

Заместительная гормонотерапия у многорожавших женщин в периоды пери- и постменопаузы

Л. К. Тлостанова, Р. И. Шалина, И. М. Габрилович
Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ
(зав. кафедрой - акад. РАМН, проф. Г. М. Савельева)

По данным многочисленных авторов, у женщин России и Европы менопауза наступает в возрасте от 48-50 лет. В пери- и постменопаузе часто возникает климактерический синдром, проявляющийся различными симптомами. Симптомы патологического климакса отягощают большой отрезок жизни женщины, нередко приводят к потере трудоспособности и даже к инвалидности [1-5]. В связи с этим лечение климактерических проявлений является актуальным. Несмотря на имеющиеся успехи терапии больных климактерическим синдромом, у 15-25% женщин она оказывается малоуспешной [4, 6], у некоторых развиваются побочные явления.

У часто и многорожавших женщин Кавказского региона, по данным Т. Х-М. Хашаевой [7], климакс наступает раньше и протекает тяжелее.

Принципы гормональной заместительной терапии у многорожавших женщин в достаточной мере не разработаны. В связи с этим целью работы явилась оценка применения различных гормональных препаратов для лечения климактерического синдрома у многорожавших женщин Кабардино-Балкарии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 88 пациенток. Средний возраст наступления менопаузы - $47,9 \pm 0,5$ лет. Из обследованных 31 женщина была в перименопаузе, 43 - в постменопаузе, у 14 наблюдались менструальные кровотечения. Все женщины были многорожавшими: у 11 было 8 родов; у 14 - 6; у 29 - 4-5; у 23 - 2-3 родов. Наряду с этим у всех пациенток отмечалось большое количество искусственных абортов: у 28 - от 10 до 17; у 25 - от 10 до 5; у 35 - от 3 до 5. В общей сложности у 2/3 пациенток было до 12-15 беременностей. У всех после родов была длительная лактация (до 2-3 лет). Общая продолжительность лактации у 21 женщины составила 12-14 лет, у 14 - 8 лет, у 39 - до 7 лет, у 14 - до 3 лет. У всех обследованных отмечался патологический климактерический синдром. Жалобы на момент осмотра были следующие: приливы - у 80, повышенная потливость - у 76, эмоциональная лабильность - у 78, головная боль - у 65, повышенная раздражительность - у 82, головокружение - у 59, сухость и зуд во влагалище - у 40, дисурические расстройства - у 23, мышечно-суставные боли - у 19. Средний возраст обследованных составлял $52,2 \pm 0,9$ лет с колебаниями от 45 до 65 лет.

При обследовании выявлены следующие сопутствующие экстрагенитальные заболевания:

- нарушение жирового обмена II-III степени - у 10,
- хронический пиелонефрит - у 11,
- хронический тонзилит - у 12,
- гепатохолецистит - у 13.

Хронический аднексит диагностирован у 13, миома матки небольших размеров (соответствующая 4-5 нед беременности) - 10.

Пациенткам назначались гормональные препараты **климонорм**, **овестин**, **ливиял**.

В зависимости от применяемого гормонального препарата все обследуемые были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 30 пациенток в пери- и постменопаузе, которым назначался **климонорм** по общепринятой схеме в течение 21 дня с 7-дневным перерывом.

Во 2-ю группу вошли 38 пациенток в постменопаузе, которым применялся **овестин** в таблетках по 4 мг в день в течение 3 мес с последующим снижением дозы до 2 мг в течение 6 мес.

В 3-ю группу были включены 20 женщин в постменопаузе, которым в качестве заместительной гормонотерапии использовался **ливиял-тибалон**, по 2,5 мг в день в течение 6 мес в непрерывном режиме.

Степень выраженности климактерического синдрома и эффективность проводимой терапии определяли по менопаузальному индексу Куппермана в модификации Е. В. Уваровой.

Всем пациенткам до лечения и на фоне терапии, через 6 мес приема препарата измеряли АД, массу тела, проводили УЗИ гениталий, молочных желез, маммографию, цитологическое исследование мазков по Папаниколау, кольпоскопию (кольпоскоп фирмы "Opton", Германия), рН-метрию влагалища, измеряли кариопикнотический индекс; определяли ФСГ, ЛГ иммуноферментным методом (тесты фирмы "Ф. Хоффманн-Ла-Рош"); эстрадиол Е методом радиоиммунного анализа (тесты фирмы "Иммотех", Чехословакия); в динамике изучали липидный спектр крови: общий холестерин (метод Илько), общие липиды, триглицериды (биотест фирмы "Лахема"), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) - методом Бурштейна, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) - с помощью наборов фирмы "Olvex Diagnosticum"). Определяли коагуляционные свойства крови: число и агрегация тромбоцитов, протромбиновый индекс, хронометрическая и структурная коагуляция.

Результаты исследования

В 1-й группе больных средний возраст составил $48,8 \pm 0,7$ лет.

При УЗИ половых органов до начала терапии у 2 пациенток обнаружена миома матки небольших размеров (соответствующая 5 нед беременности). У остальных размеры матки и яичников были в пределах возрастной нормы. При УЗИ молочных желез патологии не выявлено ни у одной обследованной. Данные кольпоскопии и цитологического исследования влагалищных мазков свидетельствовали об отсутствии пролиферативных патологических проявлений на шейке матки. При исследовании мазков на флору - II степень чистоты влагалища обнаружена у 26, III степень - у 4. Кариопикнотический индекс у всех пациенток был относительно низким: у 20 он составил $5,0 \pm 0,3\%$; у 10 - $1,0 \pm 0,4\%$.

Значения рН-метрии влагалища у всех были относительно высокими, в среднем составляли $5,5 \pm 0,1$.

Исходные данные уровня гормонов, липидного спектра, коагуляционных свойств крови представлены в таблице.

Таблица. Липидный и гормональный обмен на фоне заместительной гормонотерапии

Показатель	Климонорм (n = 30)		Овестин (n = 38)		Ливиал (n = 20)	
	До лечения	После 6 мес лечения	До лечения	После 6 мес лечения	До лечения	После 6 мес лечения
Холестерин, ммоль/л,	$5,2 \pm 0,09$	$4,6 \pm 0,12$	$5,7 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,06$	$4,4 \pm 0,06$
	$p < 0,05$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	
Общие липиды, г/л	$5,3 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,15$	$4,0 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$	$8,0 \pm 1,76$	$6,05 \pm 0,16$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$		$p < 0,05$	
ЛПНП, ед.	$0,46 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,01$
	$p < 0,05$		$p < 0,01$		$p < 0,05$	
ЛПВП, ммоль/л	$1,11 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,04$	$1,23 \pm 0,02$	$1,29 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,03$
	$p < 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
Триглицериды, ммоль/л	$1,42 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,02$	$1,52 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,07$	$1,32 \pm 0,01$
	$p < 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,001$	
ФСГ, мЕ/л	$64,9 \pm 4,43$	$52,8 \pm 4,01$	$90,3 \pm 2,8$	$78,1 \pm 2,61$	$92,8 \pm 1,46$	$84,38 \pm 1,27$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$		$p < 0,05$	
ЛГ, мЕ/л	$46,8 \pm 2,05$	$39,6 \pm 2,0$	$53,1 \pm 1,3$	$45,9 \pm 1,8$	$57,93 \pm 1,25$	$50,37 \pm 2,15$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$		$p < 0,05$	
Эстрадиол, нмоль/л	$0,19 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$
	$p < 0,05$		$p < 0,001$		$p > 0,05$	

Обращают на себя внимание относительно высокие уровни ФСГ, ЛГ, указывающих на высокий уровень гонадотропных гормонов у женщин в перименопаузе с климактерическим синдромом. Анализ исходного содержания эстрадиола показал, что у всех обследуемых выявлено его низкое содержание.

У всех пациенток на фоне применения климонорма отмечалась закономерная менструалоподобная реакция в скудном количестве после каждого цикла лечения на 2-3-й день после прекращения приема препарата, которая продолжалась в течение 4-5 дней.

Положительный эффект лечения климактерического синдрома наблюдался у 28 из 30 обследуемых. Отказались от приема препарата 2 пациентки в возрасте 55 лет, мотивируя свой отказ нежеланием иметь менструалоподобные выделения. К концу 3-го месяца лечения климонормом отмечалось снижение выраженности нейровегетативных синдромов: уменьшение частоты и интенсивности приливов (с $15 \pm 0,1$ раза до $4,23 \pm 0,6$ раза в сутки), нормализация АД (с 130/80 до 120/80 мм рт. ст. $\pm 10-15$ мм рт. ст.). У всех исчезло учащенное сердцебиение, у 6 - нормализовался сон, у 6 - уменьшилась раздражительность, возбудимость, депрессия. Терапия климонормом к концу 6-го месяца лечения способствовала более выраженному клиническому эффекту: у всех исчезли приливы, потливость, раздражительность, депрессия, головные боли. У большинства (28 женщин) индекс Куппермана к концу 3-го месяца снизился с $26,3 \pm 6,7$ до $15,3 \pm 3,3$ балла, а к концу 6-го месяца с $15,3 \pm 3,3$ до $4,3 \pm 2,3$ балла.

УЗИ половых органов и молочных желез, кольпоскопия на фоне приема климонорма в течение 6 мес каких-либо патологических изменений не обнаружено. Наряду с устранением вегетативных расстройств к концу 6-го месяца приема препарата снижались уровни ФСГ ($p < 0,001$), ЛГ в 1,3 раза, уровень эстрадиола повышался в 1,3 раза. Одновременно наблюдалось достоверное снижение холестерина (в 1,2 раза), общих липидов, ЛПНП (в 1,2 раза), триглицеридов (в 1,2 раза), протромбинового индекса и повышение ЛПВП (см. табл.).

На фоне снижения уровней ФСГ, ЛГ и повышения эстрадиола КПИ увеличился в среднем в 2 раза (с $5 \pm 0,5\%$ до $10 \pm 0,7\%$) и в 1,5 раза (с $10 \pm 0,6\%$ до $15 \pm 0,8\%$ у 1/3, а рН в среднем снизился в 1,2 раза (с $5,5 \pm 0,1$ до $4,5 \pm 0,1$).

Следовательно, при применении климонорма в течение 6 мес был отмечен положительный эффект, заключающийся в снижении выраженности симптомов климактерического синдрома.

Пациентки (2-й группы) принимали овестин.

У большинства из них (2/3) возраст варьировал от 55 до 65 лет ($61,5 \pm 12$ лет). Средний возраст наступления менопаузы в этой группе составил $47,9 \pm 0,9$ лет, длительность постменопаузы - от 2 до 16 лет.

Выраженность вегетативных расстройств в среднем составила $18 + 1,2$ балла, психоэмоциональных - $6,7 \pm 0,5$ балла. Жалобы на урогенитальные расстройства предъявляли 32 пациентки (сухость и зуд во влагалище - 32, дизурические явления и недержание мочи - 13, диспаренурия - 7, неприятные выделения - 12). У 2/3 пациенток через 2-3 года после прекращения менструации наблюдались частые инфекции мочевого тракта, циститы, пиелонефриты (до 3 раз в год). В общей сложности индекс Куппермана у 13 пациенток составил 15 баллов, у 21 - 25 баллов, у 4 - более 25 баллов.

При УЗИ половых органов у 7 установлена миома матки небольших размеров (до 5 нед) с отдельными субсерозными узлами от 2,0 . 2,0 до 5,2 см в диаметре. При УЗИ молочных желез патологии не выявлено. При кольпоскопии шейки матки и влагалища наблюдались: истончение слизистой влагалища, кровоточивость, субэпителиальная сосудистая сеть, атрофические изменения в шейке матки и влагалище.

При исследовании мазков на флору II степень чистоты влагалища была у 4, III - у 24. Для этой группы пациенток особенностью было относительно низкое значение КПИ (от 0 до 5,5%) и высокое рН с колебанием значений от 7,5 до 5,5. При этом установлено преобладание базальных и парабазальных клеток.

При исследовании гормонов выявлен низкий исходный уровень эстрогенов (см. табл.).

Положительный эффект от приема овестина наблюдался у 1/3 пациенток лишь к концу 3-го месяца лечения, а у остальных - после 6 мес приема препарата. К концу 6-го месяца у большинства (24 пациентки) значительно снизились нейровегетативные нарушения (судя по баллам, в 2 раза после 3 мес лечения и в 6 раз после 6 мес). Одновременно уменьшилась частота урогенитальных симптомов, исчезла сухость влагалища. В то же время при приеме овестина оставались диспаренурия и дизурические явления у 2 женщин, повторялись явления кольпита у 2. Средняя величина индекса Куппермана после 6 мес приема овестина составила $4,2 \pm 1,3$ балла при исходной $27,3 \pm 6,1$ балла.

Менструалоподобной реакции ни у одной пациентки не отмечалось.

При УЗИ гениталий, молочных желез на фоне терапии патологических изменений не выявлено. У пациенток с исходным увеличением матки за счет миомы небольших размеров их роста на фоне приема овестина не обнаружено. При кольпоскопическом исследовании шейки матки и влагалища отмечалось улучшение кровоснабжения влагалища. К концу 6-го месяца лечения при исследовании гормонального уровня обнаружено достоверное снижение концентрации ФСГ и ЛГ и увеличение концентрации эстрадиола в 1,7 раза (см. табл.). На этом фоне повышался КПИ в среднем в 2 раза, отмечалось выраженное преобладание промежуточных и поверхностных клеток. Одновременно достоверно уменьшился рН влагалищного содержимого (в 1,4 раза).

К концу 6-го месяца приема овестина снизилось содержание холестерина в 1,2 раза, ЛПНП в 1,2 раза. Уровень ЛПВП и триглицеридов не претерпевал существенных изменений. Тромботических осложнений на фоне приема овестина не наблюдалось.

Следовательно, при применении овестина в большей мере устранялись симптомы патологического климакса, связанные с урогенитальными расстройствами.

В 3-й группе применяли ливиал.

У всех наблюдались психоэмоциональные и нейровегетативные нарушения. Средний возраст в этой группе составил $54,2 \pm 0,2$ года, а средняя продолжительность постменопаузы - $5,2 \pm 1,5$ года. У 19 пациенток были жалобы на боли в мышцах и суставах (у 5 в анамнезе были переломы костей). Индекс Куппермана легкой степени (до 15 баллов) выявлен у 11, II степени (до 25 баллов) - у 8, III степени - у 1 пациентки.

При УЗИ гениталий, молочных желез до заместительной гормонотерапии патологии не обнаружено. Кольпоскопия шейки матки и влагалища выявила истончение слизистой влагалища и атрофические изменения. При исследовании мазков на флору у всех обследуемых пациенток была II степень чистоты влагалища.

Кариопикнотический индекс был относительно высок - 20-30%, pH среды в этой группе варьировал от 6,5 до 4,0, что является подтверждением умеренной атрофии влагалища.

Среднее значение исходного уровня гормонов, липидов, коагуляционных показателей крови не отличались достоверно от значений в других группах (см. табл.).

К концу 6-го месяца лечения ливиалом у всех пациенток отмечалось уменьшение психоэмоциональных, нейровегетативных, урогенитальных симптомов, значительное снижение болей в мышцах и суставах. Средний ИК после лечения снизился в 6,4 раза и составил $4,1 \pm 1,1$ балла.

У 2 пациенток на фоне лечения наблюдались ациклические кровотечения, которые прекратились к концу 2-го месяца приема. Дополнительной терапии с целью гемостаза этим больным не потребовалось. У 2 пациенток отмечалось увеличение массы тела на 3 кг, головная боль, диспепсия. Эти осложнения носили транзиторный характер и исчезали к концу 1-го месяца лечения.

При УЗИ гениталий и молочных желез на фоне приема препарата патологических изменений не выявлено.

К концу 6-го месяца лечения при исследовании гормонального уровня обнаружено достоверное снижение концентрации ФСГ и ЛГ и недостоверное повышение концентрации эстрадиола. На этом фоне отмечалось повышение значений КПИ с $5,1 + 0,8$ до $9,1 + 0,9$ ($p < 0,001$), снижение pH в 1,2 раза, уменьшение уровня холестерина и ЛПНП. Уровень триглицеридов при этом не изменился (см. табл.). Тромботических осложнений не отмечено.

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что у многорожавших женщин течение климактерического периода имеет свои особенности. Наши данные согласуются с результатами, полученными Т. Х.-М. Хашаевой (1991) [7], свидетельствующими, что возраст менопаузы у многорожавших женщин зависит от количества родов и в регионе он невысок. В проведенных исследованиях при наличии 2-3 родов средний возраст менопаузы составил $49,0 + 0,25$ года, 3-4 родов $48,0 + 0,2$ года, 6 родов и более - $47,2 + 0,3$ года. Патологический климактерический синдром у многорожавших развивается чаще (более чем в 80%), чем у женщин, имевших 1-3 роды. Особую значимость в климактерическом периоде многорожавших приобретают урогенитальные расстройства, которые связаны как с гипострогией, так и со специфическими изменениями урогенитального тракта (перерастяжение связочного аппарата, опущение стенок влагалища с образованием цисто- и ректоцелле) за счет большого количества родов. Урогенитальные расстройства развиваются в перименопаузальном периоде. Частота их при этом составляет 30% (в популяции 10%, Е. М. Вихляева) [3], а в возрастной группе 50-60 лет - 70% (в популяции 50%). У всех многорожавших пациенток в 70% выявляется атрофический вагинит, о чем свидетельствуют проведенные нами исследования (кольпоскопия), а также низкий уровень КПИ (от $0,5 \pm 0,02$ до $6,5 \pm 0,6$) и высокое значение показателей pH (от $7,1 \pm 0,5$ до $5,5 \pm 0,1$) влагалищного содержимого. В этой ситуации при выраженных урогенитальных расстройствах препаратом выбора является овестин. На фоне приема овестина к 6-му месяцу повышался эстрадиол (в 1,3 раза), снижался pH эпителия влагалища (в 1,4 раза), увеличивался КПИ (в 2 раза), что явилось одной из причин уменьшения урогенитальных расстройств.

Результаты проведенных нами исследований, касающихся применения препаратов у многорожавших женщин, подтвердили данные работ [8, 9], свидетельствующие о том, что в перименопаузе при климактерическом синдроме с преобладанием вазомоторных и психоэмоциональных нарушений препаратом выбора является климонорм. Клинический эффект от его применения был получен нами у всех пациенток без отрицательных проявлений. Одновременно при приеме климонорма наблюдались положительные сдвиги в гормональном статусе, снижение секреции гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) в 1,2 раза, повышение концентрации эстрадиола в 1,3 раза, а также снижение атерогенных свойств крови. Наличие менструалоподобной реакции между курсами гормональной терапии у ряда женщин (в наших исследованиях у 2) вызвало отрицательное отношение к применению препарата. В связи с этим перед назначением заместительной гормонотерапии необходимо обговаривать с пациентками все возможные осложнения его применения.

В ряде работ [10, 11] отмечена хорошая переносимость ливиала, уменьшение климактерических расстройств на фоне его применения.

Это подтвердили и наши исследования. Данные литературы свидетельствуют о том, что ливиал следует применять у женщин старше 60 лет. Поскольку у многорожавших женщин менопауза наступает относительно рано, то средний возраст его назначения в наших исследованиях составил $54,2 \pm 0,2$ года, а продолжительность постменопаузы $5,2 \pm 1,5$ года. При этом положительный эффект отмечен к концу 3-го месяца применения у 67%, а к 6-му месяцу у 91,1% пациенток. У 8,9% отмечались побочные явления, выражающиеся в нагрубании

молочных желез, менструалоподобных реакциях, прибавке массы тела. Следует также учитывать, что ливиал относится к дорогостоящим препаратам, и социально незащищенные пациентки не смогут его применять.

Имеющиеся данные литературы [8-10, 12] свидетельствуют о том, что положительный эффект (снижение психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств, урогенитальных нарушений) может наблюдаться ко 2-3-й неделе приема заместительной гормонотерапии. Наши данные указывают на то, что регресс климактерических симптомов независимо от применяемых препаратов отмечается только к концу 3-го месяца и наиболее выражен к концу 6-го месяца применения.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у многорожавших женщин климактерический период более чем в 80% имеет патологическое течение, это подтверждает необходимость применения заместительной гормонотерапии. Климонорм, ливиал и овестин могут быть рекомендованы в широкую практику для лечения патологического климакса у многорожавших женщин после тщательного обследования с учетом противопоказаний.

Литература

1. Балабанова В. В. Лечение женщин с психическими нарушениями, обусловленными гипофункцией яичников различного генеза: Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 1992.
2. Сметник В. П., Ткаченко Н. М., Глезер Г. А. и др. Климактерический синдром. М. 1988.
3. Вихляева Е. М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии. Акуш. и гин. 1995; 5:51-6.
4. Simptomat. P. Climakteric syndrome; comprison oi several secondary therapies./Ann. Obstet. Cynecol. Med. Perinat. 1991;112(1):54-60.
5. Braende W. Bettendorf G. Orale normon therapie in derPrDund Postmenopause/Gyn. Doologe/ 1988; 19(4): 238-45.
6. Sasoli A. Mydocalm treatment of muscular and complaints companing climacterios./Ther. Hung 1992;40(2):83-5.
7. Хашаева Т. Х-М. Климактерический синдром у многорожавших женщин: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М. 1991.
8. Хемнициус К. Х., Визнер К. Х. и др. Эффективность гормональной терапии климонормом при климактерических расстройствах. Акуш. и гин. 1994;3:39-42.
9. Зайдиева Я. З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М. 1997.
10. Репина М. А. Подходы к профилактике сосудистых нарушений у женщин в возрасте пери- и постменопаузы. Пробл. репродукции 1996;3:55-8.
11. Jean Ginsburg, Gordana Prelevic, Deborah Buttler. Клинический опыт 8-летнего применения тиболона (ливиал). Пробл. репродукции 1996;2:71-5.
12. Кира Е. Ф. Заместительная гормональная терапия урогенитальных расстройств у женщин старшей возрастной группы. Пробл. репродукции 1996;3:44-9.