

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ЭСТРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОСТОВАРИОЭКТОМИИ

В работе уточнена эффективность эстрогенного препарата «Дивигель» (1 мг эстрадиола гемигидрата) в течение 12 месяцев применения у женщин с синдромом постовариоэктомии. Через 6 месяцев терапии у всех пациенток отмечено достоверное снижение индекса Куппермана, уровня ФСГ в сыворотке крови и повышение концентрации E_2 . Через 6 месяцев обнаружено торможение потери костной массы, через 12 месяцев — ее нарастание. Терапия дивигелем благоприятно сказывается на атерогенном профиле крови.

В настоящее время подавляющее большинство отечественных и зарубежных гинекологов исповедуют идеологию органосохраняющих оперативных вмешательств, особенно — при операциях на яичниках у женщин молодого возраста. Однако, целый ряд заболеваний полового аппарата (обширные гнойные поражения, некоторые формы эндометриоза и опухолей яичников) не позволяют это делать. В подобных случаях у 70–90 % женщин репродуктивного и даже пременопаузального возраста развивается синдром постовариоэктомии (СПО), связанный с быстрым выключением гормональной функции яичников, в первую очередь — с остро возникшим дефицитом эстрогенов.

Известно, что рецепторы к эстрадиолу располагаются не только в органах-мишенях, какими являются матка и молочные железы, но и в центральной нервной системе, клетках костной ткани, эндотелии сосудов, миокардиоцитах, фибробластах соединительной ткани, уретре, мочевом пузыре, влагалище, мышцах тазового дна, слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктиве и др. Этим объясняется разнообразие клинической симптоматики, характерное для СПО. Вазомоторные и психоэмоциональные нарушения возникают довольно рано — через 2–3 недели после операции и практически ни у одной больной без лечения не подвергаются обратному развитию, а в четверти случаев приобретают длительное и тяжелое течение. Через 2–3 года присоединяются урогенитальные расстройства и атрофические изменения кожи и ее придатков.

Особого внимания заслуживает высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний и остеопо-

роза у женщин с удаленными яичниками. Ишемическая болезнь сердца и нарушения мозгового кровообращения у них встречаются в 5 раз чаще, чем у женщин с интактными яичниками. Патогенез тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с дефицитом эстрогенов довольно сложен. Он объясняется дислипидемией, повышением атерогенности, нарушением биохимических процессов в эндотелии кровеносных сосудов и увеличением резистентности сосудов кровотоку и нарушением микроциркуляции.

Утрата защитного действия половых гормонов на костную ткань приводит к быстрой потере костной массы. Этот процесс начинается с первых дней послеоперационного периода, и в течение года происходит потеря 5–10–15 % костной массы, в то время как физиологическая потеря составляет 0,5–1 %. Вследствие этого, риск перелома позвонков у женщин с СПО в 9 раз, а шейки бедренной кости в 3 раза выше, чем у здоровых женщин того же возраста.

Принимая во внимание тяжелые последствия, возникающие у женщин после вынужденного удаления яичников, патогенетически обосновано устранение дефицита эстрогенов путем проведения заместительной эстрогенной терапии (ЗЭТ). При отсутствии противопоказаний (табл. 1) заместительная терапия только одними эстрогенами назначается всем больным с удаленными яичниками и маткой.

Основные требования, предъявляемые к ЗЭТ, состоят в следующем [4]:

– эстрогены должны быть натуральными;

– они должны приводить к эффекту при лечении минимальными дозами;

Противопоказания к назначению эстрогенов

Абсолютные	Относительные
Рак молочной железы	Выраженная артериальная гипертензия
Рак тела и шейки матки	Тяжелые формы бронхиальной астмы
Маточные кровотечения	Эпилепсия
Острый тромбоз	Мигрень
Острая тромбоэмболия	Эндометриоз
Печеночная недостаточность	Миома матки
Почечная недостаточность	
Меланома	
Менингиома	

– они не должны приводить к сколько-нибудь выраженным побочным явлениям;

– начинать лечение нужно через 2–3 недели после операции;

– продолжительность лечения вазомоторных и психоэмоциональных нарушений должна быть не менее 2 лет;

– терапия поздних осложнений СПО должна продолжаться 5–10 лет или минимально до возраста, соответствующего физиологической менопаузе.

В распоряжении практического врача имеются современные гормональные препараты, соответствующие этим требованиям: 17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эстрогены.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности препарата «Дивигель» при лечении СПО.

Материалы и методы исследования

Дивигель представляет собой гель на спиртовой основе, в котором в качестве действующего вещества использован эстрадиола гемигидрат. В одной упаковке находится 28 пакетиков, содержащих 1 мг препарата. Пациентки ежедневно наносили дивигель на кожу нижних отделов живота, бедер или ягодиц. Участок кожи соответствовал площади 1–2 ладоней. При трансдермальном применении метаболизм и выведение эстрадиола соответствует биотрансформации и выведению эндогенных эстрогенов. Лечение дивигелем проводилось в непрерывном режиме.

Под нашим наблюдением находились 10 женщин в возрасте от 36 до 47 лет (средний возраст $42 \pm 4,1$ года). Время после операции составило от 1 месяца до 1,5 лет. Объем оперативного вмешательства — гистерэктомия с двусторонним удалением придатков.

До начала лечения и через 6 и 12 месяцев на фоне продолжающейся терапии всем женщинам проводилось следующее обследование.

Оценивалось общее состояние здоровья пациентки, измерялось АД, проводилась запись ЭКГ, вычислялся индекс массы тела (ИМТ), производилось исследование основных биохимических показателей крови, в том числе, — холестерин общий, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды; вычислялся коэффициент атерогенности. У всех женщин исследовалась коагулограмма крови, определялся уровень ФСГ₂ и Е₂. Проводилось ультразвуковое исследование молочных желез или маммография, двухфотонная денситометрия плотности костной ткани в трех зонах (в области первого, четвертого поясничных позвонков, предплечья и тазобедренного сустава). Степень тяжести климактерических проявлений оценивалась по индексу Купермана.

Результаты исследования

Соматически здоровыми оказались 4 женщины, у остальных 6 — были обнаружены следующие заболевания: вегетососудистая дистония по гипер- и гипотоническому типу (2), хронический пиелонефрит (1), патология желудочно-кишечного тракта (2), хронический бронхит (1), ожирение с индексом массы тела свыше 30 кг/м (2), диффузный фиброаденоматоз молочных желез (1). Противопоказаний для ЗЭТ не было выявлено.

У всех женщин были выявлены признаки типичного климактерического синдрома (КС), первые симптомы которого возникли через 2–4 недели после операции. У 5 женщин КС имел тяжелое течение, у 3 — среднее, у 2 — легкое. В среднем степень тяжести течения КС по индексу Куппермана составила $24,1 \pm 1,4$.

Биохимические исследования крови не выявили отклонений от нормальных показателей белкового состава, глюкозы. Оказалась нормальной липидограмма (табл. 2) и гемостазиограмма. Не было нарушений ЭКГ.

У всех пациенток была констатирована значительная эстрогенная недостаточность ($61,4 \pm 5,2$ пмоль/л) и повышение ФСГ ($52,1 \pm 6,1$ мМЕ/мл).

Особого интереса заслуживают результаты оценки состояния костной ткани. Оценка, полученных при денситометрии, данных проводилась путем сравнения двух показателей: ожидаемого показателя плотности костной ткани для пациента данного возраста и пола (Z-score) или показателя плотности костной ткани, характерного для молодых здоровых людей данного пола (T-score), и результатом, полученным для данной женщины. Разница между ожидаемым и полученным показателями

называется стандартным коэффициентом отклонения (СКО), последний оценивался в соответствии с критериями ВОЗ. Обследование показало, что дефицит костной ткани после овариоэктомии развивается быстро: он был обнаружен у 9 женщин, у которых после операции прошло более 4 месяцев. У 6 из них была выявлена остеопения (СКО от 1,78 до 2,45) и у 3 — остеопороз (СКО от 2,63 до 2,99). При этом максимум патологических изменений приходился на первый-четвертый поясничные позвонки.

Через 6 месяцев применения дивигеля была достигнута практически полная ликвидация КС у всех женщин. Индекс Куппермана статистически значимо снизился до $1,3 \pm 0,2$ баллов ($P < 0,05$). Через 3–4 недели исчезли приливы и потливость. Улучшение сна, работоспособности, внимания, адаптивных способностей было отмечено к третьему-четвертому месяцу лечения. Статистически значимо ($P < 0,05$) изменились в сыворотке крови уровни ФСГ ($31,0 \pm 3,8$ мМЕ/мл) и E_2 ($109,8 \pm 7,6$ пмоль/л). Других изменений в состоянии организма женщин после 6 месяцев использования дивигеля не было обнаружено, в том числе, не произошло заметных изменений липидограммы сыворотки крови и состояния костной ткани. Не было отмечено и ухудшения в течение сопутствующей патологии.

Обследование женщин, произведенное через 12 месяцев продол-

жающейся терапии, показало явную тенденцию к оптимизации липидного спектра крови (табл. 2). На 17,8 % снизился уровень глюкозы в сыворотке крови (с $4,99 \pm 0,24$ до $4,1 \pm 0,45$ ммоль/л).

Денситометрические исследования выявили явный прирост костной массы. СКО снизился на $2,0 \pm 0,86$ %. У женщин с высоким ИМТ прирост костной массы был более выраженным и достигал 7 %, тогда как у женщин с низким индексом массы тела составлял 3 % в год.

Обсуждение

В последние годы в нашей стране с целью профилактики и лечения эстрогендефицитных состояний все большее распространение находит ЗГТ. Одним из таких состояний является синдром постовариоэктомии. Удаление яичников, особенно у женщин репродуктивного возраста, может привести и приводит не только к нейровегетативным и психоэмоциональным, но и метаболическим нарушениям, способствующим развитию тяжелой сердечно-сосудистой патологии и остеопорозу [1, 2, 3]. Поэтому необходимость приобретения собственного опыта в выборе препаратов для ЗГТ, основанная на данных литературы, вполне объяснима.

Проведенные нами, клинико-лабораторные наблюдения показали довольно высокую эффективность и приемлемость монотерапии дивигелем.

Как известно, при трансдермальном применении дивигель не подвергается эффекту «первого прохождения» в желудочно-кишечном тракте и печени, что уменьшает выраженность колебаний эстрадиола в плазме и позволяет снижать суточную дозу препарата до 1 мг. Переносимость препарата при этом повышается. В нашем 12-месячном исследовании ни одна женщина не отказалась от его использования.

Наши наблюдения свидетельствуют о хороших результатах, достигнутых при ликвидации вазомоторной и психоэмоциональной симптоматики, обусловленной дефицитом эстрогенов после овариоэктомии.

Особого внимания заслуживает благоприятное действие препарата на оптимизацию липидного спектра крови, что выразилось в снижении общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, коэффициента атерогенности и повышении ЛПВП. Особого интереса заслуживает снижение уровня ТГ, играющего важную роль в генезе сердечно-сосудистой патологии, ибо использование пероральных форм эстрогенов и особенно комбинированных эстроген-гестагенных препаратов приводит к обратному результату [5, 6]. Отсутствии повышения активности свертывающей системы крови также свидетельствует в пользу дивигеля.

Трансдермальная монотерапия дивигелем показала достаточную эффективность не только для профилактики, но и лечения остеопороза.

Выводы

1. У женщин после овариоэктомии быстро развивается комплекс тяжелых вазомоторных и психоэмоциональных расстройств, успешно купирующихся с помощью ЗЭТ дивигелем.

2. Овариоэктомия неблагоприятно влияет на костную ткань, в первую очередь на первые-четвертые поясничные позвонки, где быстро развивается остеопороз.

Таблица 2

Изменение липидного спектра крови на фоне лечения дивигелем

	До лечения	После лечения	Направленность изменений
Общий холестерин, ммоль/л	$4,93 \pm 0,57$	$4,4 \pm 0,45$	↓ 16,1 %
ЛПВП, ммоль/л	$1,26 \pm 0,17$	$1,43 \pm 0,24$	↑ 13,5 %
ЛПНП, ммоль/л	$3,14 \pm 0,42$	$2,23 \pm 0,24$	↓ 28,8 %
ЛПОНП, ммоль/л	$0,64 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,11$	↓ 14,7 %
ТГ, ммоль/л	$1,39 \pm 0,20$	$1,01 \pm 0,13$	↓ 26,9 %
КА	$3,00 \pm 0,40$	$1,91 \pm 0,20$	↓ 35,6 %

3. Применение дивигеля сначала тормозит потерю костной массы, а через год способствует ее приросту.

4. Терапия дивигелем благоприятно сказывается на атерогенном профиле крови, что является профилактикой атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии.

5. Указанные субъективные и объективные изменения при применении дивигеля способствуют улучшению качества жизни у больных с синдромом постовариоэктомии.

Литература

1. Репина М. А. Возможности климонорма в устранении

нарушений, связанных с выпадением функций яичников // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 8. — С. 107–111.

2. Рябцева И. Т., Шаповалова К. А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии // Сб. статей под ред. Академика В. И. Кулакова // Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины. — М. — 2000. — С. 3–7.

3. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. — М. — 1999. — 591 с.

4. Сметник В. П. Принципы заместительной гормонопрофилактики и терапии

климактерических расстройств // Проблемы пери- и постменопаузального периода. — Материалы симпозиума. — М. — 1996. — С. 72–75.

4. Сметник В. П., Шестакова И. Г. Клинический опыт использования препарата «Дивигель» // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 1. — С. 76–78.

5. Stampfer M. J., Grodstein F. Role of hormone replacement in cardiovascular disease. In treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects // ed. Lobo RA. Raven Press Ltd, New-York. — 1994. — P. 223–233.