

Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор

Т.Ю.Пестрикова[✉], Е.А.Юрасова, Т.В.Ячинская, Т.Д.Ковалева

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России.

680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Пациентки с диагнозом «климактерический синдром» (КС) составляют всего лишь 1,0% в структуре общей заболеваемости женщин, обратившихся в женскую консультацию, и 1,6% – общего числа пациенток, состоящих на диспансерном учете. Женщины, являющиеся медицинскими работниками, обращаются за медицинской помощью реже, чем менеджеры, педагоги. У пациенток с диагнозом КС сложилось определенное отношение к приему менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Так, 22,69% женщин изначально испытывают страх перед приемом гормональных препаратов; 16,81% – переходят на прием МГТ после отсутствия эффекта от приема негормональной терапии. Только у 16,81% пациенток имеются противопоказания к приему МГТ.

Назначение МГТ (комбинация эстрадиол – E_2 1 мг/дростипиренон – ДРСП 2 мг) оказывает высокий лечебный эффект у лиц с КС ($p < 0,001$) в течение первых (1–2 дня) суток. МГТ не вызывает повышения параметров массы тела, ухудшения биохимических показателей крови, показателей системы гемостаза.

К важному положительному влиянию МГТ (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) относится поддержание параметров артериального давления в пределах градации «оптимального» и «нормального» ($p < 0,001$).

Ключевые слова: климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг), артериальное давление.

[✉]tyr50@rambler.ru

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ячинская Т.В., Ковалева Т.Д. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор. Гинекология. 2015; 17 (3): 34–39.

Menopausal hormonal therapy or non-hormonal treatment: rational choice

T.Yu. Pestrikova[✉], E.A. Yurasova, T.V. Yachinskaya, T.D. Kovaleva

The Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

Patients with the "climacteric syndrome" diagnosis make only 1,0% in structure of the general incidence of the women who visit the female consultation, and 1,6% - total of the patients consisting on the dispensary account. The patients who are health workers ask for medical care less than managers, teachers. Patients with the diagnosis of a climacteric syndrome had a certain relation to reception of the menopausal hormonal therapy (MHT). So, 22,69% of patients initially feel fear of reception of hormonal preparations; 16,81% – pass to reception of MHT after absence of effect from reception of non-hormonal therapy. Only 16,81% of patients have contraindications to reception of MHT.

Purpose of MHT (a combination of estradiol to 1 mg / drospirenone 2 mg) renders high medical effect at patients with a climacteric syndrome ($p < 0,001$) during the first (1–2 days) days. MHT doesn't cause increase of parameters of body weight, deterioration of biochemical indicators of blood, indicators of system of a hemostasis.

Maintenance of parameters of arterial pressure within gradation "optimum" and "normal" belongs to important positive influence of MGT (a combination of estradiol 1 mg / drospirenone 2 mg) ($p < 0,001$).

Key words: climacteric syndrome, menopausal hormonal therapy (a combination of estradiol 1 mg / drospirenone 2 mg), arterial pressure.

[✉]tyr50@rambler.ru

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yachinskaya T.V., Kovaleva T.D. Menopausal hormonal therapy or non-hormonal treatment: rational choice. Gynecology. 2015; 17 (3): 34–39.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2015 г. 46% женского населения планеты будет находиться в возрасте старше 45 лет, причем 85% из них встретятся с проблемами климактерического периода. Ожидаемая продолжительность жизни современной женщины в постменопаузе может превышать ее треть. Большинство хронических заболеваний, оказывающих негативное влияние на качество и продолжительность жизни, начинают проявляться у пациенток после 60 лет, хотя субклинические признаки нередко начинают развиваться гораздо раньше. Именно поэтому менопауза – критический момент для начала разных профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества и продление здорового долголетия. Гинеколог должен помнить о том, что «окно возможностей» менопаузальной гормональной терапии (МГТ) составляет примерно 10 лет постменопаузы. Эксперты International Menopause Society (IMS) рассматривают эту терапию как часть глобальной стратегии, направленной на сохранение качества жизни и здоровья современных женщин [1–4].

На основании изложенного целью нашего исследования было оценить риски и эффективность МГТ у пациенток с климактерическим синдромом (КС).

Материалы и методы

Нами были изучены статистические показатели женщин с КС, обратившихся в женские консультации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лица с диагнозом КС составляют всего лишь 1,0% в структуре общей заболеваемости

обратившихся в женские консультации и 1,6% – от общего числа пациенток, состоящих на диспансерном учете. Частота обращения женщин с КС в зависимости от фаз климактерического периода составила в перименопаузальном периоде 50,9%; в постменопаузе – 49,1%.

Методом сплошной выборки в исследование мы включили 119 (работающих) пациенток (в возрасте от 48 до 59 лет) с наличием симптомов КС (повышенная потливость, приливы жара, нарушенный сон и т.д.), которые обратились в женскую консультацию для решения вопроса о возможности устранения данных симптомов.

В процессе наблюдения им было проведено рутинное обследование, включающее следующие сертифицированные методы:

- оценка клинических проявлений;
- изучение анамнеза (соматического, гинекологического);
- проведение антропометрических измерений (масса тела, индекс массы тела – ИМТ, окружность талии);
- мониторинг артериального давления (АД) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999 г.);
- проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (толщина эндометрия – М-эхо);
- выполнение маммографии;
- определение биохимического профиля (липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, триглицериды, глюкоза);
- определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ), эстрадиола (E_2);

- проведение коагулопатических исследований (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, международное нормализованное отношение – МНО, фибриноген, антитромбин III – АТ III);
- тестирование с применением менопаузального индекса Куппермана.

На основании проведенного обследования у всех пациентов был верифицирован диагноз КС и предложены способы его коррекции.

В зависимости от предложенного метода терапии женщины были распределены нами на следующие клинические группы:

- 1-я – 59 (49,58±4,58%) пациенток получали негормональные препараты растительного происхождения, при наличии раздражительности, нарушенном сне применяли седативные средства, анксиолитики;
- 2-я – 16 (13,45±3,13%) женщин, у которых ранее была выполнена гистерэктомия, получали гормональную монотерапию (пластырь, содержащий эстрадиола гемидрата 3,9 мг, что соответствует содержанию 3,8 мг E₂);
- 3-я – 44 (36,97±4,42%) пациентки получали МГТ в таблетках: комбинация E₂ (в форме гемидрата) – E₂ 1 мг/дропиренона – ДРСП 2 мг.

Помимо лечебных мероприятий со всеми женщинами была проведена профилактическая работа по соблюдению правил здорового образа жизни, включающего выполнение адекватной физической нагрузки и рационального питания. Пациентки были консультированы врачами: эндокринологом, терапевтом, маммологом.

Анализ полученных в ходе исследования данных произведен с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Statistica 6.0. Изучалось распределение признака в статистических совокупностях, в случае нормального распределения применялся критерий Стьюдента.

Для сопоставления данных, полученных из выборки с альтернативным варьированием признаков, применяли формулу, вытекающую из закона биномиального распределения: $m = \sqrt{P \cdot q / n}$, где m – ошибка относительного показателя средней арифметической; P – доля изучаемого признака; $q = 100 - P$ – доля противоположного признака; n – общее количество исследований, если величина n была меньше 30, то общее количество исследований обозначалось как $n-1$. В тех случаях, когда показатель был равен 0 или 100%, использовали формулу расчета: $m = t \cdot \sqrt{100 / (n + t^2)}$, где n – количество наблюдений, t – критерий достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изучение социального статуса у 119 пациенток показало, что у 91,60±2,54% ($n=109$) образование было высшее; среднее – у 7,56±2,42% ($n=9$); $p < 0,001$.

Профессиональный состав был следующим: менеджеры – 45,38±4,56% ($n=54$); педагоги – 42,02±4,52% ($n=50$); медработники (фармацевты) – 12,61±3,04% ($n=15$); $p < 0,001$. В браке состояли 63 (52,94±4,58%) женщины.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимо чаще к врачам-гинекологам обращаются пациентки с высшим образованием (менеджеры, педагоги). Медицинские работники обращались к гинекологу достоверно реже.

Изучение анамнеза показало, что доброкачественная дисплазия молочных желез была у 81 (68,07±4,27%) женщины ($p < 0,001$). На 2-м месте по частоте распространения был гипотиреоз – у 78 (65,55±4,36%); $p < 0,001$. Наличие артериальной гипертензии (АГ) было обнаружено у 34 (28,57±4,14%) пациенток (в 1-й группе – тяжелой, а в других – легкой и средней степени тяжести); остеопороз – у 21 (17,65±3,49%); гипертиреоз – у 10 (7,93±2,11%); сахарный диабет 2 типа (СД2) – у 5 (4,20±1,84%).

Свидетельством снижения функции яичников у пациенток и наступления менопаузы были данные уровня ФСГ в интервале от 19,3 до 100,6 мЕд/мл и АМГ < 1,0 нг/мл, а также данные E₂ < 73,0 пмоль/л (табл. 1).

Менопауза у 41 (25,00±3,38%) пациентки наступила в возрасте до 50 лет (включительно), соответственно, у 123 (75,00±3,38%) – после 50 лет ($p < 0,001$).

На 1-м месте по частоте предъявляемых жалоб женщины отмечали наличие вазомоторных проявлений (приливы жара, потливость, нарушение сна и т.д.) – у 119 (100,0±3,25%) женщин ($p < 0,001$). В зависимости от выраженности вазомоторных проявлений степень тяжести КС была следующей: легкая – у 49 (41,18±4,51%); средняя – у 58 (48,74±4,58%); тяжелая – у 12 (10,08±2,76%).

Следовательно, у пациенток статистически значимыми были проявления, характерные для КС средней степени тяжести.

Как мы отмечали ранее, все женщины были распределены нами на 3 группы в зависимости от выбранной терапии. Выбор терапии (гормональной и негормональной) зависел от данных соматического и гинекологического анамнеза, т.е. наличия противопоказаний.

Так, для пациенток 1-й группы ($n=59$) была выбрана негормональная терапия. Основанием было наличие противопоказаний для МГТ у 12 (20,34±5,24%) женщин, к которым относились онкологические заболевания (молочной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря), микроинсульты, аневризма бифуркации сосудов мозга (наложены клеммы); миома матки (более 9–10 нед); СД2 тяжелого течения (у пациентки 1-й группы), с сосудистыми осложнениями (более 25 лет); тяжелая АГ.

Кроме этого, в 1-ю группу были включены 27 (45,76±6,49%) пациенток, которые изначально не желали получать МГТ (страх перед приемом гормональных препаратов).

Двадцать (33,90±6,16%) женщин 1-й группы решили первоначально применять негормональную терапию, а только при отсутствии ее эффекта – перейти на МГТ.

Изучение анамнеза пациенток 1-й группы показало, что гипотиреоз был у 48 (81,36±5,07%) пациенток. На 2-м месте по частоте распространения была доброкачественная дисплазия молочных желез у 35 (59,32±6,40%) лиц. Наличие АГ было выявлено у 20 (33,90±6,16%) женщин; остеопороз – у 9 (15,25±4,68%); гипертиреоз – у 7 (11,86±4,21%); СД2 – у 5 (8,47±3,62%).

Изучение патологии репродуктивной системы у пациенток 1-й группы показало:

- бесплодие воспалительного генеза (в анамнезе) – у 4 (6,78±3,27%);
- миома матки (5–7 нед) – у 4 (6,78±3,27%);
- аденомиоз (в анамнезе) – у 3 (5,08±2,86%);
- функциональные кисты яичников (операция) – у 3 (5,08±2,86%).

Оценку выраженности климактерических симптомов мы определяли посредством менопаузального индекса Куппермана. Как следует из данных, представленных в табл. 2, у женщин 1-й группы слабовыраженные климактерические симптомы (до начала терапии) встречались достоверно чаще ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ, который мы проводили через 12 мес, показал, что у пациенток 1-й группы статистически значимо увеличился показатель, свидетельствующий об увеличении числа женщин с умеренно выраженной симптоматикой КС ($p < 0,001$). У 4 (6,78±3,27%) пациенток симптомы КС отсутствовали, но полученные данные не были статистически достоверными.

Результаты клинического обследования пациенток до начала терапии и через 12 мес представлены в табл. 2. Как следует из этих данных, у 49 (83,05±4,88%) женщин 1-й группы (до начала терапии) была повышена масса тела ($p < 0,001$). В градиции повышенной массы тела преобладали пациентки (50,85±6,51%) с избыточной массой тела по сравнению с женщинами, страдающими ожирением ($p < 0,01$). На фоне проводимой терапии произошло увеличение массы тела на 2 кг и более ($p < 0,05$) у женщин, у которых до начала лечения масса тела была нормальной, хотя общие пропорции соотношения избыточной массы тела и ожирения не изменились (см. табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, объем талии более 85 см встречался у пациенток 1-й группы до начала наблюдения и через 12 мес достоверно чаще ($p < 0,001$), при этом через 12 мес число женщин с нормальной окружностью талии уменьшилось ($p < 0,05$).

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов лабораторно-диагностического обследования у женщин с КС на фоне терапии

Параметры	1-я группа (n=59)				2-я группа (n=16)				3-я группа (n=44)			
	До лечения		Через 12 мес		До лечения		Через 12 мес		До лечения		Через 12 мес	
	абс.	Р _{шт} , %	абс.	Р _{шт} , %	абс.	Р _{шт} , %	абс.	Р _{шт} , %	абс.	Р _{шт} , %	абс.	Р _{шт} , %
<i>Гормональные исследования</i>												
1. ФСГ (19,3–100,6 мЕД/мл)	59	100-6,35	–	–	16	100-21,05	–	–	44	100-8,33	–	–
2. АМГ <1,0 нг/мл	59	100-6,35	–	–	16	100-21,05	–	–	44	100-8,33	–	–
3. Е2 <73,0 пмоль/л	59	100-6,35	–	–	16	100-21,05	–	–	44	100-8,33	–	–
<i>Биохимические параметры</i>												
1. Концентрация холестерина (ЛПНП):												
• норма (<5,2 ммоль/л)	18	30,51±5,99	9	15,25±4,68*	14	87,5±8,54**	14	87,5±8,54**	26	59,09±7,42	41	93,18±3,80**
• повышенный уровень (≥5,2–6,18 ммоль/л)	41	69,49±5,99**	45	76,27±5,54**	2	12,5±8,54	2	12,5±8,54	15	34,09±7,15	3	6,82±3,80
• высокий уровень (<6,18 ммоль/л)	0	0+6,35	5	8,48±3,63	0	0+21,05	0	0+21,05	3	6,82±3,80	0	0+8,33
2. Уровень триглицеридов:												
• в пределах референсных значений (0,59–2,96 ммоль/л)	33	55,93±6,46	30	50,85±6,51	16	100-21,05**	16	100-21,05**	39	88,64±4,78	44	100-8,33
• повышенный – 2,96 ммоль/л и более	26	44,07±6,46	29	49,15±6,51	0	0+21,05	0	0+21,05	5	11,36±4,78	0	0+8,33
3. Глюкоза:												
• в пределах референсных значений (4,6–6,4 ммоль/л)	42	71,19±5,9	36	61,07±6,35	16	100-21,05**	16	100-21,05**	39	88,64±4,78	44	100-8,33**
• ≥6,4 ммоль/л	12	20,34±5,24	18	30,51±5,99	0	0+21,05	0	0+21,05	5	11,36±4,78	0	0+8,33
• нарушение толерантности к глюкозе	5	8,47±3,62	5	8,47±3,62	0	0+21,05	0	0+21,05	0	0+8,33	0	0+8,33
<i>Гемостазиограмма</i>												
1. АЧТВ:												
• в пределах референсных значений (25,4–36,9 с)	26	44,07±6,46	17	28,81±5,90	12	75,00±11,18***	16	100-21,05**	44	100-8,33	44	100-8,33
• <25,4 с	33	55,93±6,46	42	71,19±5,9**	4	25,00±11,18	0	0+21,05	0	0+8,33	0	0+8,33
2. МНО:												
• в пределах референсных значений (78–142%)	29	49,15±6,51	22	37,29±6,30	12	75,00±11,18***	16	100-21,05**	44	100-8,33	44	100-8,33
• >142%	30	50,85±6,51	37	62,71±6,30***	4	25,00±11,18	0	0+21,05	0	0+8,33	0	0+8,33
3. Фибриноген												
• ≤4,5 г/л	29	49,15±6,51	22	37,29±6,30	12	75,00±11,18***	16	100-21,05**	44	100-8,33	44	100-8,33
• >4,5 г/л	30	50,85±6,51	37	62,71±6,30***	4	25,00±11,18	0	0+21,05	0	0+8,33	0	0+8,33
4. АТ III:												
• в пределах референсных значений (83–128%)	30	50,85±6,51	22	37,29±6,30	12	75,00±11,18***	16	100-21,05**	44	100-8,33	44	100-8,33
• выше референсных значений (>128%)	29	49,15±6,51	37	62,71±6,30***	4	25,00±11,18	0	0+21,05	0	0+8,33	0	0+8,33
<i>Результаты УЗИ</i>												
М-эхо (мм):												
• ≤5,0 мм	59	100-6,35**	52	88,14±4,21**	–	–	–	–	44	100-8,33	44	100-8,33
• >5,0 мм	0	0+6,35	7	11,86±4,21	–	–	–	–	0	0+8,33	0	0+8,33

p<0,001; ***p<0,01.

Мониторинг АД у пациенток 1-й группы показал, что за период наблюдения в течение 12 мес произошли статистически значимое уменьшение женщин ($p<0,05$) с нормальным АД (систолическое АД<130 мм рт. ст.; диастолическое АД<85 мм рт. ст.) и увеличение пациенток ($p<0,001$) с наличием АГ (систолическое АД<140–159 мм рт. ст.; диастолическое АД<90–99 мм рт. ст.); см. табл. 2.

Изучение отдельных биохимических параметров показало, что как до начала терапии, так и через 12 мес женщин 1-й группы с повышенным уровнем холестерина (ЛПНП) было больше, чем пациенток с нормальными показателями ($p<0,001$), но при этом следует отметить, что через 12 мес лиц с нормальными показателями холестерина стало еще меньше ($p<0,05$). Статистической значимости в изменении уровня триглицеридов и глюкозы крови до лечения и через 12 мес получено не было. У 5 (8,47±3,62) пациенток изначально был выявлен СД2 (см. табл. 1).

Проведение исследований системы гемостаза показало, что в 1-й группе в процессе наблюдения возросло число женщин со сниженным уровнем АЧТВ ($p<0,001$), повышенным уровнем МНО ($p<0,01$), фибриногена и АТ III ($p<0,01$); см. табл. 1. Все они получали терапию, корректирующую имеющиеся нарушения в системе гемостаза.

Проведение УЗИ показало, что у 7 (11,86±4,21) пациенток 1-й группы имело место увеличение толщины эндометрия. Хотя полученные данные не имели статистической значимости, тем не менее они требовали выполнения гистероскопии и диагностического выскаблива-

ния матки в связи с гиперпластическим процессом эндометрия.

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне проведения негормональной терапии КС у пациенток сохраняются такие факторы риска, как повышение массы тела (ожирение), АД, нарушение липидного спектра и повышение свертывающего потенциала крови, что в свою очередь повышает риск развития тромбообразования.

Таким образом, анализ результатов наблюдения за женщинами 1-й группы в течение 12 мес показал (см. табл. 2), что на фоне проводимой негормональной терапии значимо увеличился показатель, свидетельствующий об увеличении числа пациенток, страдающих КС средней степени тяжести ($p<0,001$). У 25 (42,37±6,43%) – КС остался, как изначально, легкой степени. У 4 (6,78±3,27%) – симптомы КС отсутствовали, но полученные данные не были статистически достоверными. Наличия онкологических заболеваний какой-либо локализации у женщин 1-й группы (в процессе наблюдения) установлено не было.

В связи с нарастанием симптомов КС (средней степени тяжести) 20 (33,90±6,16%) пациенток 1-й группы перешли на МГТ, поскольку отсутствовал ожидаемый положительный эффект от приема негормональной терапии.

Характеристика 2-й группы (n=16) свидетельствует о том, что доброкачественная дисплазия молочных желез была у 16 (100–21,05%) женщин. На 2-м месте по частоте распространения был гипотиреоз у 8 (50,00±12,91%). Наличие АГ было обнаружено у 4 (25,00±11,18%); остеопороз – у 3 (18,75±10,08%).

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов клинического обследования пациенток с КС на фоне лечения

Параметры	1-я группа (n=59)				2-я группа (n=16)				3-я группа (n=44)			
	До лечения		Через 12 мес		До лечения		Через 12 мес		До лечения		Через 12 мес	
	абс.	Р±т, %	абс.	Р±т, %	абс.	Р±т, %	абс.	Р±т, %	абс.	Р±т, %	абс.	Р±т, %
<i>Клинические проявления</i>												
Симптомы менопаузального индекса Куппермана:												
• отсутствуют	0	0+6,35	4	6,78 ±3,27	0	0+21,05	16	100-21,05*	0	0+8,33	44	100-8,33*
• слабо выражены	49	83,05±4,88*	25	42,37±6,43*	0	0+21,05	0	0+21,05	0	0+8,33	0	0+8,33
• умеренные	10	16,95±4,88	30	50,85±6,51*	16	100-21,05*	0	0+21,05	32	72,73±6,71*	0	0+8,33
• тяжелые	0	0+6,35	0	0+6,35					12	27,27±6,71	0	0+8,33
<i>Клинический диагноз</i>												
КС (степень тяжести):												
• легкая	49	83,05±4,88*	25	42,37±6,43*	0	0+21,05	0	0+21,05	0	0+8,33	0	0+8,33
• средняя	10	16,95±4,88	30	50,85±6,51*	16	100-21,05*	0	0+21,05	32	72,73±6,71*	0	0+8,33
• тяжелая	0	0+6,35	0	0+6,35	0	0+21,05	0	0+21,05	12	27,27±6,71	0	0+8,33
<i>Антропометрические измерения</i>												
ИМТ:												
• норма (18,5–25)	10	16,95±4,88	2	3,39±2,36**	8	50,00±12,91	12	75,00±11,18	5	11,36±4,78	5	11,36±4,78
• избыточная масса тела (25–30)	30	50,85±6,51***	33	55,93±6,46***	8	50,00±12,91	4	25,00±11,18	32	72,73±6,71	36	81,81±5,81
• ожирение 1-й степени (30–35)	15	25,42±5,67	18	30,51±5,99	0	0+21,05	0	0+21,05	7	15,91±5,51	3	6,82±3,80
• ожирение 2-й степени (35–40)	2	3,39±2,36	3	5,08±2,86	0	0+21,05	0	0+21,05	–	–	–	–
• ожирение 3-й степени (40 и более)	2	3,39±2,36	3	5,08±2,86	0	0+21,05	0	0+21,05	–	–	–	–
Окружность талии:												
• <85 см	10	16,95±4,88	2	3,39±2,36**	7	43,75±12,81	8	50,00±12,91	15	34,09±7,15	20	45,45±7,51
• >85 см	49	83,05±4,88*	57	96,61±2,36*	9	56,25±12,81	8	50,00±12,91	29	65,91±7,15***	24	54,55±7,51
<i>АД</i>												
• оптимальное	0	0+6,35	0	0+6,35	0	0+21,05	0	0+21,05	5	11,36±4,78	22	50,00±7,54
• повышенное нормальное	12	20,34±5,24	4	6,78 ±3,27**	0	0+21,05	0	0+21,05	9	20,45±6,08	8	18,18±5,81
• нормальное	27	45,76±6,49	18	30,51±5,99	12	75,00±11,18***	11	68,75±11,97**	20	45,45±7,51	11	25,00±6,53**
• гипертония	20	33,40±6,12	37	62,71±6,30*	4	25,00±11,18	4	25,00±11,18	10	22,73 ±6,32	3	6,82±3,80**

* $p<0,001$; ** $p<0,05$; *** $p<0,01$.

Гистерэктомия у пациенток была выполнена по поводу наличия миомы матки, аденомиоза, воспалительных процессов органов малого таза. Оценка выраженности климактерических симптомов посредством менопаузального индекса Куппермана показала, что у всех пациенток 2-й группы была умеренная симптоматика ($p<0,001$). Верификация диагноза на основании клинических и лабораторных данных (см. табл. 1, 2) свидетельствовала о наличии у них КС средней степени тяжести ($p<0,001$).

Результаты клинического обследования женщин до начала лечения и через 12 мес применения монотерапии эстрогенами (пластырь) представлены в табл. 2. Как следует из данных, представленных в табл. 2, у пациенток 2-й группы статистически значимого изменения ИМТ, окружности талии не было отмечено. Как до лечения ($p<0,01$), так и через 12 мес ($p<0,05$) у женщин 2-й группы АД соответствовало параметрам повышенного нормального.

Следовательно, назначение монотерапии эстрагенами пациенткам 2-й группы не оказало статистически значимого влияния на параметры массы тела и АД.

Изучение отдельных биохимических параметров показало, что как до начала лечения, так и через 12 мес пациенток 2-й группы с нормальным уровнем холестерина (ЛПНП) было достоверно больше ($p<0,001$), данный параметр не претерпел существенных изменений. Статистической значимости в изменении уровня триглицеридов и глюкозы крови до лечения и через 12 мес получено не было (см. табл. 1).

У большинства пациенток 2-й группы показатели системы гемостаза находились в пределах референсных значений ($p<0,01$). Женщинам с повышенным риском тромбообразования, выявленным до начала гормонального лечения, была назначена терапия (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин), корректирующая данные нарушения. Исследования, проведенные после 12 мес на фоне применения пластыря, показали, что нарушений в системе гемостаза отмечено не было ($p<0,001$); см. табл. 1.

Исчезновение симптомов КС на фоне использования пластыря зафиксировано на 4–5-е сутки. Осложнений, связанных с применением пластыря, отмечено не было.

Таким образом, использование монотерапии эстрогенами (пластырь) имело высокий лечебный эффект у пациенток с КС ($p<0,001$). Применение пластыря, содержащего эстрогены, не оказывает влияния на массу тела, биохимические пара-

метры крови и систему гемостаза, показатели АД. Наличие онкологических заболеваний какой-либо локализации у пациенток 2-й группы (в процессе наблюдения) выявлено не было.

Изучение анамнеза у женщин 3-й группы ($n=44$) показало, что наличие доброкачественной дисплазии молочных желез было у 30 (68,18±7,02%) пациенток. На 2-м месте по частоте распространения был гипотиреоз – у 22 (50,00±7,54%) женщин. Наличие АГ было обнаружено у 10 (22,73±6,32%); остеопороз – у 9 (20,45±6,08%); гипертиреоз – у 3 (6,82±3,80%). Миома матки (небольших размеров) была у 3 (6,82±3,80%).

Оценка выраженности климактерических симптомов посредством менопаузального индекса Куппермана показала, что у всех женщин 3-й группы преобладала умеренная симптоматика ($p<0,001$) по сравнению с тяжелыми проявлениями. Верификация диагноза на основании клинических и лабораторных данных (см. табл. 1, 2) свидетельствовала о наличии у них КС как средней ($p<0,001$), так и тяжелой степени.

Результаты клинического обследования пациенток до начала лечения и через 12 мес применения МГТ представлены в табл. 2. Как следует из данных, представленных в табл. 2, в 3-й группе преобладали пациентки (88,64±4,78%) с избыточной массой тела, ожирением 1-й степени ($p<0,001$) и повышенным объемом талии ($p<0,01$). В процессе наблюдения у женщин 3-й группы статистически значимого изменения ИМТ, окружности талии не было отмечено, хотя и наметилась положительная тенденция к нормализации данных параметров.

До лечения в 3-й группе преобладали пациентки (68,18±7,02%) с повышенным нормальным уровнем АД и АГ ($p<0,001$) легкой и средней степени тяжести, через 12 мес у 88,64±4,78% женщин 3-й группы АД соответствовало параметрам оптимального и нормального ($p<0,001$). Данные изменения обусловлены снижением АД у пациенток с категорией повышенного нормального АД ($p<0,05$) и с АГ ($p<0,05$); см. табл. 2.

Следовательно, использование МГТ с назначением таблеток в комбинации E_2 1 мг/ДРСП 2 мг оказывает положительное влияние на нормализацию АД.

Изучение отдельных биохимических параметров показало, что через 12 мес пациенток 3-й группы с нормальным уровнем холестерина (ЛПНП) и глюкозы было достоверно больше ($p<0,001$; $p<0,001$). Статистической значимости в изменении уровня триглицеридов крови до лечения и через 12 мес получено не было (см. табл. 1).

Нарушений в системе гемостаза у пациенток 3-й группы в процессе наблюдения обнаружено не было (см. табл. 1).

Параметры М-эхо ($\leq 5,0$ мм) у пациенток 3-й группы в процессе наблюдения не изменились (см. табл. 1).

Исчезновение симптомов КС на фоне использования МГТ с назначением таблеток (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) было зафиксировано на 2-е сутки приема препарата. Осложнений, связанных с применением таблеток (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг), отмечено не было. Наличия онкологических заболеваний какой-либо локализации у пациенток 3-й группы (в процессе наблюдения) обнаружено не было.

Таким образом, применение МГТ с назначением таблеток (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) имело высокий лечебный эффект у пациенток с КС средней и тяжелой степени ($p < 0,001$). Отрицательного влияния на массу тела, биохимические параметры крови и систему гемостаза использование МГТ не оказало, напротив, обнаружена положительная динамика нормализации параметров холестерина (ЛПНП) и глюкозы, которые достигли референсных значений ($p < 0,001$).

Положительный статистически значимый эффект был достигнут на фоне приема МГТ (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) на показатели АД ($p < 0,001$).

Подводя итоги проведенному исследованию, следует отметить, что у пациенток с КС сложилось определенное отношение к приему препаратов МГТ. Так, 27 (22,69±3,84%) женщин изначально испытывали страх перед приемом гормональных препаратов; 20 (16,81±3,43%) – перешли на прием препаратов МГТ после отсутствия эффекта от приема негормональной терапии КС; и только у 12 (16,81±3,43%) были противопоказания к приему МГТ.

Применение негормональной терапии вызывает положительный эффект только при легкой степени тяжести КС, который наступает в течение 2–3 нед. На фоне приема препаратов негормональной терапии у пациенток отмечено повышение массы тела, коагуляционных параметров крови и показателей АД.

Монотерапия эстрогенами (пластырь, содержащий эстрадиола гемигидрата 3,9 мг, что соответствует содержанию 3,8 мг E_2) имела высокий лечебный эффект у женщин с КС ($p < 0,001$), но использование ее помимо имеющихся противопоказаний требует соблюдения ряда условий.

Назначение МГТ (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) оказывает высокий лечебный эффект у пациенток с КС ($p < 0,001$) в течение первых (1–2 дня) суток. МГТ не вызывает повышения параметров массы тела, ухудшения биохимических показателей крови, показателей системы гемостаза.

К важному положительному влиянию МГТ (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) относится поддержание параметров АД в пределах градации оптимального и нормального ($p < 0,001$).

Полученные нами данные совпадают с результатами ряда исследователей, которые считают, что комбинации E_2 1 мг/ДРСП 2 мг не только оказывают высокий лечебный эффект у лиц с КС, но и положительно влияют на процессы метаболизма в организме.

Правильный выбор прогестагена в составе МГТ также имеет ключевое значение. В исследовании EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women) на фоне комбинации E_2 1 мг/ДРСП 2 мг установлена отчетливая тенденция к снижению частоты рака молочной железы (скорректированный относительный риск 0,7; 95% доверительный интервал 0,5–1,2) по сравнению с другими комбинированными режимами МГТ [5].

Биологическим объяснением таких благоприятных результатов могут служить не только возможная роль минералокортикоидных рецепторов в генезе этого заболевания, но и благоприятное влияние ДРСП на метаболические процессы в организме женщины. В ходе 2-летнего наблюдения за здоровыми женщинами в постменопаузе на фоне комбинации E_2 1 мг/ДРСП 2 мг отмечено статистически значимое снижение не только массы тела, но и соотношения цент-

ральной жировой массы/периферической жировой массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по сравнению с исходными данными [6].

В одном исследовании исходно и спустя 6 мес терапии измерялись важнейшие антропометрические параметры, маркеры воспаления и метаболические показатели, включая колебания уровня глюкозы в крови в течение 48 ч (mean amplitude of glycemic excursions – MAGE) на фоне двух комбинаций (E_2 /ДРСП и E_2 /дидрогестерон) [7].

К концу терапии в обеих группах женщин отмечено снижение уровня глюкозы натощак ($p < 0,05$), однако только на фоне комбинации E_2 /ДРСП обнаружено статистически значимое уменьшение окружности талии, уровня глюкозы после приема пищи, концентрации триглицеридов, показателя MAGE и индекса НОМА-IR. Нельзя забывать, что среди модифицируемых факторов риска у женщин в постменопаузе ожирение, особенно висцеральное, и инсулинорезистентность являются наиболее важными факторами риска рака молочной железы [7].

Препарат для МГТ, содержащий комбинацию E_2 /ДРСП, продемонстрировал значимый гипотензивный эффект за счет гестагена ДРСП, являющегося антагонистом рецепторов к альдостерону [8].

Выводы

Пациентки с диагнозом КС составляют всего лишь 1,0% в структуре общей заболеваемости обратившихся в женскую консультацию и 1,6% – от общего числа больных, состоящих на диспансерном учете.

Изучение социального статуса у пациенток с КС показало, что у 91,60% образование было высшее; среднее – у 7,56% ($p < 0,001$).

Профессиональный состав женщин, обратившихся для лечения КС, был следующим: менеджеры – 45,38%; педагоги – 42,02%; медработники (фармацевты) – 12,61% ($p < 0,001$).

У пациенток с КС сложилось определенное отношение к приему препаратов МГТ; так, 22,69% пациенток изначально испытывали страх перед приемом гормональных препаратов; 16,81% – перешли на прием препаратов МГТ после отсутствия эффекта от приема негормональной терапии КС; и только у 16,81% были противопоказания к приему МГТ.

Использование МГТ (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) оказывает высокий лечебный эффект у лиц с КС ($p < 0,001$) в течение первых (1–2 дня) суток. МГТ не вызывает повышения параметров массы тела, ухудшения биохимических показателей крови, показателей системы гемостаза.

К важному положительному влиянию МГТ (комбинация E_2 1 мг/ДРСП 2 мг) относится поддержание параметров АД в пределах градации оптимального и нормального ($p < 0,001$).

Литература/References

1. De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. On behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
2. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17: 1–17.
3. Preston RA, Norris PM, Alonso AB et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 408–14.
4. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17-beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979–84.
5. Heinemann K, Assmann A, Dinger J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. *Pharmacoeconomics & Drug Safety* 2012; 21 (Suppl. 3): 36.
6. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17β-estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Internal Med* 2005; 258: 544–55.
7. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age* 2014; 36 (1): 265–74.
8. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 255–61.

Сведения об авторах

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ

Ячинская Татьяна Витальевна – аспирант ГБОУ ВПО ДВГМУ

Ковалева Тамара Даниловна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ