

© М.И. Ярмолинская,
М.А. Тарасова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ГОРМОНАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АБЛЯЦИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

■ Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости гормональной заместительной терапии с применением препарата «Фемостон 1/5» у женщин с постовариоэктомическим синдромом, перенесших абляцию эндометрия. Обследовано 37 пациенток в возрасте от 47 до 52 лет с постовариоэктомическим синдромом средней и тяжелой степени выраженности, которым в связи с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и неэффективностью медикаментозной терапии выполнены билатеральная аднексэктомия и абляция эндометрия. В течение от 1,5 до 2,5 лет после оперативного лечения проводилась комбинированная эстроген-гестагенная заместительная терапия с использованием препарата «Фемостон 1/5». Показана высокая эффективность терапии для купирования проявлений постовариоэктомического синдрома и отсутствие ее влияния на состояния эндометрия.

■ **Ключевые слова:** гормональная заместительная терапия; постовариоэктомический синдром; абляция эндометрия

Гормональная заместительная терапия (ГЗТ) является основным методом лечения проявлений постовариоэктомического синдрома [1]. Частота применения ГЗТ существенно отличается в разных странах. В США число женщин пери- и постменопаузального возраста, применяющих ГЗТ, достигает 30–40 %, в Австралии — 28 %, в странах Европы колеблется от 12 до 22 %, в Британии составляет менее 12 % [5, 6]. Столь выраженные различия в частоте использования гормональной заместительной терапии связаны как с отношением к ней медицинских работников, так и с мнением женщин. Около 20–30 % женщин после назначения ГЗТ так и не начинают прием препаратов. Через год использования гормональной заместительной терапии ее применение продолжают не более 30–35 %. Прекращение приема ГЗТ наиболее часто связано с побочными эффектами: кровянистыми выделениями, тошнотой, головными болями или озабоченностью относительно возрастания риска рака и тромбофилических осложнений при длительном приеме препаратов [3, 4]. Индивидуальный подход к выбору режима гормональной терапии, дозы и пути введения препаратов позволяет не только обеспечить оптимальную клиническую эффективность и безопасность ГЗТ, но и минимизацию побочных эффектов. На выбор метода ГЗТ влияют многие факторы, в том числе фаза климактерия, наличие или отсутствие матки, особенности гинекологического и соматического статуса пациентки и наличия факторов риска тромбофилии и остеопороза.

В последние годы в лечении гиперпластических процессов эндометрия широко применяется метод абляции (удаления) эндометрия с помощью лазерной или электрической деструкции. В отличие от медикаментозных способов терапии метод обеспечивает быстрое и эффективное воздействие на эндометрий и прекращение кровотечений. По сравнению с гистерэктомией метод абляции отличается меньшей инвазивностью и снижением риска операционных и анестезиологических осложнений. При рецидивирующей гиперплазии эндометрия и отсутствии эффекта от консервативной терапии в ряде случаев проводится лечение, включающее абляцию эндометрия и двустороннее удаление яичников. Пациентки, перенесшие такие вмешательства, нуждаются в ГЗТ в связи с развивающимся у них постовариоэктомическим синдромом. Проблема применения ГЗТ после проведения абляции эндометрия в литературе практически не освещена.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности ГЗТ с применением препарата «Фемостон 1/5» и его влияния на эндометрий у женщин с постовариоэктомическим синдромом и абляцией эндометрия.

Материалы и методы

В исследование включены 37 женщин в возрасте от 47 до 52 лет (средний возраст составил $49,5 \pm 2,5$), соответствовавших следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- возраст от 45 до 55 лет;
- наличие постовариоэктомического синдрома средней и тяжелой степени тяжести;
 - выполненная билатеральная аднексэктомия с абляцией эндометрия;
 - наличие маммографии, выполненной не более чем за 3 месяца перед назначением ГЗТ и отсутствие признаков злокачественных новообразований молочных желез;
 - индекс массы тела ≤ 35 перед назначением ГЗТ;
 - мазок с поверхности шейки матки и цервикального канала на онкоцитологию — класс I–II.

Критерии исключения:

- атипичная гиперплазия или рак эндометрия по данным гистологического исследования;
- заболевания печени с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей;
- гормональнозависимые онкологические заболевания;
- порфирия;
- тромбозы и тромбоэмболические заболевания;
- клинически значимые нарушения лабораторных показателей свертывающей системы крови;
- не поддающаяся терапии артериальная гипертония;
- системная красная волчанка;
- некомпенсированные заболевания щитовидной железы;
- сахарный диабет 1-го типа;
- психиатрические заболевания.

Все пациентки обратились с жалобами на постовариоэктомический синдром средней и тяжелой степени выраженности. В анамнезе у больных отмечалась рецидивирующая гиперплазия эндометрия, по поводу которой они неоднократно получали курсы терапии прогестагенами, производными 19-нортестостерона, длительностью от 4 до 6 месяцев без стойкого эффекта. На фоне проводимого лечения 37 % больных отмечали межменструальные кровянистые выделения, у 65 % пациенток была зафиксирована прибавка веса (у 9 из них — более 10 кг за 6 месячный курс лечения). Кроме того, у 38 % женщин наблюдалось нагноение молочных желез; у 23 % — диспептические явления; у каждой третьей — депрессия, сонливость, утомляемость, у 9 % — жалобы на головную боль.

У всех больных в связи с неэффективностью и плохой переносимостью гормональной терапии рецидивирующей гиперплазии эндометрия выполнено комбинированное эндохирургическое лечение: гистероскопия с абляцией эндометрия и лапароскопия с билатеральной аднексэктомией. При гистологическом исследовании эндометрия

перед оперативным лечением у 26 больных выявлена железистая гиперплазия эндометрия, у 11 — железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Следует отметить, что в 17 случаях гиперплазия эндометрия сочеталась с полипами эндометрия. По результатам гистологического исследования яичников у 24 женщин были выявлены серозные кисты яичников, в 13 случаях обнаружен текоматоз. У 16 больных диагностированы интрамурально-субсерозной формы миомы матки с диаметром узлов от 1 до 2,8 см. Во время лапароскопии консервативная миомэктомия не проводилась.

Все пациентки обратились в течение 1,5–6 месяцев после оперативного лечения с жалобами, характерными для постовариоэктомического синдрома: приливы, потливость, нарушение сна, эмоциональная лабильность, сухость во влагалище, диспареуния. Перед назначением гормональной терапии проводилось стандартное обследование, включающее маммографию, мазок с поверхности шейки матки и цервикального канала на онкоцитологию, трансвагинальное УЗИ органов малого таза, остеоденситометрию; выполнялись коагулограмма, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, сахар).

Эффективность проводимой терапии оценивалась по выраженности проявлений постовариоэктомического синдрома. Контроль за состоянием эндометрия на фоне проводимой ГЗТ осуществляли с помощью трансвагинального ультразвукового исследования.

Обсуждение результатов

Постовариоэктомический синдром у обследованных пациенток проявлялся частыми приливами (более 15 в сутки), потливостью, выраженной эмоциональной лабильностью, нарушением сна, что соответствовало его средней и тяжелой степени тяжести. Число приливов в течение суток у 78 % женщин составляло 15–25, а у 22 % — превышало 25. У 11 ($29,7 \pm 7,5$ %) пациенток наблюдались сухость во влагалище, диспареуния, недержание мочи при напряжении. 14 ($37,8 \pm 8$ %) женщин указывали на болезненность в области суставов верхних и нижних конечностей, 19 ($51,4 \pm 8,2$ %) больных беспокоили боли в позвоночнике. Измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости и отдельных его зонах (шейка, область Варда, большой вертел) выполнено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии («Lunar», США). Результаты оценивались в величинах стандартного отклонения (SD) от нормальных показателей пиковой костной массы (Т-критерий) здоровых

лиц соответствующего пола. На основании проведенной остеоденситометрии у 21 пациентки значения МПКТ находились в пределах нормы (Т-критерий ≥ -1 SD). У 16 ($43,2 \pm 8,1$ %) женщин был выявлен остеопенический синдром, в т.ч. у 13 больных остеопения ($-2,5$ SD \leq Т-критерий ≤ -1 SD) и у 3 — остеопороз (Т-критерий $\leq -2,5$ SD).

Таким образом, все пациентки имели показания для назначения гормональной заместительной терапии. На основании проведенной маммографии у 26 больных ($70,3 \pm 7,5$ %) был установлен диагноз диффузного фиброаденоматоза молочных желез, у 8 женщин ($21,6 \pm 6,8$ %) по результатам обследования патология не обнаружена, у 3 больных выявлена фиброзно-кистозная форма мастопатии, которая в соответствии с рекомендациями маммолога не требовала хирургического лечения. При оценке индекса массы тела у 9 женщин отмечен избыток массы тела, у 3 пациенток установлен диагноз ожирение 1-й степени. Данному контингенту больных перед применением ГЗТ проводилась проба на толерантность к глюкозе (ПТГ), выполнялась липидограмма и УЗИ печени. На основании результатов ПТГ у 4 пациенток было отмечено нарушение толерантности к глюкозе, у 2 — выявлен сахарный диабет 2-го типа. В дальнейшем ведение таких пациенток осуществлялось совместно с эндокринологом. ГЗТ проводилась на фоне гипокалорийной диеты.

При обследовании у 15 женщин ($40,5 \pm 8,1$ %) была отмечена вегетосудистая дистония по гипертоническому типу, у 6 больных ($16,2 \pm 6,1$ %) — гипертоническая болезнь 1-й степени. Все женщины проконсультированы терапевтом, пациенткам с гипертонической болезнью подобрана базовая гипотензивная терапия.

После проведенного консультирования и клинико-лабораторного обследования пациенткам была назначена гормональная заместительная терапия препаратом «Фемостон 1/5» (Solvay Pharmaceuticals), в состав которого входит 1 мг микронизированного 17β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона. Препарат «Фемостон 1/5» является

монофазным и предназначен для непрерывной ГЗТ [2]. Период наблюдения больных на фоне ГЗТ составил от 1,5 до 2,5 лет. 7 пациенткам ($18,9 \pm 6,4$ %), в связи с выраженностью остеопенического синдрома, дополнительно на фоне ГЗТ «Фемостон 1/5» назначали терапию бифосфонатами, препаратами Са и витамина D3.

Женщин приглашали на повторные осмотры через 1 месяц после назначения ГЗТ, затем через 3 месяца и в дальнейшем 1 раз в полгода. При каждом визите оценивали степень выраженности постовариоэктомического синдрома, переносимость ГЗТ, отсутствие кровянистых выделений. Лабораторное обследование на фоне проводимой терапии включало исследование коагулограммы и биохимического анализа крови в динамике (обычно с интервалом через 6 месяцев), мазок на онкоцитологию раз в год, оценку состояния молочных желез (бимануальное исследование, по показаниям выполняли УЗИ и маммографию).

На фоне проводимой ГЗТ отмечалось купирование проявлений постовариоэктомического синдрома (табл. 1). Через месяц терапии наблюдалось достоверное увеличение числа женщин, которые не предъявляли жалоб на приливы или имели менее 15 приливов в течение суток. Число женщин, имеющих более 25 приливов за сутки, достоверно уменьшилось. Через 3 месяца большинство женщин (89 %) не имели приливов, у 4 пациенток отмечался постовариоэктомический синдром легкой степени тяжести.

Наличие интактной матки, даже после выполненной абляции эндометрия, требует обязательного включения в состав гормональной заместительной терапии прогестагенного компонента. Прогестагенный компонент в препарате «Фемостон 1/5» — дидрогестерон — в постоянной дозе 5 мг эффективно предотвращает пролиферацию эндометрия, поддерживает эндометрий в состоянии атрофии и препятствует развитию гиперпластических процессов на фоне применения 17β -эстрадиола. Кроме того, благодаря отсутствию андрогенной активности дидрогестерона

Таблица 1

Эффективность купирования приливов на фоне ГЗТ (n = 37)

Число приливов за сутки	До ГЗТ n (M \pm m %)	На фоне ГЗТ			
		Через 1 месяц n (M \pm m %)	Через 3 месяца n (M \pm m %)	Через 6 месяцев n (M \pm m %)	Через 1 год n (M \pm m %)
Нет	0	13 (35,1 \pm 7,8 %) **	33 (89,2 \pm 5,1 %) ***	35 (94,6 \pm 3,7 %)	37 (100 %)
< 15	0	24 (64,9 \pm 7,8 %) **	4 (10,8 \pm 5,1 %)	2 (5,4 \pm 3,7 %)	0
15–25	29 (78,4 \pm 6,8 %)	0	0	0	0
> 25	8 (21,6 \pm 6,8 %)	0*	0	0	0

* — $p < 0,01$;
 ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения;
 *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем через 1 месяц лечения

Таблица 2

Частота побочных эффектов ГЗТ

Побочные эффекты	Через 1 месяц n (M ± m %)	Через 3 месяца n (M ± m %)	Через 6 месяцев n (M ± m %)	Через 1 год n (M ± m %)
Кровянистые выделения из половых путей	0	0	0	0
Мастодиния	8 (21,6 ± 6,8 %)	3 (8,1 ± 4,5 %)	0	0
Диспептические явления	0	0	0	0
Увеличение веса	0	0	0	5 (13,5 ± 5,6 %) *

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения

и низкой дозе 17β-эстрадиола, при применении «Фемостон 1/5» отмечается минимальная частота побочных эффектов, свойственных эстроген-гестагенным препаратам (табл. 2).

У всех больных на фоне проводимого лечения наблюдалась стабильная аменорея. Ни в одном случае при применении препарата «Фемостон 1/5» в течение 1,5–2,5 лет не было отмечено появления кровянистых выделений. Толщина эндометрия по данным интравагинального УЗИ на фоне проводимой ГЗТ находилась в диапазоне от 2 до 4 мм. На основании результатов УЗИ органов малого таза не установлено роста миоматозных узлов.

Благодаря низкой дозе эстрогенного компонента (17β-эстрадиола 1 мг) мастодиния на фоне проводимой терапии в первый месяц приема отмечалась у 8 пациенток, через 3 месяца применения ГЗТ — только у 3 больных. Диспептических явлений не наблюдалось ни у одной из женщин. Показатели артериального давления на фоне ГЗТ у пациенток с гипертонической болезнью находились в целевых пределах на фоне базовой гипотензивной терапии и не превышали норму у других пациенток. Следует отметить, что незначительное увеличение веса (до 3,5 кг) на фоне проводимой ГЗТ было отмечено только у 5 больных, у остальных женщин вес оставался практически без изменений.

Заключение

Двустороннее удаление яичников у женщин перименопаузального возраста приводит к развитию постовариоэктомического синдрома, преимущественно средней и тяжелой степени тяжести. Пациенткам с постовариоэктомическим синдромом, перенесшим абляцию эндометрия, показана комбинированная эстроген-гестагенная заместительная терапия, обеспечивающая лечение постовариоэктомического синдрома и профилактику гиперплазии эндометрия. Препарат

«Фемостон 1/5» быстро и эффективно устраняет вазомоторные проявления постовариоэктомического синдрома и не вызывает пролиферации эндометрия. На фоне применения препарата наблюдается низкая частота побочных эффектов.

Литература

- Кулаков В.И., Юренина С.В., Майчук Е.Ю. Постовариоэктомический синдром. — М., 2003. — 19 с.
- Фемостон 1/5 (монофазный режим). — М.: Solvay Pharma, 2002. — 44 с.
- Armstrong K., Popic S., Guerra C., Ubel P.A. Beliefs about breast cancer risk and of postmenopausal hormone replacement therapy. *Med Decis Making* 2000; 20: 308–13.
- Lomranz J., Becker D., Eyal N. et al. Attitudes towards hormone replacement therapy among middle-aged women and men // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2000. — Vol. 93. — P. 199–203.
- Mattson L., Stadberg E., Milson I. Management of hormone replacement therapy: the Swedish experience // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1996. — Vol. 64, Suppl. 1. — P. 3–5.
- Rabin D.S., Cipparrone N. Linn E.S., Moen M. Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 61–7.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN WOMEN WITH POSTOVARIECTOMY SYNDROME AND ENDOMETRIAL ABLATION

Yarmolinskaya M.I., Tarasova M.A.

■ **Summary:** The aim of the study was to estimate the efficacy and tolerance of hormone replacement therapy using Femoston 1/5 in women with postovariectomy syndrome who had undergone endometrial ablation. We examined 37 patients aged 47–52 years suffering from moderate and severe postovariectomy syndrome. All of them underwent endometrial ablation and bilateral adnexectomy due to recurrent endometrial hyperplasia and lack of effect from conservative therapy. During 1,5–2,5 years after operative treatment they received combined oestrogen-gestagen replacement therapy using Femoston 1/5. This preparation was shown to be highly effective for reduction of clinical presentations of postovariectomy syndrome. No influence on endometrial state was found.

■ **Key words:** hormone replacement therapy; postovariectomy syndrome; endometrial ablation