

© М. И. Ярмолинская,
М. А. Тарасова

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ МОНОТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ У ЖЕНЩИН С ГЕАНГИОМАМИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ПАНГИСТЕРЭКТОМИИ

■ Целью исследования явилась оценка безопасности и переносимости трансдермального применения натуральных эстрогенов после пангистерэктомии у женщин с гемангиомами печени. Обследована 21 пациентка в возрасте от 42 до 56 лет с постовариоэктомическим синдромом средней и тяжелой степени выраженности, у которых при ультразвуковом исследовании печени были выявлены гемангиомы различных размеров. После оперативного лечения всем пациенткам проводилась монотерапия эстрогенами с трансдермальным способом введения (препарат «Дивигель», содержащий эстрадиол в дозе 1,0 и 0,5 мг). У 12 больных «Дивигель» применялся в дозе 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля) ежедневно и у 9 — 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля) в сутки. Длительность наблюдения составляла от 1,5 до 7 лет. Показана высокая эффективность терапии для купирования проявлений постовариоэктомического синдрома у женщин после пангистерэктомии с гемангиомами печени и ее безопасность на фоне ультразвукового мониторинга состояния печени.

■ **Ключевые слова:** трансдермальное применение натуральных эстрогенов; постовариоэктомический синдром; гемангиомы печени

Учитывая множественные системные эффекты половых гормонов на организм женщины, гормональная заместительная терапия (ГЗТ) является патогенетически обоснованным методом коррекции эстрогендефицитных состояний, возникающих после тотальной овариоэктомии [2, 3]. Индивидуальный подход к выбору режима гормональной терапии, дозы и пути введения препаратов, позволяет не только обеспечить оптимальную клиническую эффективность и безопасность ГЗТ, но и добиться минимизации побочных эффектов.

Постовариоэктомический синдром различной степени выраженности имеют 50–80 % женщин, перенесших оперативное вмешательство, причем у 25 % из них отмечается длительное и тяжелое его течение [2].

По данным эпидемиологических исследований, у женщин, перенесших овариоэктомию, риск переломов позвоночника вследствие остеопороза увеличивается в 9 раз, шейки бедренной кости — в 3,5 раза. За первые пять лет после операции потеря костной массы достигает 20–25 %. Известно, что при снижении костной массы на каждые 10 % риск переломов удваивается [1]. Важно отметить, что столь катастрофическая потеря костной ткани, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями. Они проявляются лишь через 5–10 лет после операции и свидетельствуют о далеко зашедшем патологическом процессе.

В связи с вышесказанным, у пациенток, перенесших пангистерэктомию (экстирпацию матки с придатками), кроме купирования проявлений постовариоэктомического синдрома, несомненно имеются показания для долгосрочного применения ГЗТ с целью профилактики остеопороза.

Дозы гормонов для заместительной терапии подбираются соответственно с принципом «так много, как необходимо, так мало, как только возможно». При приеме пероральных лекарственных форм содержание действующего вещества в плазме изменяется в процессе лечения. Концентрация препарата в плазме крови снижается в зависимости от длительности периода его полураспада и частоты приема. При таком пути введения препарат абсорбируется из желудочно-кишечного тракта не полностью вследствие первичного метаболизма. Этот процесс, происходящий на стенках тонкого кишечника и в печени, снижает биологическую активность препарата. Кроме того, это может привести к изменению соотношения концентрации в плазме метаболитов и действующего вещества (например, часть эстрадиола метаболизируется в печени в эстрон) [4].

Известно, что при трансдермальном применении эстрогенов удается снизить активность метаболизма при «первом прохождении» через печень и тонкий кишечник. При пероральном введении эстрогены абсорбируются в портальной системе и проходят через печень до попадания в систему кровообращения. При трансдермальном пути введения эстрогены непосредственно попадают в кровяные со-

суды подкожной ткани и распределяются в организме прежде, чем произойдет метаболизм в печени.

Для трансдермального введения пригодны жирорастворимые и низкомолекулярные лекарственные вещества, что определяет их способность проникать через кожные покровы. Кроме того, соединение должно обладать потенцированным действием, т. е. поддерживать определенную концентрацию действующего вещества в плазме периферической крови в течение некоторого времени. Эстрадиол соответствует перечисленным условиям. На первом этапе происходит высвобождение действующего вещества из лекарственной формы, затем препарат связывается с липидами рогового слоя кожи. Активность этого процесса и, следовательно, количество действующего вещества высвобождающегося в кровяное русло, зависит от липотропности лекарственного вещества.

Гель — это лекарственная форма на водной основе с добавлением полимера, обеспечивающего его высокую вязкость. Цепочки полимера образуют в геле сеть, в которой лекарственное вещество распределяется достаточно быстро. Для улучшения растворимости лекарственного вещества в гель добавляется растворитель — этанол. Концентрация препарата увеличивается, когда часть растворителя испаряется после нанесения геля на кожу, и его абсорбция становится более активной. Кроме того, этанол, впитываясь в кожу, увеличивает проницаемость рогового слоя и облегчает абсорбцию эстрадиола. Трансдермальное всасывание эстрадиола зависит также от индивидуальных особенностей кожи (толщины кожного покрова). Лекарственное вещество легче проникает через тонкую, чем через толстую кожу. Именно поэтому во время применения трансдермальной монотерапии эстрадиолом важно следовать рекомендациям, определяющим место и площадь нанесения геля [4].

Гемангиома — наиболее часто встречающаяся, обычно одиночная, доброкачественная опухоль печени, имеющая мезенхимальное происхождение и представляющая собой скопление атипичных кровеносных сосудов. Этиология данного заболевания остается неизвестной. Некоторые авторы рассматривают гемангиомы печени как доброкачественные врожденные гемартомы. Связь гемангиомы печени с женскими половыми гормонами изучена недостаточно. Заболевание наиболее характерно для женщин, соотношение встречаемости у женщин и мужчин составляет примерно 5:1 [5]. Различные исследователи сообщают, что размер опухоли увеличивается во время беременности, а также на фоне терапии эстрогенами, что подтверждает роль эстрогенов в росте опухоли. Тем не менее, однозначность этой

связи не подтверждена [5, 6]. Описаны гемангиомы у женщин с беременностью после стимуляции овуляции с применением кломифена цитрата и хорионического гонадотропина [6]. Учитывая казуистичность малигнизации опухоли и практически полное отсутствие тенденции к росту, большинство гемангиом печени не требуют частого контроля и лечения. Исключение составляют пациентки, получающие терапию эстрогенами, беременные женщины, а также больные с большими размерами опухоли (> 10 см) в связи с высоким риском осложнений (в том числе ее разрыв с развитием гемоперитонеума, интрамуральное кровотечение, компрессия желчного протока и/или окружающих артерий и вен, сдавление желудка, застойная сердечная недостаточность) [6].

В настоящее время отсутствуют лекарственные препараты, способные уменьшить размеры гемангиом. Хирургическое лечение оправдано в случаях симптомной или быстро растущей гемангиомы печени, а также при невозможности точной дифференциации со злокачественными образованиями. В большинстве случаев гемангиомы печени имеют благоприятный прогноз [6].

Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности и переносимости трансдермального применения натуральных эстрогенов после пангистерэктомии у женщин с гемангиомами печени.

Материал и методы

В исследование включена 21 женщина в возрасте от 42 до 56 лет (средний возраст составил $48,3 \pm 2,7$), соответствовавших следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- возраст от 40 до 60 лет;
- наличие постовариоэктомического синдрома средней и тяжелой степени тяжести;
- выполненная пангистерэктомия;
- наличие гемангиомы печени, выявленной при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии;
- наличие маммографии, выполненной не более чем за 6 месяцев перед назначением ГЗТ, и отсутствие признаков злокачественных новообразований молочных желез;
- индекс массы тела $m \leq 35$ перед назначением ГЗТ.

Критерии исключения:

- заболевания печени, с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей;
- гормонально-зависимые онкологические заболевания;
- порфирия;
- тромбоэмболические заболевания;
- сахарный диабет 1 типа;
- клинически значимые нарушения лабораторных показателей свертывающей системы крови;

- не поддающаяся терапии артериальная гипертензия;
- некомпенсированные заболевания щитовидной железы;
- психиатрические заболевания.

Все пациентки после выполненной тотальной пангистерэктомии обратились с жалобами на постовариоэктомический синдром средней и тяжелой степени выраженности. При гистологическом исследовании у 19 больных выявлена множественная лейомиома матки, 2 пациентки были прооперированы по поводу узловой формы аденомиоза, в 39 % случаев миома матки сочеталась с внутренним эндометриозом матки. При гистологическом исследовании эндометрия у 7 больных выявлена железистая гиперплазия эндометрия, у 3 — железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, в 4 случаях гиперплазия эндометрия сочеталась с полипами эндометрия. По данным гистологического заключения у 18 женщин были выявлены серозные кисты яичников, в 3 случаях обнаружен текоматоз.

Все пациентки обратились в течение 2–15 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, остеоденситометрию; до назначения монотерапии эстрогенами, через 1 месяц и в последующем раз в полгода выполнялись коагулограмма, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, сахар), УЗИ печени.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по выраженности проявлений постовариоэктомического синдрома. Контроль за состоянием гемангиом печени проводился с помощью ультразвукового исследования и у части больных с применением компьютерной томографии.

Обсуждение результатов

Постовариоэктомический синдром у обследованных пациенток проявлялся частыми приливами (более 10–20 в сутки), потливостью, выраженной эмоциональной лабильностью, нарушением сна, что соответствовало средней и тяжелой степени тяжести его течения. Число приливов в течение суток у 43 % женщин составляло 10–20, а у 57 % превышало 20. У 13 ($61,9 \pm 10,6$ %) пациенток наблюдались симптомы урогенитальной атрофии: сухость во влагалище, диспареуния, у 7 ($33,3 \pm 10,3$ %) — недержание мочи при напряжении. 16 ($76,2 \pm 9,3$ %) женщин указывали на болезненность в области суставов верхних и нижних конечностей, 11 ($52,4 \pm 10,9$ %) больных беспокоили боли в позвоночнике. Измерение минеральной плотности

кости (МПК) 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 6 ($28,6 \pm 9,9$ %) пациенток значения МПК находились в пределах нормы (Т-критерий $1 - 1$ SD). У 15 ($71,4 \pm 9,9$ %) женщин был выявлен остеопенический синдром: из них — у 11 ($52,4 \pm 10,9$ %) больных остеопения ($-2,5$ SD м Т-критерий $m - 1$ SD) и у 4 ($19,0 \pm 8,6$ %) — остеопороз (Т-критерий $m - 2,5$ SD). У всех женщин при ультразвуковом исследовании печени были выявлены гемангиомы различного диаметра. Максимальный размер гемангиомы составил 5,4 см, минимальный — 0,3 см; у 17 больных диагноз был дополнительно подтвержден компьютерной томографией. У подавляющего большинства пациенток гемангиомы печени были одиночными, только у 2 больных — множественными.

Все пациентки были проконсультированы гепатологом, рекомендовалось наблюдение в динамике. По данным биохимического анализа крови и коагулограммы, существенных отклонений от нормальных показателей отмечено не было.

На основании проведенной маммографии у 13 больных ($61,9 \pm 10,6$ %) был установлен диагноз диффузного фиброаденоматоза молочных желез, у 5 женщин ($23,8 \pm 9,3$ %) 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 5 женщин отмечен избыток массы тела, у 1 пациентки установлен диагноз ожирение 1 степени. Данному контингенту больных перед применением ГЗТ проводилась ПТГ (проба на толерантность к глюкозе), выполнялась липидограмма. На основании результатов ПТГ у 3 пациенток было отмечено нарушение толерантности к глюкозе, у 1 — выявлен сахарный диабет 2 типа. В дальнейшем ведение таких пациенток осуществлялось совместно с эндокринологом, ГЗТ проводилась на фоне гипокалорийной диеты.

Таким образом, все пациентки имели показания для ГЗТ, которая была назначена после проведенного консультирования. Учитывая отсутствие матки и патологию печени, у данной группы женщин методом выбора явилось парентеральное назначение натуральных эстрогенов. Препарат «Дивигель» применялся трансдермально, дозы препарата назначались в зависимости от

тяжести проявлений постовариоэктомического синдрома. У 12 больных с тяжелым постовариоэктомическим синдромом применялся «Дивигель» в дозе 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля) ежедневно, и 9 женщин с синдромом средней степени тяжести получали 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля) в сутки. Период наблюдения больных на фоне ГЗТ составил от 1,5 до 7 лет. У 7 пациенток ($18,9 \pm 6,4$ %), в связи с выраженностью остеопенического синдрома, дополнительно на фоне ГЗТ назначалась терапия бисфосфонатами, препараты Са и витамина D3.

Женщины приглашались на повторные осмотры через 1 месяц после начала применения ГЗТ, затем — через 3 месяца и в дальнейшем — 1 раз в полгода. При каждом визите оценивались степень выраженности постовариоэктомического синдрома, переносимость ГЗТ, проводилось ультразвуковое исследование печени для определения размера гемангиом печени. Лабораторное обследование включало исследование коагулограммы и биохимического анализа крови в динамике (через 1 месяц после начала терапии, в дальнейшем — через 6 месяцев), оценку состояния молочных желез (бимануальное исследование, по показаниям выполнялись УЗИ и маммография).

На фоне проводимой монотерапии эстрогенами отмечалось купирование проявлений постова-

риоэктомического синдрома (табл. 1). Через месяц лечения наблюдалось достоверное увеличение числа женщин, у которых приливы прекратились или их число уменьшилось до 10 раз в сутки. Через 3 месяца большинство женщин не имели приливов, у 3 пациенток отмечался постовариоэктомический синдром легкой степени тяжести.

На фоне ультразвукового мониторинга размеров гемангиом печени только у одной пациентки было отмечено увеличение размера образования на 2 см через 6 месяцев после начала лечения, в связи с чем ГЗТ была отменена и женщине назначены гомеопатические препараты с эстрогеноподобным действием (табл. 2). В дальнейшем роста гемангиомы печени не наблюдалось.

На фоне проводимой терапии в первый месяц приема мастодиния отмечалась у 5 пациенток, через 6 месяцев применения ГЗТ — только у 1 больной (табл. 3). Диспептических явлений, отеков, головных болей не наблюдалось ни у одной из женщин. Следует отметить, что незначительное увеличение веса (до 2 кг) было отмечено только у 2 больных, у остальных пациенток вес оставался стабильным. Небольшая частота наблюдаемых побочных эффектов связана с низкой дозой 17β-эстрадиола. При применении геля пациентки не отмечали «кожных реакций» в месте нанесения.

Таблица 1

Изменение числа приливов у больных с постовариоэктомическим синдромом на фоне трансдермальной монотерапии 17-β эстрадиолом (n = 21)

Число приливов за сутки	До ГЗТ n (M ± m, %)	На фоне ГЗТ			
		через 1 месяц n (M ± m, %)	через 3 месяца n (M ± m, %)	через 6 месяцев n (M ± m, %)	через 1 год n (M ± m, %)
Нет	0	10 ($47,6 \pm 10,9$) ***	18 ($85,7 \pm 7,6$) ***	19 ($90,5 \pm 6,4$)	21 (100)
< 10	0	11 ($52,4 \pm 10,9$) ***	3 ($14,3 \pm 7,6$)	2 ($9,5 \pm 6,4$)	0
10–20	9 ($42,9 \pm 10,8$)	0	0	0	0
> 25	12 ($57,1 \pm 10,8$)	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

Динамика размеров гемангиом печени на фоне монотерапии эстрогенами

Размеры гемангиом печени, см	До ГЗТ n (M ± m, %)	На фоне ГЗТ		
		через 1 месяц n (M ± m, %)	через 6 месяцев n (M ± m, %)	через 1 год n (M ± m, %)
До 1,0	8 ($38,0 \pm 10,6$)	8 ($38,0 \pm 10,6$)	8 ($38,0 \pm 10,6$)	8 ($40,0 \pm 11,0$)
1–2	5 ($23,8 \pm 9,3$)	5 ($23,8 \pm 9,3$)	4 ($19,0 \pm 8,6$)	4 ($20,0 \pm 8,9$)
2–4	6 ($28,6 \pm 9,9$)	6 ($28,6 \pm 9,9$)	7 ($33,3 \pm 10,3$)	6 ♦ ($30,0 \pm 10,2$)
Больше 4	2 ($9,5 \pm 6,4$)	2 ($9,5 \pm 6,4$)	2 ($9,5 \pm 6,4$)	2 ($10,0 \pm 6,7$)

♦ — одной пациентке через 6 месяцев была отменена ГЗТ

Таблица 3

Частота побочных эффектов на фоне трансдермального применения 17β-эстрадиола

Побочные эффекты	Через 1 месяц n (M ± m, %)	Через 6 месяцев n (M ± m, %)	Через 1 год n (M ± m, %)
«Кожная реакция» в месте нанесения геля	0	0	0
Мастодиния	5 (23,8 ± 9,3)	1 (4,8 ± 4,7)	0
Отеки	0	0	0
Головная боль	0	0	0
Диспептические явления	0	0	0
Увеличение веса	0	2 (9,5 ± 6,4)	2 (9,5 ± 6,4)

Длительность приема ГЗТ в данной группе составила: у 9 женщин — от 1,5 до 3 лет, у 8 — от 3 до 5 лет и у 3 — от 5 до 7 лет.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность парентерального введения 17β-эстрадиола для лечения проявлений постовариоэктомического синдрома у женщин после пангистерэктомии, имеющих гемангиомы печени. При тяжелой степени постовариоэктомического синдрома терапию целесообразно начинать препаратом «Дивигель» в дозе 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля), а затем после устранения нейровегетативных проявлений продолжать в дозе 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля) в сутки. При средней степени тяжести сразу используется 0,5 мг 17β-эстрадиола в сутки, при неполном купировании симптомов доза может быть увеличена до 1,0 мг.

Данные ультразвукового обследования у женщин, получающих монотерапию эстрогенами в течение длительного времени (от 1,5 до 7 лет), не выявили динамики размеров сосудистой опухоли, за исключением одного случая увеличения размеров гемангиомы. Проведение ультразвукового мониторинга состояния печени позволяет своевременно выявить рост гемангиомы и отменить ГЗТ. За период наблюдения не отмечено негативных изменений в результатах лабораторно-инструментальных методов обследования (биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние печени, маммография, УЗИ молочных желез), которые потребовали бы отмены гормональной терапии.

Таким образом, трансдермальное применение минимальных эффективных доз натуральных эстрогенов у женщин после пангистерэктомии с гемангиомами печени является эффективным и безопасным методом ГЗТ.

Литература

- Кулаков В. И. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников / Кулаков В. И., Уварова Е. В., Юренина С. В., Байрамова Г. Р. — М., 2004. — 20 с.

- Кулаков В. И. Постовариоэктомический синдром / Кулаков В. И., Юренина С. В., Майчук Е. Ю. — М., 2003. — 19 с.
- Синдром постовариэктомии: учебное пособие / под ред. Р. А. Манушаровой — М., 2004. — 16 с.
- Уртти А. Факторы, определяющие возможность трансдермального применения лекарственных средств / Уртти А. // «Дивигель» — видимые эффекты «невидимой» терапии. — М., 1999. — С. 15–20.
- Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones / Glinkova V., Shevan O., Boaz M. [et al.] // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1352–1355.
- Raghuraman U. V., Wolf D. C. Hemangiomas, hepatic. // www.emedicine.com

Статья представлена К. А. Шаповаловой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ESTROGEN REPLACEMENT MONOTHERAPY IN
WOMEN WITH HEPATIC HEMANGIOMA AFTER
PANHYSTERECTOMY

Yarmolinskaya M. I., Tarasova M. A.

■ **Summary:** Objectives: to evaluate the safety and tolerance of transdermal route of administration of natural estrogens in women with hepatic hemangiomas who had undergone panhysterectomy. 21 female patients from 42 to 56 years old with mild or severe postovariectomy syndrome were examined. Each patient had hepatic hemangioma revealed by ultrasonography. All women were administered with transdermal estrogen replacement therapy after surgical treatment. 12 patients received Divigel 1,0 daily and 9 women — Divigel 0,5 daily. The follow-up period was 1,5–7 years. High efficacy of postovariectomy syndrome therapy was demonstrated. Transdermal rout of natural estrogens application in patients with hepatic hemangiomas and panhysterectomy was proved to be effective and the safest way of HRT. Thus, strict ultrasonography monitoring should be performed during treatment.

■ **Key words:** natural estrogens; transdermal application; postovariectomy syndrome; hepatic hemangioma