластов, снижение чувствительности костной ткани к рассасывающему действию метаболитов витамина D₃, превращение витамина D₃ в активную форму, усиление всасывания кальция в кишечнике, снижение катаболического эффекта тироксина за счет усиления синтеза тиреоглобулина.

Эстрогены и гестагены (норстероиды) оказывают антагонистическое действие на сосудистую реактивность и проницаемость сосудистой стенки, хотя сам прогестерон практически не изменяет вазопрокторную, включая антиатеросклеротическую и вазодилаторную активность эстрогенов [1]. Существуют две точки зрения о влиянии прогестина на липидный обмен и состояние систем гемостаза и фибринолиза. Первая - прогестин (не уточняется, какие именно), не оказывают отрицательного действия и не уменьшают положительного влияния эстрогенов [13,15,18]. Вторая - прогестерон и его производные вызывают минимальные изменения величины липопротеинов и холестерина крови, в физиологических концентрациях не влияют на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза, хотя при длительном применении могут снижать уровень антитромбина III с повышением концентрации гемостатического фактора VIII [2,5].

Норстероиды (левоноргестрел, норэтистерона ацетат) ухудшают липидный спектр крови в атерогенном направлении, могут усиливать активность системы коагуляции крови. Прогестерон оказывает отрицательное инотропное действие с уменьшением систолического выброса и снижением системного внутрисосудистого давления путем коронародилаторного эффекта за счет угнетения кальциевого входа в коронаро- и кардиомиоциты [1-3]. Производные прогестерона

в зависимости от химического строения могут оказывать и кардиостимулирующее действие. Прогестерон может оказывать эндотелий-независимое коронародилаторное действие [2].

В отношении влияния прогестина на углеводный обмен существующие точки зрения неоднозначны. Согласно одной из них, прогестерон и его производные не влияют на углеводный обмен и не устраняют положительного воздействия эстрогенов. В то время как производные андрогенов могут снижать толерантность к глюкозе, увеличивать инсулинорезистентность. По другим данным, не только левоноргестрел, но и медроксипрогестерон ацетат повышают инсулинорезистентность и ухудшают толерантность к глюкозе. Препараты ЗГТ, содержащие норэтистерон ацетат, относительно нейтральны. Препараты ЗГТ, содержащие дидрогестерон, сохраняют полезное влияние эстрогенов на метаболизм углеводов [12]. В одном из исследований было показано, что прогестерон не влияет на утилизацию глюкозы периферическими тканями, но снижает способность инсулина подавлять эндогенную продукцию глюкозы печенью [17].

Целесообразность комбинирования эстрогенов с теми или иными формами гестагенов имеет особое значение при назначении препаратов женщинам с эндокринными заболеваниями с учетом особенностей течения климактерического периода.

Из имеющихся данных стоит отметить, что применение эстрафема (17β-эстрадиол), трисеквенс (17β-эстрадиола, норэтистерона ацетата), дивины (эстрадиол валерат, медроксипрогестерон ацетат) в течение 2, 6, 12 месяцев соответственно у женщин с СД оказывало положительное влияние на липидный спектр и углеводный обмен [4,7,16]. Однако по результатам ARIC STUDY для женщин с СД характерно меньшее, чем для женщин

ЛИТЕРАТУРА

без СД повышение уровня липопротеинов высокой плотности и значительное повышение уровня триглицеридов, что создает опасность возникновения панкреатита [13, 19].

До получения достаточного числа данных у женщин с СД следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим гестаген, максимально приближенный по свойствам к натуральному ПГ или его производным. Это препараты фемостон (17β-эстрадиол, дидрогестерон), климен (эстрадиол валерат, ципротерон ацетат). Возможно применение препаратов, содержащих норэтистерон ацетат, андрогенные свойства которого выражены меньше, чем у левоноргестрела - трисеквенс, клиогест. Те же рекомендации можно отнести к назначению препаратов женщинам с гипотиреозом.

У женщин с астеническим синдромом, гипотонией, снижением либидо, остеопорозом (ДТЗ, 1-ХНН) обосновано применение гинодиан-депо (эстрадиол валерат, прастерона энантат), ливиала (тиболон), обладающих андрогенной активностью.

При урогенитальных расстройствах возможно применение овестина (эстриола) в таблетированной форме или местно (свечи, крем).

Таким образом, женщины с заболеваниями эндокринной системы могут получить шанс prolongации и улучшения качества жизни за счет снижения осложнений климактерия и основного заболевания. Несмотря на весь груз проблем, который часто сопровождает женщину в этом возрасте, женщина должна любить себя, заботиться о себе, а мы, врачи, должны предоставить ей все возможности для осуществления этой нелегкой задачи.

1. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. «Вазоактивные эффекты половых гормонов.» // Проблемы эндокринологии, 1997, N 2, т. 43, стр. 45-53
2. Караченцев А.Н., Сергеев П.В., Матюшин А.И. «Гестагены и сердце.» // Проблемы эндокринологии, 1996, N 2, т. 42, стр. 42-45
3. Матюшин А.И., Караченцев А.Н., Исаева С.А., Мамбетова А.Ж. «Сравнительная оценка инотропного действия липофильных и гидрофильных форм 17 бета эстрадиола и прогестерона.» // Проблемы эндокринологии, 1997, N 6, т. 43, стр. 43-45
4. Попков С.А., Старкова Н.Т. Морозова Т.П., Волобуева Ю.В. «О лечении климактерических расстройств у женщин при сахарном диабете II типа» // Проблемы эндокринологии 1996, N 5, т. 42, стр. 18-20
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 1995, стр. 191
6. American Diabetes Association 57th Annual Meeting And Scientific Sessions June 21-24, 1997 Boston, Mass. // Clinician Reviews, 1997, 7(8): 162-165, 168-170
7. Andersson B., Mattsson L.-A., Hahn L. et al. Estrogen replacement therapy decreases Hyperandrogenicity and improves Glucose Homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. // J. of Clinical. and Metabolism, 1997, Vol. 82, No. 2, p. 638-643
8. Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D. Does Hyperinsulinemia Preserve Bone? // Diabetes Care, 1996, Vol. 19, No 12, p. 1388-92
9. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes, 10-11 February 1998, Miami, Florida. // Clinical diabetes, 1998, Vol. 16, No. 4
10. Gilligan D.M., Badar D.M., Panza

J.A., Quyyumi A.A., Cannon R.O. 3rd. Acute Vascular Effects of Estrogen in Postmenopausal Women. // Circulation, 1994, 90(2):786-91

11. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G., «Сахарный диабет, гипертензия и сердечно-сосудистая патология: какова роль окислительного стресса?» // Metabolism, 1995; 44-363-368

12. Godsland I. «Принципы и практика использования ЗГТ у женщин с симптомами диабета.» // Климактерий и постменопауза, 1997 (2), стр 28

13. Grodstein F et. al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. // The New England J. of Medicine, 1996; 335: 453-61

14. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes. // Clinical diabetes., 1996 Nov./Dec., p. 142-147

15. Kaplan R.C., Heckbert S.R., Weiss N.S. et. al. Postmenopausal Estrogens and Risk of Myocardial Infarction in Diabetic Women. // Diabetes Care, 1998, Vol. 21, No. 7, p. 1117-21

16. Luotola H., Pyorala T., Loikkanen M. Effects of Natural Oestrogen/ Progestogen Substitution Therapy on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Post-menopausal Women. // Maturitas 8 (1986) , p. 245-253

17. Nelson T., Shulman G., Grainger D., Diamond M.P. Progesterone Administration Induced Impairment of Insulin Suppression of Hepatic Glucose Production. // Fertil. Steril., 1994, 62(3):491-6

18. Ottesen B., Sorensen M.B. Women at cardiac risk: is HRT the route to maintaining cardiovascular health? // Int. J. Gynaecol. Obstet, 1997, 59 Suppl. 1 :S19-27

19. Robinson J.S., Folsom A.R., Nabuisi A.A., Watson R., Brancati F.L., Cai J. Can postmenopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. // Diabetes Care, 1996, Vol. 19 ,No. 5 , p.480-5