

© М. А. Тарасова,
К. А. Шаповалова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРАДИОЛА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

■ Выявлено значительное снижение качества жизни у женщин через 12–13 месяцев после овариоэктомии с гистерэктомией. Показано, что годичное применение парентерального эстрогена в виде геля эффективно улучшает качество жизни, обладает минимумом побочных эффектов и осложнений.

■ **Ключевые слова:** овариоэктомия; заместительная терапия эстрогенами

Введение

В структуре гинекологических операций на органах малого таза гистерэктомия в сочетании с овариоэктомией достигает 25 %. После оперативного вмешательства у 60–80 % больных развивается постовариоэктомический синдром, проявляющийся вегетативно-сосудистыми, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями [2]. Общеизвестно, что для устранения последствий гормональной недостаточности, связанной с удалением яичников, высокоэффективна заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которая у женщин с удаленной маткой проводится в виде монотерапии эстрогенами [1, 3, 4]. До настоящего времени продолжают быть предметом обсуждения схемы ЗГТ для профилактики постовариоэктомического синдрома (минимально достаточные дозы, оптимальные методы введения препаратов, сроки начала и длительность их применения после операции).

Целью исследования явилась оценка эффективности трансдермального введения эстрадиола для профилактики постовариоэктомического синдрома у женщин, перенесших гистерэктомию в сочетании с овариоэктомией.

Материалы и методы

В исследование включено 39 женщин с хирургической менопаузой, которым год назад была произведена тотальная или субтотальная гистерэктомия в сочетании с овариоэктомией. Критериями исключения являлись: наличие тромбозов в анамнезе, изменения коагуляционных и гепатобилиарных показателей, нарушение функции почек, АД выше 150 и 90 мм рт. ст., индекс массы тела (ИМТ) 30 и более, рак молочной железы и эндометрия в анамнезе, наличие заболеваний или прием медикаментов, приводящих к развитию остеопороза. Среди обследованных женщин выделено две группы. Первую группу составили 21 пациентка, которым после операции гормональная терапия не проводилась. Во вторую группу вошли 18 пациенток, которые после операции получали заместительную гормональную терапию с применением геля для трансдермального введения эстрадиола (препарат «Дивигель»).

Обследование, проведенное после операции и через 12–13 месяцев, включало: общее клиническое обследование, измерение роста, веса, АД, оценку уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ТТГ, пролактина, содержания глюкозы, билирубина, АЛТ, АСТ, показателей коагулограммы, липидограммы. Для исследования состояния гемостаза оценивались: время свертывания венозной крови, АПТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое вре-

мя, концентрация фибриногена, активность антитромбина III, число тромбоцитов. Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментным методом с использованием диагностических наборов "Cormay CHOL" и "Cormay TG" на биохимическом анализаторе "Cormay" (фирма "Roche", Швеция). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) исследовали в супернатанте после преципитации липопротеинов других классов вольфрамовой кислотой в присутствии ионов магния с использованием диагностического набора «Cormay HDL». Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда (1972): $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{ХС-ЛПОНП}$. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $(\text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП})/\text{ХС-ЛПВП}$.

Эффективность профилактики постовариоэктомического синдрома определялась на основании самооценки проявлений климактерического синдрома и качества жизни у обследованных больных по данным визуально-аналоговых шкал. Через 12–13 месяцев после операции пациентки двух групп заполняли 9 визуально-аналоговых шкал по наиболее часто встречаемым симптомам, характерным для постовариоэктомического синдрома: приливы, потливость, повышенная утомляемость, нарушение сна, психоэмоциональные нарушения в виде тревожности и подавленности, головная боль, дискомфорт при мочеиспускании, снижение либидо, боли в спине и/или суставах. Пациентки делали отметку на визуально-аналоговой шкале, оценивая каждый симптом в диапазоне от 0 до 10 в зависимости от степени его выраженности. После чего измерялось расстояние от нулевой отметки, которое и составляло балльную оценку данного симптома. Качество жизни определялось, как сумма баллов по 9 шкалам. Общая оценка качества жизни, таким образом, была обратно пропорциональна полученной сумме баллов: до 30 — незначительное снижение качества жизни, от 30 до 60 — существенное снижение качества жизни, от 60 до 90 — значительное снижение качества жизни.

Результаты и их обсуждение

Возраст обследованных пациенток колебался от 39 до 46 лет. Средний возраст пациенток, получавших ЗГТ после операции, составил 41 ± 3 года, а у женщин, которым ЗГТ не проводилась — 42 ± 2 года. Беременности в анамнезе имели 35 женщин, из них роды — 27 ($77,1 \pm 7,1\%$) и аборт — 32 ($91,4 \pm 4,7\%$). Показаниями для оперативного вмешательства у боль-

шинства женщин (79,5 %) явилась миома матки в сочетании с доброкачественными опухолями яичников. У 5 женщин ($12,8 \pm 5,4\%$) показанием был генитальный эндометриоз и у 3 (7,7 %) — воспалительные процессы органов малого таза. Экстрагенитальную патологию (хронический гастрит, хронический холецистит, желчнокаменную болезнь, хронический пиелонефрит, колит, гипертоническую болезнь 1 степени, диффузный фиброаденоматоз молочных желез) имели 35 ($89,7 \pm 4,9\%$) женщин.

У женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, перенесших двустороннюю овариоэктомию, применение ЗГТ после операции является профилактикой постовариоэктомического синдрома. В случаях сочетания овариоэктомии с тотальной или субтотальной (кроме высокой надвлагалищной ампутации матки) гистерэктомией заместительная терапия в большинстве случаев проводится монотерапией эстрогенами. Исключения составляют операции по поводу быстрорастущей миомы матки или распространенного эндометриоза, после которых в течение 1–2 лет после операции монотерапия эстрогенами не применяется. В этих случаях более целесообразно использование эстроген-прогестагенных препаратов в непрерывном режиме. Для выбора препарата необходимо учитывать наличие заболеваний, при которых парентеральный путь введения имеет преимущества: заболевания печени, поджелудочной железы, расстройства коагуляции, высокий риск венозного тромбоза, гипертриглицеридемия, мигренозные головные боли. Частота этих заболеваний у женщин старшего возраста, а также риск нарушений гемостаза в послеоперационном периоде определяют преимущества для профилактики постовариоэктомического синдрома парентерального введения препаратов. В группе пациенток, получавших ЗГТ после двусторонней овариоэктомии в сочетании с гистерэктомией, применялся «Дивигель» в дозе 1,0 г 0,1%-го геля, содержащего 1 мг эстрадиола гемигидрата. Препарат начинали применять через 2–3 недели после оперативного вмешательства. Гель ежедневно в одно и то же время наносили на кожу площадью в 1–2 ладони в области нижней части живота, ягодицы или верхней трети бедра.

В таблицах 1 и 2 представлены результаты клинического и лабораторного обследования двух групп пациенток через 2–3 недели и 12–13 месяцев после операции. Результаты обследования, проведенного через 2–3 недели после операции, не различались в обеих группах. Уровни гормонов в обеих группах были характерными для гормональной недостаточности, связанной с постовариоэктомическим состоянием: ФСГ —

Таблица 1

Результаты обследования больных после гистерэктомии с овариоэктомией, не получавших ЗГТ

Показатели	Через 2–3 недели после операции (n = 21)	Через 12–13 месяцев после операции (n = 21)
ИМТ	23,7 ± 3,4	24,0 ± 4,0
АД, мм рт. ст.	110/70–155/90	110/70–155/90
Гормональные показатели		
ФСГ, МЕ/л	51,8 ± 5,7	69,6 ± 6,7
ЛГ, МЕ/л	37,5 ± 6,4	38,9 ± 5,4
Эстрадиол, пмоль/л	84,7 ± 7,2	79,2 ± 8,0
ТТГ, мМЕ/л	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,2
Пролактин, мМЕ/л	245,50 ± 4,24	240,5 ± 4,2
Биохимические показатели		
Сахар, ммоль/л	4,7 ± 0,7	4,6 ± 0,9
Билирубин, мкмоль/л	12,5 ± 4,3	13,4 ± 3,5
АЛТ, Ед/л	12,7 ± 1,3	13,3 ± 1,5
АСТ, Ед/л	15,3 ± 2,5	15,8 ± 2,3
Показатели гемостаза		
Тромбоциты, 10 ³ /мм ³	279,8 ± 62,3	280,1 ± 41,2
Время свертывания венозной крови, мин	7,4 ± 0,4	7,2 ± 0,3
Активированное время рекальцификации, с	57,5 ± 4,5	56,6 ± 3,2
АПТВ, с	36,3 ± 3,5	35,3 ± 2,3
Протромбиновый индекс, %	100,3 ± 2,0	98,4 ± 1,9
Тромбиновое время, с	17,3 ± 4,0	16,4 ± 3,3
Фибриноген, г/л	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,3
Антитромбин III, %	121,5 ± 12,3	120,0 ± 10,5
Показатели липидограммы		
Общий холестерин, моль/л	6,3 ± 0,4	6,5 ± 0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,3	4,9 ± 0,3 *
ЛПОНП, моль/л	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,1
Коэффициент атерогенности	3,8 ± 0,4	4,0 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2
* — $p < 0,05$ по сравнению с показателем через 2–3 недели после операции		

51,8 ± 5,7 МЕ/л и 44,5 ± 4,7 МЕ/л, ЛГ — 37,5 ± 6,4 МЕ/л и 39,4 ± 3,8 МЕ/л, эстрадиол — 84,7 ± 7,2 пмоль/л и 90,2 ± 6,5 пмоль/л соответственно. Биохимические показатели (сахар натощак, АЛТ, АСТ, билирубин) в обеих группах были в пределах нормальных значений и не имели достоверных различий. Показатели гемостаза и липидограммы также не различались в обследованных группах.

В группе пациенток, не получавших ЗГТ, через 12–13 месяцев после операции выявлено достоверное повышение уровня ЛПНП (3,9 ± 0,3 ммоль/л и 4,9 ± 0,3 ммоль/л; $p < 0,05$), что отражает проявление дислипидемии (табл. 1). У больных после гистерэктомии с овариоэктомией, получавших в течение

12 месяцев эстрадиол трансдермально, установлено достоверное увеличение активированного времени рекальцификации (54,5 ± 2,5 и 66,3 ± 3,4; $p < 0,01$), снижение уровня фибриногена (3,4 ± 0,3 и 2,6 ± 0,2; $p < 0,05$), повышение уровня ЛПВП (1,1 ± 0,2 и 1,6 ± 0,1; $p < 0,05$), снижение коэффициента атерогенности (3,7 ± 0,3 и 2,7 ± 0,3; $p < 0,05$) и уровня триглицеридов (1,4 ± 0,1 и 1,1 ± 0,1; $p < 0,05$) (табл. 2). При обследовании через год после операции в группе женщин, получавших эстрадиол трансдермально, наблюдались более низкие уровни гонадотропинов ФСГ и ЛГ, а также достоверно более высокое содержание эстрадиола в крови. Эта группа по сравнению с пациентками, не получавшими ЗГТ, имела бо-

Таблица 2

Результаты обследования больных после гистерэктомии с овариоэктомией, получавших в течение 12 месяцев эстрадиол трансдермально

Показатели	До начала лечения (n = 18)	Через 12 месяцев трансдермального применения эстрадиола (n = 18)
ИМТ	22,9 ± 4,2	24,23 ± 3,48
АД, мм рт. ст.	110/70–140/85	110/70–135/85
Гормональные показатели		
ФСГ, МЕ/л	44,5 ± 4,7	35,3 ± 4,2 ***
ЛГ, МЕ/л	39,4 ± 3,8	24,4 ± 3,1 *
Эстрадиол, пмоль/л	90,2 ± 6,5	105,5 ± 10,5 *
ТТГ, мМЕ/л	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,2
Пролактин, мМЕ/л	249,0 ± 2,5	250,4 ± 1,2
Биохимические показатели		
Сахар, ммоль/л	4,6 ± 0,6	4,1 ± 0,5
Билирубин, мкмоль/л	11,4 ± 2,8	14,4 ± 3,9
АЛТ, Ед/л	12,9 ± 1,7	13,6 ± 2,0
АСТ, Ед/л	13,7 ± 2,6	13,2 ± 2,4
Показатели гемостаза		
Тромбоциты, 10 ³ /мм ³	298,3 ± 34,0	238,3 ± 36,0
Время свертывания венозной крови, мин	7,7 ± 0,3	6,7 ± 0,3
Активированное время рекальцификации, с	54,5 ± 2,5	66,3 ± 3,4 ** *
АПТВ, сек.	37,3 ± 3,0	39,7 ± 3,9
Протромбиновый индекс, %	99,5 ± 1,8	101,0 ± 2,5
Тромбиновое время, с	17,5 ± 3,4	18,0 ± 2,1
Фибриноген, г/л	3,4 ± 0,3	2,6 ± 0,2 •
Антитромбин III, %	119,5 ± 7,4	118,0 ± 7,2
Показатели липидограммы		
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 ± 0,5	5,7 ± 0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,6 ± 0,1 • **
ЛПНП, ммоль/л	4,4 ± 0,3	3,6 ± 0,4
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Коэффициент атерогенности	3,7 ± 0,3	2,7 ± 0,3 • *
Триглицериды, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,1 •
• — p < 0,05 по сравнению с показателем через 2–3 недели после операции; ** — p < 0,01 по сравнению с показателем через 2–3 недели после операции; * — p < 0,05 по сравнению с показателем в группе, получавшей ЗГТ; ** — p < 0,01 по сравнению с показателем в группе, получавшей ЗГТ; *** — p < 0,001 по сравнению с показателем в группе, получавшей ЗГТ		

более высокий уровень антиатерогенной фракции ЛПВП (1,6 ± 0,1 ммоль/л и 1,0 ± 0,2 ммоль/л; p < 0,05) и низкий коэффициент атерогенности (2,7 ± 0,3 и 4,0 ± 0,3; p < 0,05). Содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов у женщин обследованных групп не имело достоверных различий.

Трансдермальное применение препарата было удобным для пациенток и не сопровождалось выраженными побочными эффектами. При использо-

вании «Дивигеля» ни у одной пациентки не было отмечено желудочно-кишечных расстройств, обострений холецистита, аллергических проявлений. На фоне применения геля в течение года не произошло значимых изменений показателей углеводного обмена, практически стабильным оставался ИМТ, не отмечено повышения артериального давления. В обследованной группе побочные эффекты наблюдались только у 4 женщин в виде нагрубания молочных желез в течение первых двух-трех недель приме-

Таблица 3

Оценка выраженности симптомов постовариоэктомического синдрома и качества жизни по визуально-аналоговым шкалам через год после гистерэктомии в сочетании с овариоэктомией

Симптомы	ЗГТ не проводилась (n = 21)	Трансдермальное введение эстрадиола в течение 12 месяцев после операции (n = 18)
Приливы	8,7 ± 2,4	1,4 ± 1,0 **
Потливость	7,8 ± 2,6	1,1 ± 0,8 *
Нарушение сна	6,8 ± 3,2	2,0 ± 1,2
Подавленность	5,6 ± 2,6	2,8 ± 1,5
Снижение работоспособности	8,0 ± 2,5	1,0 ± 0,5 **
Утомляемость	4,5 ± 1,2	1,2 ± 0,4 *
Снижение либидо	4,6 ± 2,0	2,8 ± 1,5
Учащенное мочеиспускание	5,5 ± 2,3	1,6 ± 1,3
Боли в суставах	7,6 ± 3,0	2,0 ± 1,2
Общий показатель качества жизни	59,1 ± 18,4	15,9 ± 4,4 *
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$		

ния. Минимальные проявления побочных эффектов при использовании трансдермального введения препарата обусловлены низкой дозой гормона (1 мг эстрадиола), которая обеспечивает положительный эффект благодаря высокой системной доступности эстрадиола (до 90 %) и его постоянной концентрации в крови. Парентеральное введение препарата позволяет избежать первичного метаболизма эстрогенов в печени, что снижает стимулирующее действие эстрогенов на ренин–ангиотензин–альдостероновую систему, синтез фибриногена, триглицеридов. Через год применения эстрадиола произошло достоверное снижение уровня фибриногена ($2,6 \pm 0,2$ г/л и $3,4 \pm 0,3$ г/л; $p < 0,05$), а также увеличение активированного времени рекальцификации ($66,3 \pm 3,4$ с и $54,5 \pm 2,5$ с; $p < 0,01$), при стабильном уровне остальных гемостазиологических показателей, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния препарата на систему гемостаза. Отмеченные особенности характеризуют безопасность трансдермального введения эстрогенов для профилактики постовариоэктомического синдрома с точки зрения воздействия на факторы риска сердечно-сосудистой патологии и более благоприятно для женщин с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря.

Анализ визуально-аналоговых шкал, которые пациентки заполняли самостоятельно через год после оперативного лечения, показал различия в самооценке качества жизни в обследованных группах (табл. 3). Все женщины с хирургической менопаузой, не получавшие ЗГТ после операции, имели проявления постовариоэктомического синдрома. Частота отдельных симптомов распределялась следующим образом: повышенную утомляемость и снижение работоспособности отметили 16 (76,2 %), приливы 17 (80,9 %), нарушение

сна 15 (71,4 %), потливость 14 (66,7 %), снижение либидо 9 (42,9 %), дискомфорт или боли в костях 10 (47,6 %), подавленность и тревожность 8 (38,1 %), нарушение мочеиспускания 6 (28,6 %) женщин. В этой группе по сравнению с пациентками, получавшими ЗГТ в течение года после операции, были достоверно более высокие баллы самооценки выраженности приливов, потливости, снижения работоспособности и повышенной утомляемости. В то же время по данным визуально-аналоговых шкал значимо не различалась самооценка таких симптомов как нарушение сна, подавленное настроение, снижение либидо, учащенное мочеиспускание и боли в суставах. Общее число баллов самооценки, свидетельствующее о выраженности проявлений постовариоэктомического синдрома, было достоверно более высоким у женщин, которым после оперативного вмешательства не проводилась ЗГТ. В группе, получавшей в течение 12 месяцев после операции препарат «Дивигель», самооценка пациенток свидетельствовала о незначительном снижении качества жизни после операции, в отличие от группы женщин, не получавших ЗГТ, в которой снижение качества жизни было существенным.

Заключение

У женщин репродуктивного и перименопаузального возраста после двусторонней овариоэктомии наблюдается развитие постовариоэктомического синдрома, проявляющегося нервно-вегетативными симптомами и обменно-метаболическими изменениями, что значительно снижает качество жизни пациенток. Применение ЗГТ после операции является эффективной профилактикой постовариоэктомического синдрома. В случаях сочетания овариоэкто-

мии с тотальной или субтотальной (кроме высокой надвлагалищной ампутации матки) гистерэктомией для заместительной терапии обычно используется монотерапия эстрогенами. Исключения составляют операции по поводу быстрорастущей миомы матки или распространенного эндометриоза, после которых в течение 1–2 лет после операции более целесообразно использование эстроген-прогестагенных препаратов в непрерывном режиме.

Гормональные препараты для парентерального (трансдермального) введения имеют хорошую переносимость в связи с благоприятным воздействием на обменно-метаболические процессы, малым числом побочных эффектов. Заболевания печени, поджелудочной железы, наличие факторов риска венозного тромбоза, гипертриглицеридемия, мигренозные головные боли являются показаниями для выбора парентерального пути введения гормональных средств.

Раннее применение после операции ЗГТ с помощью трансдермального введения эстрадиола (препарат «Дивигель») является эффективным методом профилактики постовариоэктомического синдрома, улучшающим качество жизни пациенток, перенесших двустороннюю овариоэктомию.

Статья представлена М. И. Ярмолинской
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

Литература

1. Кулаков В. И. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников: Пособие для врачей / Кулаков В. И., Уварова Е. В., Юреньева С. В., Байрамова Г. Р. — М.: Изд-во «МИК», 2000. — 4 с.
2. Макаров Ю. А. Сексуальные нарушения у женщин после гистерэктомии / Макаров Ю. А., Доброхотова Е. И., Терешкина Н. И. // Акуш. и гин. — 1998. — № 6. — С. 23–28.
3. Рябцева И. Т. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии / Рябцева И. Т., Шаповалова К. А. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2002. — Вып. 1. — С. 64–67.
4. Cben K. K., Cbenn L. G. [et al.] // Cbug Hua Ibsueb Tsa. — 1996. — Vol. 333. — P. 8–12.

TRANSDERMAL USING OF ESTRADIOL IN PROPHYLAXIS OF POSTOVARIOECTOMIC SYNDROM

Tarasova M. A., Shapovalova K. A.

■ **Summary:** There were revealed the significant decrease of woman life quality through 12–13 months after ovarioectomy with hysterectomy. It was shown that one year using of parenteral estrogen gel efficiently improved the life quality and had minimal adverse effects and complications.

■ **Key words:** ovarioectomy; oestrogen replacement therapy