

**Превентивная фитотерапия психоэмоциональных и вегетативных нарушений  
у женщин на фоне фармакологической гипоэстрогении**

Новикова В. А.

*Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС КГМУ*

*(зав. кафедрой – д.м.н., профессор О. К. Федорович), г. Краснодар*

*Россия, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

Актуальной проблемой современной гинекологии является неуклонный рост эстрогензависимых заболеваний: миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, эндометриоза, фиброзно-кистозной мастопатии [2,4,15]. Являясь морфологической манифестацией патологических пролиферативных процессов на фоне дисгормональных нарушений регуляции репродуктивной функции женщины, они вызывают онкологическую настороженность и требуют своевременной диагностики и полноценного лечения. Увеличение продолжительности жизни, удлинение репродуктивного периода (раннее менархе и поздняя менопауза), хроническая гиперэстрогения на фоне относительной или абсолютной прогестероновой недостаточности, бесконтрольное применение комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормонотерапии, формирование метаболического синдрома считаются факторами высокого риска по возникновению и прогрессированию данной патологии. Патогенетический подход к лечению пролиферативных процессов в женской половой сфере основывается на либо на обеспечении циклической функции яичников (полноценную овуляцию с формированием желтого тела), устранение метаболических расстройств, либо временное «выключение» половых желез, обеспечение гипогонадотропного гипогонадизма. С этой целью широко применяются такие препараты: комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, гестринон, агонисты и антагонисты Гн-РГ, антиэстрогены [11,13, 14,15,16,17, 21].

Комбинированные оральные контрацептивы подавляют выработку Гн-РГ, блокируют циклический выброс гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), подавляют овуляцию. Длительное применение КОК обеспечивает подавление эстрогензависимых пролиферативных процессов вплоть до полной регрессии. Лечение проводится 6-12 месяцев, предпочтение отдается низко- и микродозированным препаратам (профилактика тромбофилических осложнений).

Прогестагены вызывают подавление овуляции, децидуальную трансформацию эндометрия, очагов эндометриоза, регресс вплоть до инволюции пролиферативных процессов в матке, молочных железах. Терапевтическая эффективность высокая (82%), что так же обусловлено значительно большей дозировкой препарата, чем в КОК. Длительность приема зависит от выраженности процесса: стартовое лечение может быть в непрерывном режиме в течение 3 месяцев, с последующим переходом на контрацептивный режим в течение 3 месяцев, затем рекомендовать во вторую фазу менструального цикла от 3 до 6 месяцев. Возможными побочными эффектами приема прогестагенов являются диспепсические расстройства, мастодиния, «кровотечения прорыва», формирование инсулинорезистентности, влияние на атерогенный спектр крови, свертывающую систему.

Даназол является антагонистом гонадотропных гормонов, приводящим к блокированию овуляторного пика ЛГ и ФСГ, подавлению овуляции. Механизм воздействия даназола на репродуктивную регуляцию разнороден: 1) наличие андрогенных и прогестагенных свойств; 2) способность взаимодействовать с рецепторами половых гормонов; 3) нарушение гипоталамо-гипофизарно-яичниковых связей; 4) приводит к атрофии пролифератов и т.д. Считается, что прием даназола уже в первые 8 часов приема приводят к подавлению синтеза гонадотропных гормонов, выключению функции яичников, а значительная клиническая эффективность определяется уже через 2 недели. Рекомендуемый прием препарата : по 100 или 200 мг 2–3 раза в день от 3 до 6 месяцев, иногда до 12 мес.

Гестринон применяется в качестве эндокринотерапии пролиферативных процессов в женской репродуктивной системе благодаря своим андрогенным, прогестагенным, антипрогестагенным и антиэстрогенным свойствам. Считается, что он приводит не только к блокаде овуляторного выброса ЛГ, но и снижению базального уровня, следовательно – к снижению уровня эстрогенов, увеличению концентрации тестостерона в крови, аменорее в 50–100% случаев. Прием препарата осуществляется по 1,25 - 5 мг 2 раза в неделю от 6 до 9 месяцев.

Агонисты Гн-РГ являются синтетическими аналогами гонадотропин-рилизинг-гормонов (Гн-РГ), вырабатываемого в области переднего медиобазального гипоталамуса, секретлируемого в импульсном режиме каждые 90 мин. Механизм действия агонистов ГнРГ основан на обратимом длительном взаимодействии с рецепторами гипофиза, преходящим увеличением уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола в крови с максимумом через 4 ч после введения аналогов и постепенным снижением к 7—17 дням после введения. В

дальнейшем происходит полное исчезновение рецепторов с поверхности гипофиза (down-регуляция), полная блокада секреции гонадотропинов, торможение секреции половых гормонов яичниками, обратимой аменорее («медикаментозной псевдоменопаузе»). Препараты: золадекс (гозерелина ацетат), декапептил (трипторелин), нафарелин, бусерелин. Способ введения: подкожный (ежедневно. Депо-формы – 1 раз в 1 или 3 месяца), эндоназальные инсуффляции. Варианты применения: Золадекс, депо-форма, 3,6 мг, подкожное введение 1 раз в 28 дней; Нафарелин, эндоназальный спрей, 400-800 мг/сут, 200 мг в каждой инсуффляции. Введение препарата следует начинать на 2–4-й дни менструального цикла, повторяя каждые 4 недели в течение 6 -12 месяцев. На 4-й неделе лечения у 60% женщин наступает аменорея, на 8-й неделе - у 100%.

На фоне «медикаментозной менопаузы» возникает состояние гипергонадотропного гипогонадизма с соответствующим снижением уровня женских половых гормонов, изменение функции гипоталамической и лимбической систем, секреции нейрогормонов. Эстрогендефицитное состояние характеризуется появлением эмоционально-вегетативных симптомов: приливов жара, раздражительности, ознобов, повышенной потливости, головных болей, гипертензии, утомляемости и проч. Необходимость проведения эндокринотерапии эстрогензависимой патологии приводит к снижению качества жизни женщин. Появление психоэмоциональных нарушений отражается на всех сферах деятельности: социальной (снижение социальной активности); физической (необходимость лимитирования вида и объема физической нагрузки); профессиональной (снижение работоспособности, быстрая утомляемость, раздражительность, конфликтность); сексуальной (угнетение либидо); психологической (навязчивые идеи, изменение аппетита. Нарушение сна, депрессия, апатия, ожидание «приливов», стыд при чрезмерной потливости). Остро возникающее эстрогендефицитное состояние клинически протекает по типу климактерического синдрома [1,5,9,24,25].

Целью настоящего исследования явилась оценка психоэмоциональных нарушений у женщин с гипоестрогенией медикаментозного генеза, возможность их коррекции фитоэстрогенами (Климадинон®).

Материалы и методы исследования: обследовано 100 женщины в возрасте от 35 до 40 лет, которым проводилось гормональное лечение эстрогензависимой патологии (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия). Используемые препараты: золадекс (3,6 мг/ 4 нед), даназол (400-600 мг/сут в непрерывном режиме), гозерелин 2,5 мг 2 раза в неделю; терапия проводилась в течение 6 месяцев.

Оценка степени тяжести климактерического синдрома проводилась на основании модифицированного менопаузального индекса (ММИ), предложенного в 1959 г. Kupperman и соавт. в модификации Е. В. Уваровой (табл. 1, 2). ММИ позволил проанализировать степень выраженности различных групп симптомов КС — нейро-вегетативных, психоневрологических и соматических. Каждый из отдельных симптомов оценивается в зависимости от степени выраженности баллами от 0 до 3. Выделенные симптомокомплексы анализируются по отдельности. Значение нейро-вегетативного симптомокомплекса, оцененное до 10 баллов, рассматривается как отсутствие клинических проявлений; 10—20 баллов — как слабая степень; 21—30 баллов — средняя; свыше 30 баллов — тяжелая форма синдрома. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения в приделах 1—7 баллов — слабая степень; 8—14 баллов — средняя; свыше 14 баллов — тяжелая форма заболевания. Сумма всех полученных данных формирует значение ММИ: 12-34 – соответствует слабой степени выраженности климактерического синдрома; 35-58 – средней степени выраженности; от 58 и более – тяжелое течение климактерического синдрома.

Таблица 1. Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ)

Симптомы	Баллы		
	1	2	3
<b>Нейро-вегетативные</b>			
Повышенное АД, мм.рт.ст	150/90	160/90	Более 160/90
Понижение АД, мм.рт.ст	100/70	100/70	90/60
Головные боли	Редко	Часто	Постоянно
Вестибулопатии	+	++	+++
Сердцебиение в покое	1-2	1-2	1-2
Непереносимость высокой температуры	+	++	+++
Судороги/онемение	+	++	+++
Гусиная кожа	Изредка	Ночью	Всегда
Дермографизм	Белый	Красный	Красный
Сухость кожи	Умеренный	Кератоз	Короста
Потливость	+	++	+++
Отечность	Лица, слабая	Век	Постоянно
Аллергические реакции	Ринит	Крапивница	Отек Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	Утром	Вечером	Постоянно

Нарушение сна	При засыпании	Прерывисто	Бессонница
Приливы жара/ день	Менее 10	10-20	Более 20
Приступы удушья/ нед	1-2	1-2	1-2
Симптоадреналовые кризы	1-2	1-2	1-2
<b>Метаболические/эндокринные</b>			
Ожирение/степень	1	2	3
Тиреоидная дисфункция	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Гиперплазия молочных желез	Диффузная	Узловая	Фиброаденома
Мышечно-суставные боли	Редко	Периодически	Постоянно
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
<b>Психо-эмоциональные</b>			
Утомляемость	+	++	+++
Снижение памяти	+	++	+++
Слезливость	+	++	+++
Изменение аппетита	Повышение	Понижение	Потеря
Навязчивые идеи	Подозрительность	Страхи	Суицид
Настроение	Лабильное	Депрессия	Меланхолия
Либи́до	Угнетение	Отсутствие	Повышено

Таблица 2. Шкала оценки ММИ.

Симптомы	Степень выраженности (баллы)		
	Слабая	Умеренная	Тяжелая
Нейро-вегетативные	> 10-20	21-30	>30
Метаболические	1-7	8-14	>14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	>14
<b>ММИ</b>	<b>12-34</b>	<b>35-58</b>	<b>≥58</b>

**Результаты полученных исследований.**

Клиническая картина климактерического синдрома (КС) у обследованных женщин носила волнообразный характер, проявляя сезонную зависимость, — появление приливов жара женщины чаще отмечали в весеннее (февраль—март) или осеннее (сентябрь—октябрь) время.

У всех женщин (100%) симптомы климактерического синдрома возникали непосредственно после начала терапии (рисунок 1).

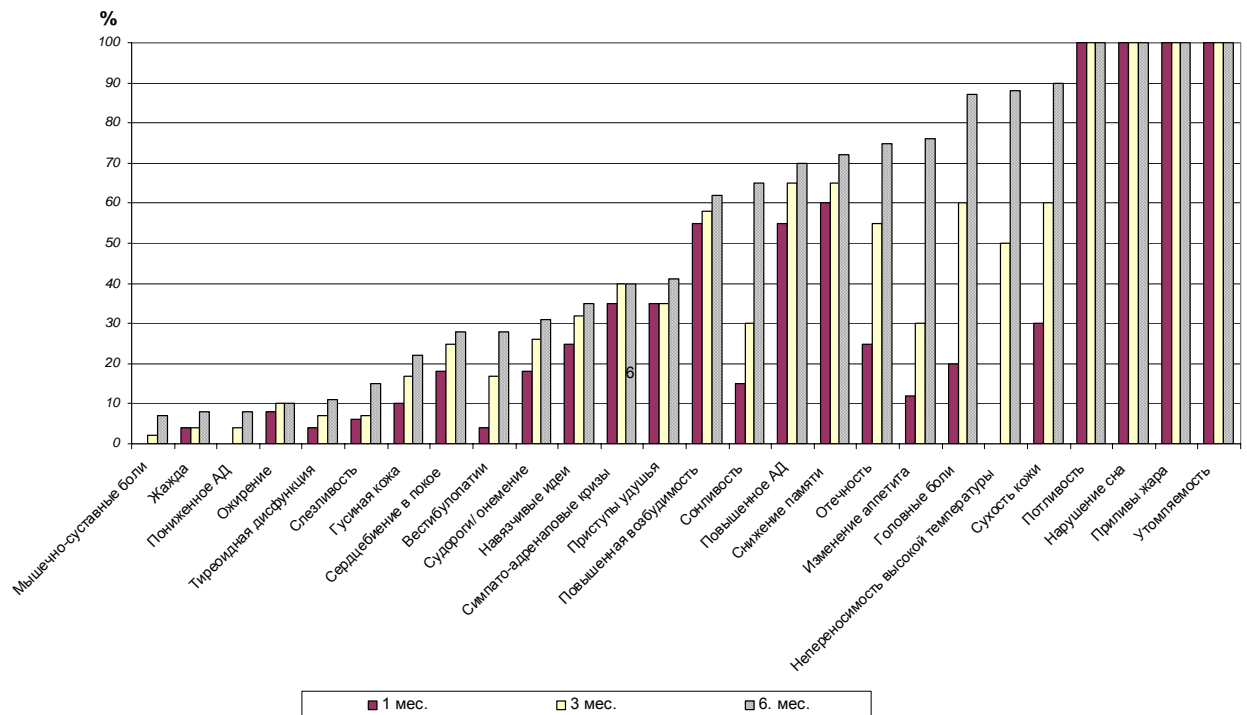


Рисунок 1. Частота встречаемости КС

на фоне медикаментозного эстрогенодефицита

Клинико-статистические данные относительно частоты различных симптомов климактерического синдрома у обследованных женщин представляются следующим образом. *В первый месяц:* ни у одной женщины не выявлены мышечно-суставные боли, пониженное артериальное давление; только у 4% - вестибулопатии, жажда; слезливость – 6%; навязчивые идеи – 25%. В 55% определялась повышенная возбудимость, повышенное АД; снижение памяти – 60%. У всех пациенток выявлены сухость кожи, потливость, нарушение сна, приливы жара, утомляемость.

*Через 3 месяца* гормонотерапии симптомы КС значительно нарастали, становились более интенсивными, продолжительными. Навязчивые идеи - в 32%, симпатико-адреналовые кризы – 40%; приступы удушья – 35%; повышенная возбудимость – 58%; сонливость- 30%; повышенное АД – 65%; снижение памяти – 65%; отечность – 55%; головные боли – 60%; непереносимость высокой температуры – 50%; сухость кожи – 60%; потливость, нарушение сна, приливы жара, утомляемость - в 100%.

*Через 6 месяцев* определялись: сердцебиение в покое и вестибулопатии - 28%; судороги/ онемение - 31%; Навязчивые идеи- 35%; симпато-адреналовые кризы - 40%; приступы удушья - 41%; повышенная возбудимость – 62%; сонливость - 65%; повышенное АД – 70%; снижение памяти – 72%; отечность – 75%; изменение аппетита – 76%; головные боли – 87%; непереносимость высокой температуры - 88%; сухость кожи –

90%. У всех пациенток выявлены сухость кожи, потливость, нарушение сна, приливы жара, утомляемость.

Тяжесть течения климактерического синдрома, установленная по ММИ, нарастала в зависимости от продолжительности терапии. Так, в первый месяц терапии у 88 женщин (88%) ММИ варьировал от 20 до 34 баллов и соответствовал легкому течению климактерического синдрома, 12 женщин (12%) – от 35 до 48, то есть средней степени тяжести, ни у одной не выявлено тяжелого течения КС.

На шестом месяце гормонотерапии - у 15% женщин выявлено легкое течение КС (ММИ 28-34 баллов), у 60% женщин - средней степени тяжести (45-58 баллов), у 25% женщин – тяжелому (более 58 баллов).

Необходимо подчеркнуть, психоэмоциональная реакция женщин на данное обследование в абсолютном большинстве случаев была положительной: женщины с энтузиазмом, желанием, добросовестно отвечали на все вопросы. Ни у одной женщины подобная умственная нагрузка не спровоцировала приливов, изменения настроения и отрицательных эмоций.

В качестве адъювантной терапии климактерического синдрома, возникшего при гипозэстрогении медикаментозного генеза, в ходе проводимого исследования применялся препарат Климадинон®.

Климадинон®- фитоэстроген (содержит экстракт корневища *Cimicifuga racemosa*), относящийся к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов, «Фито-СЭРМ». Климадинон взаимодействует с мишенями женских половых гормонов (головной мозг, органы женской репродуктивной системы, костная ткань, печень, сосуды), так же влияет на допаминэргическую активность (регуляцию двигательной активности, секрецию тропных гормонов, сегментарные вегетативные симпатические реакции, сенсорные процессы: восприятие света, запахов, боли, терморегуляцию). Механизм действия Климадинон а объясняется снижением повышенного уровня ЛГ, при неизменной концентрации ФСГ. преимуществом Климадинон а является возможность его применения женщинам с абсолютными и относительными противопоказаниями к ЗГТ, отсутствие пролиферативных изменений эндометрия, железистой ткани молочных желез.

Климадинон назначался обследуемым женщинам по 30 капель 2 раза в день (утром и вечером) или по 1 таблетке 2 раза в день, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Эффективность от лечения оценивалась через 1, 3 и 6 месяцев приема на фоне гормонотерапии основного заболевания (рисунок 2).

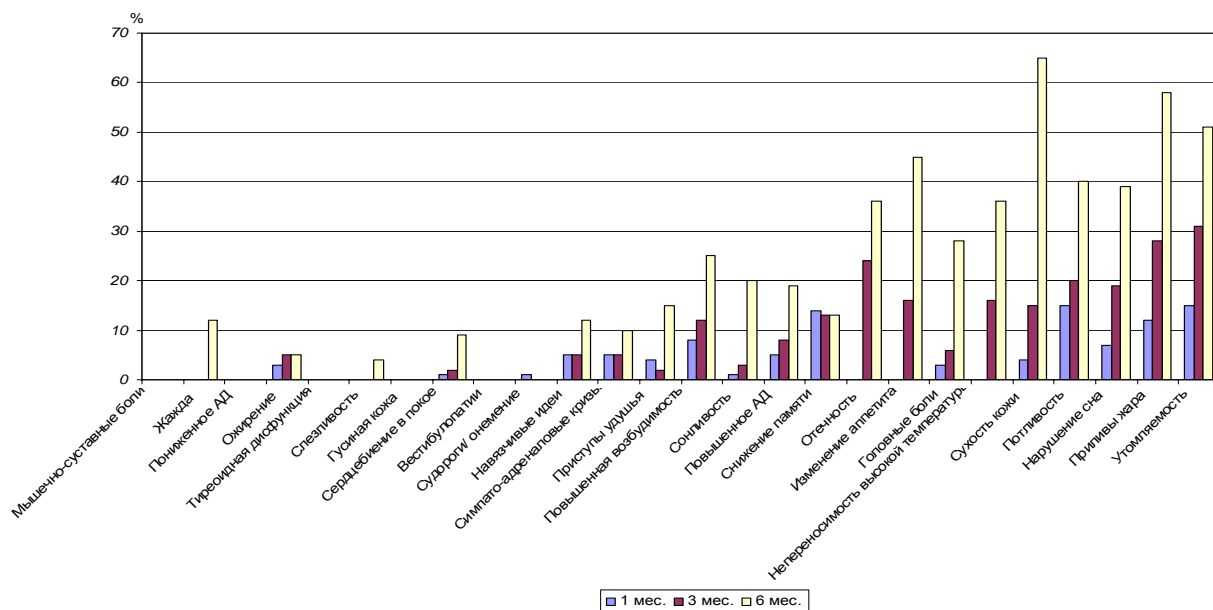


Рисунок 1. Частота встречаемости КС на фоне адъювантной фитотерапии

Отмечен значительный положительный эффект на снижение симптомокомплекса, обусловленного спровоцированным дефицитом эстрогенов.

Тяжесть течения климактерического синдрома в первый месяц терапии у 100% женщин расценена как легкая (ММИ от 15 до 30 баллов), и ни у одной пациентки не отмечено средней степени тяжести или тяжелое течение климактерического синдрома.

На шестом месяце гормонотерапии - у 90% женщин ММИ соответствовал легкому течению (14-30 баллов), у 10% женщин - средней степени тяжести (36-46 баллов), ни у одной женщины проявление КС не расценено как тяжелое.

В течение 6 месяцев лечения такие жалобы, как мышечно-суставные боли, жажда, пониженное АД, ожирение, слезливость, гусиная кожа, сердцебиение в покое выявлялись менее чем у 10% женщин.

На фоне приема Климадинона® появляющиеся симптомы КС были непродолжительными и невыраженными, не приводили к значительному снижению качества жизни женщин. Навязчивые идеи выявлены после первого месяца гормонотерапии у 5% женщин, после 3 месяцев у 5%, 6 месяцев – 12%; симпто-адреналовые кризы у 5%, 5% и 10% соответственно. Отечность в первый месяц не выявлена ни у одной пациентки, через 6 месяцев отмечено у 24%, а через 6 месяцев – уже у 36%. Нарастали проявления измененного аппетита только с третьего месяца (16%), максимально проявляясь на 6 месяце лечения: у основной массы женщин аппетит повышался. Головные боли после первого месяца гормонотерапии не отмечены ни у



одной пациентки, через три – у 6%, а через 6 месяцев только у 28%. Такие симптомы, как потливость, нарушение сна, приливы жара, утомляемость отмечались у женщин уже на первом месяце гормонотерапии в 100% случаев, с значительным нарастанием интенсивности и продолжительности. У пациенток, принимавших в качестве адъювантной терапии Климадинона®<sup>®</sup>, на первом месяце гормонотерапии потливость и утомляемость отмечались в 15%, нарушение сна только в 7%, приливы жара в 12%. На третьем месяце происходило нарастание симптомов КС, однако выявлялись они менее чем у трети обследуемых: потливость – у 20%, нарушение сна – у 19%, приливы жара – у 28%, утомляемость – у 31%. На 6 месяце гормонотерапии потливость отмечалась уже у 40%, нарушение сна – у 39%, приливы жара – у 58%, утомляемость – у 51%, однако выраженность, интенсивность, продолжительность этих симптомов значительно уступала аналогичным проявлениям КС без применения фитотерапии.

Итогом исследования явились следующие выводы: у женщин с медикаментозно обусловленным эстрогенодефицитом уже на первом месяце гормонотерапии возникают признаки климактерического синдрома; интенсивность и продолжительность симптомов климактерического синдрома нарастают при увеличении времени гормонотерапии; гормонотерапия, направленная на преходящий эстрогенодефицит, временно ухудшает качество жизни женщины; проведение адъювантной терапии климактерического синдрома у женщин с медикаментозно обусловленным эстрогенодефицитом обеспечивает эстрогеноподобное воздействие, эффект снижающий возникновение и проявление КС, в отличие от заместительной гормонотерапии, не обладает побочными эффектами, значительно улучшает качество жизни.

#### ***Литература.***

1. *Балан В.Е., Зайдиева Я.З. Применение фитоэстрогенов для лечения гипоэстрогенных состояний // Русский Медицинский Журнал, Том 8 № 3, 2000*
2. *Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. - С.-П.: ООО «Издательство Фолиант», 2002. – С. 476 – 489.*
3. *Василевская Л.Н., Грищенко В.И., Щербина Н.А., Юровская В.П. Гинекология. Ростов –на-Дону, «Феникс», 2003; С164-188; 189-297.*
4. *Вихляева Е.М. Руководство по гинекологической эндокринологии. М., Мединформгентство 1997; С. - 227, 241, 360*
5. *Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р.. Фитопрепараты в лечении заболеваний репродуктивной системы у женщин// Журнал «Лечащий врач», февраль № 2, 2001*

6. Ганина К.П., Плищук Л.М., Бучинская Л.Г. Цитоморфология и цитогенетика железистой гиперплазии и рака эндометрия. Киев, Наукова думка, 1990, с. 6-30, с. 122-130
7. Дедов И.И., Андреева Е.Н. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение. - Методическое пособие для врачей. - М., 2001
8. Дедов И.И., Андреева Е.Н., А.А. Пищулин, Е.А. Карпова. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. - Методическое пособие для врачей. - М., 2003
9. Сметник В. П. Заместительная гормональная терапия: уроки последних лет.. // Практическая гинекология, № 4 – ноябрь-декабрь – 2005
10. Трапезников Н.Н., Поддубная И. В.. Справочник по онкологии. - М.: КАППА, 1996. – С. 195 – 206.
11. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Том IX. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н. Серова.- М.: Литтерра, 2005.- С. 581-586; 609-614
12. Репина М. А. – Заместительная гормональная терапия в вопросах и ответах. - М.: МЕДпресс-информ, 2005.
13. Роузвиз Сильвия К. Гинекология (под ред Э.К. Айламазяна). М.: МЕДпресс-информ, 2004
14. Руководство по эндокринной гинекологии (под ред. Е. М. Вихляевой). – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – С. 274 – 292; 343 – 650; 684 – 710.
15. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. -Гинекологическая эндокринология. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 7—96; 182-207; 321-334; 381-508.
16. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. Книга 1. - С.-П.: Сотис, 1995. – С. 20 – 38; 43 - 46; 121 - 127; 192 - 210.
17. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. Книга 2. - С.-П.: Сотис, 1995. – С. 141 – 155.
18. Сметник В.П., Шестакова И. Г.Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. // Consilium-Medicum - 2003.- Т. 5. - № 9. – С. 543 – 546/
19. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. новый принцип лечения миомы матки. - Методическое руководство для врачей акушеров-гинекологов. – М., 2006
20. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Основы репродуктивной гинекологии. – М.: Медпрактика-М, 2003. – С. 6 - 86; 122 – 142

21. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Сальникова И.А. результаты применения микронизированного прогестерона у девочек подростков с маточными кровотечениями. // репродуктивное здоровье детей и подростков - 2005.- № 1. – С. 28 – 33
22. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. С.- П., СОТИС, 1994. С. 115-201
23. Chmouliovsky L, Habicht F, James RW, et al. Beneficial effect of hormone replacement therapy on weight loss in obese menopausal women. *Maturitas*.1999; 32: 147-153.
24. Gökmen O, Yapar Eyi EG. Hormone replacement therapy and lipid–lipoprotein concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 85: 31-41.
25. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, et al. Climacteric symptoms and sleep quality. *Obstetr Gynecol*. 1999; 94: 219-224.