

А. В. Древаль, Л. А. Марченкова, Р. С. Тишенина, Б. И. Минченко, Г. А. Оноприенко, В. И. Шумский, И. А. Комиссарова, Я. Р. Нарциссов

## КОМБИНАЦИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ПРЕПАРАТАМИ ЕСТЕСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИТОВ (ГЛИЦИНОМ И ЛИМОНТАРОМ) В ЛЕЧЕНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского. Медицинский научно-производственный комплекс БИОТИКИ

*Изучался клинический эффект препаратов естественных метаболитов глицина и лимонтара, самостоятельный и в комбинации с ЗГТ, при различных менопаузальных нарушениях. Клиническую эффективность терапии оценивали по динамике невроvegetативных, психоэмоциональных и урогенитальных менопаузальных симптомов, а также по динамике минеральной плотности костной ткани и биохимических параметров кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма.*

*Результаты исследования подтвердили эффективность ЗГТ при всех типах климактерических расстройств — невроvegetативных, психоэмоциональных, урогенитальных, а также при постменопаузальной остеопении.*

*Сочетание ЗГТ с глицином и лимонтаром не оказывает влияния на динамику невроvegetативного синдрома в целом, однако облегчает купирование эстрогенными препаратами перепадов АД и головокружений. Кроме того, глицин и лимонтар обладают самостоятельным терапевтическим эффектом при головных болях.*

*Комбинация глицина с лимонтаром эффективна при астено-невротическом синдроме в целом и при отдельных психоэмоциональных симптомах — раздражительность, лабильности настроения, нарушении сна. Кроме того, при наличии у больных общей слабости и урогенитальных нарушений, глицин и лимонтар ускоряют наступление клинического эффекта ЗГТ, а при снижении настроения и либидо — расширяют спектр положительного влияния ЗГТ.*

*Отсутствовал положительный эффект комбинации глицина с лимонтаром на уровень минеральной плотности кости. Кроме того, присоединение этих препаратов к ЗГТ вызвало ослабление процесса костной формации, увеличение экскреции кальция с мочой и гипокальциемический эффект, что указывает на нецелесообразность назначения глицина и лимонтара при постменопаузальной остеопении или остеопорозе.*

*Clinical efficacy of two drugs, natural metabolites glycine and limontar, alone and in combination with substitute hormone therapy (SHT), is studied in patients with menopausal disorders. The clinical efficacy was assessed from the time course of neurovegetative, psychoemotional, and urogenital menopausal symptoms and from changes in mineral compactness of bone tissue and biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism and osseous metabolism.*

*The results confirmed the efficacy of SHT in all types of climacteric disorders (neurovegetative, psychoemotional, urogenital, and in postmenopausal osteopenia).*

*Combination of SHT with glycine and limontar did not affect the time course of the neurovegetative syndrome in general, but facilitated the arrest of arterial pressure differences and giddiness by estrogens. Moreover, glycine and limontar effectively relieve headaches.*

*Combination of glycine with limontar is effective in asthenoneurotic syndrome in general and in individual psychoemotional symptoms: irritability, labile spirits, sleep disorders. In general asthenia and urogenital disorders glycine and limontar accelerated the clinical effect of SHT and in case of low spirits and decreased libido extend the spectrum of positive effects of SHT.*

*The combination of glycine with limontar had no positive effect on the mineral compactness of bones. Combination of both drugs with SHT attenuated the process of bone formation, increased calcium excretion with the urine, and increased the hypocalcemic effect, and hence, they should not be prescribed in postmenopausal osteopenia or osteoporosis.*

Эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при различных климактерических расстройствах хорошо известна. Однако даже современная ЗГТ далека от совершенства из-за пролиферативного действия, оказываемого эстрогенами на эстроген-зависимые органы. Сочетание эстрогенов с прогестагенами не нивелирует в полной мере риск онкологических осложнений ЗГТ [7, 9]; этим и обусловлен повышенный интерес к симптоматической терапии менопаузальных нарушений [2, 6].

С нашей точки зрения, в этом аспекте заслуживают внимания препараты естественных метаболитов (ПЕМ) глицин и лимонтар, которые дают многосторонние эффекты.

Глицин, являясь  $\alpha_1$ -адреноблокатором, способствует ослаблению избыточного влияния адреналина на сосудистый тонус [4], повышение продукции которого играет значительную роль в патогенезе невроvegetативных климактерических нарушений. Кроме того, глицин за счет взаимодействия с глицинергическими рецепторами головного мозга активизирует процессы торможения и дает седативный

эффект [4], что в сочетании с антистрессовым действием лимонной кислоты, входящей в состав лимонтара, может быть использовано при психоэмоциональных климактерических нарушениях.

ПЕМ также способствуют улучшению трофики тканей организма, которая значительно страдает в нижних отделах урогенитального тракта вследствие эстрогенного дефицита в постменопаузе. В частности, лимонная кислота участвует в регуляции обмена высших жирных кислот и углеводов как аллостерический эффектор соответствующих ферментов и посредством этого способствует нормализации обменных процессов в тканях. Янтарная кислота, также входящая в состав лимонтара, стимулирует биохимические и физиологические восстановительные процессы в тканях в условиях патологии и устраняет метаболический ацидоз. Глицин за счет свойств антиоксиданта способствует устранению тканевой гипоксии [5].

Развитие постменопаузального остеопороза, по данным последних исследований, сопровождается нарушением энергетического баланса клеток орга-

низма [1, 3, 11]. Поскольку ПЕМ являются важнейшими компонентами цикла трикарбоновых кислот и играют роль энергетического субстрата для многих биосинтетических реакций, кажется целесообразным использовать глицин и лимонтар для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза и с этой точки зрения.

Благодаря специфике фармакологического действия ПЕМ (глицин и лимонтар) могли бы стать альтернативой ЗГТ при лечении некоторых климактерических нарушений либо в комбинации с ЗГТ за счет дополнительного клинического эффекта позволили бы снизить терапевтическую дозу эстрогенов. Исследованию этой проблемы и посвящена наша работа.

## Материалы и методы

ЗГТ на 6 мес была назначена 22 женщинам 45—60 лет с клинической картиной климактерического синдрома, первичной остеопенией и отсутствием противопоказаний к назначению эстрогенов. 12 женщин в перименопаузе получали пероральную циклическую терапию: по 2 мг эстрадиола валерата в течение 11 дней, 2 мг эстрадиола валерата + ципротерона ацетат в течение 10 дней, затем перерыв 7 дней. 10 больных с длительностью постменопаузы 1—8 лет получали ЗГТ парентерально (4 мг эстрадиола валерата + 200 мг дегидроэпиандростерона энантата внутримышечно 1 раз в 40 дней).

У 11 из 22 больных (циклическую ЗГТ проводили у 6, парентеральную — у 5 больных) эстрогены комбинировали с ПЕМ: глицином (аминокислота гликокол, 400 мг/сут) и лимонтаром (лимонная кислота 400 мг/сут и янтарная кислота 100 мг/сут). Вначале на 2 нед назначали только глицин с лимонтаром (с целью оценки их самостоятельного эффекта при менопаузальных нарушениях), далее в течение 6 мес глицин и лимонтар сочетали с ЗГТ (для оценки эффективности комбинированной терапии метаболитов и эстрогенов).

Группы больных, получавших только ЗГТ и комбинацию ЗГТ и ПЕМ, были сопоставимы по численности (11 человек в каждой группе), статистически не различались по возрасту ( $55,5 \pm 1,93$  и  $50,8 \pm 1,63$  года соответственно;  $p > 0,05$ ) и длительности постменопаузы ( $4,01 \pm 1,98$  и  $2,81 \pm 1,95$  года соответственно;  $p > 0,05$ ). В каждой группе соотношение больных, получавших циклическую и парентеральную ЗГТ, совпадало, следовательно, характер заместительной терапии в этих группах также не различался.

Клиническую эффективность терапии оценивали по динамике нейровегетативных, психоэмоциональных и урогенитальных менопаузальных симптомов, а также по динамике минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и биохимических параметров кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма.

Выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных и урогенитальных нарушений исследовали до лечения и в динамике: через 2 нед после начала приема глицина и лимонтара и через 1, 3 и 6 мес после назначения ЗГТ. Интенсивность приливов оценивали по их среднему количеству в сутки, остальные симптомы — в баллах (табл. 1).

МПКТ исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на денситометрах DPX "Lunar" и DTX-200 "Osteometer". На денситометре DPX измеряли плотность поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_4$ ), проксимального отдела бедра с избирательной оценкой костной плотности в отдельных зонах (шейка бедра, область Варда и большой вертел) и всего скелета с определением средней плотности его отдельных сегментов (рук, ног, туловища и таза). На денситометре DTX-200 исследовали плотность дистального отдела предплечья. Количественно МПКТ выражали в виде Т-критерия (отношение фактической костной плотности данной больной к пиковой костной плотности здоровых женщин в возрасте 25—30 лет), рассчитываемого в процентах и выражаемого в стан-

Таблица 1

### Критерии балльной оценки климактерических нарушений

Симптомы	Баллы		
	1	2	3
<b>Нейровегетативные симптомы</b>			
Высота артериальной гипертензии, мм рт. ст.	150/90	160/100	Выше 160/100
Частота перепадов АД	Редко	Часто	Ежедневно
Головные боли	Редко	Часто	Постоянно
Головокружения	Слабые	Умеренные	Сильные
<b>Нейровегетативный синдром</b> (сумма баллов нейровегетативных симптомов/число приливов в сутки)			
	1—4/до 10 приливов	5—8/11—20 приливов	9—12/более 20 приливов
<b>Психоэмоциональные симптомы</b>			
Общая слабость	Выражена слабо	Умеренная	Сильная
Раздражительность	Выражена слабо	Умеренная	Сильная
Лабильность настроения	Редко	Часто	Постоянно
Снижение настроения	Лабильное	Депрессия	Меланхолия
Нарушение сна	При засыпании	Прерывистый сон	Бессонница
Снижение памяти	Выражена слабо	Умеренное	Сильное
Либи́до	Угнетено	Отсутствует	Повышено
<b>Астенопсвротический синдром</b> (сумма баллов психоэмоциональных симптомов)			
	1—7	8—14	15—21
<b>Урогенитальные нарушения</b>			
	Атрофический вагинит, цисталгия, никтурия	Те же симптомы + недержание мочи	Императивные позывы, недержание мочи

Динамика нейровегетативных нарушений на фоне терапии

Симптомы	Этап исследования	ЗГТ	ЗГТ + ПЕМ
<b>Нейровегетативный синдром, баллы</b>	До лечения	1,3 ± 0,29	1,4 ± 0,4
	2 нед ПЕМ	—	1,2 ± 0,36
	1 мес ЗГТ	0,5 ± 0,22*	0,1 ± 0,1*
	3 мес ЗГТ	0,0 ± 0,00*	0,0 ± 0,00*
	6 мес ЗГТ	0,0 ± 0,00*	0,0 ± 0,00*
<b>Нейровегетативные симптомы</b>	До лечения	9,0 ± 2,42	10,9 ± 4,62
	2 нед ПЕМ	—	10,2 ± 4,26
	1 мес ЗГТ	2,1 ± 1,27*	1,4 ± 1,00*
	3 мес ЗГТ	0,0 ± 0,00*	0,0 ± 0,00*
	6 мес ЗГТ	0,0 ± 0,00*	0,0 ± 0,00*
Среднее количество приливов в сутки	До лечения	9,0 ± 2,42	10,9 ± 4,62
	2 нед ПЕМ	—	10,2 ± 4,26
	1 мес ЗГТ	2,1 ± 1,27*	1,4 ± 1,00*
	3 мес ЗГТ	0,0 ± 0,00*	0,0 ± 0,00*
	6 мес ЗГТ	0,0 ± 0,00*	0,0 ± 0,00*
Высота артериальной гипертензии, баллы	До лечения	0,9 ± 0,31	0,6 ± 0,26
	2 нед ПЕМ	—	0,6 ± 0,26
	1 мес ЗГТ	0,6 ± 0,27	0,6 ± 0,26
	3 мес ЗГТ	0,7 ± 0,26	0,4 ± 0,13
	6 мес ЗГТ	0,7 ± 0,27	0,4 ± 0,13
Частота перепадов АД, баллы	До лечения	1,4 ± 0,27	0,9 ± 0,31
	2 нед ПЕМ	—	0,9 ± 0,31
	1 мес ЗГТ	0,9 ± 0,29	0,8 ± 0,27
	3 мес ЗГТ	1,1 ± 0,27	0,7 ± 0,23
	6 мес ЗГТ	0,8 ± 0,23*	0,3 ± 0,13*
Головные боли, баллы	До лечения	1,7 ± 0,26	1,6 ± 0,31
	2 нед ПЕМ	—	1,2 ± 0,23*
	1 мес ЗГТ	1,4 ± 0,34	0,8 ± 0,25*
	3 мес ЗГТ	1,1 ± 0,28***	0,3 ± 0,15***
	6 мес ЗГТ	1,0 ± 0,26***	0,3 ± 0,15***
Головокружения, баллы	До лечения	1,2 ± 0,36	0,8 ± 0,31
	2 нед ПЕМ	—	0,8 ± 0,31
	1 мес ЗГТ	0,9 ± 0,38	0,5 ± 0,27
	3 мес ЗГТ	0,6 ± 0,34*	0,2 ± 0,20*
	6 мес ЗГТ	0,5 ± 0,27*	0,2 ± 0,20*

Примечание. Здесь и в табл. 3: звездочки — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий: одна — с выраженностью симптома до лечения; две — между выраженностью симптома в группах на соответствующем этапе исследования.

потенцируют действие эстрогенных препаратов относительно перепадов АД и головокружений, а также дают самостоятельный терапевтический эффект при головных болях.

Позитивное влияние ПЕМ на частоту колебаний АД, интенсивность головных болей и головокружений, очевидно, обусловлено  $\alpha_1$ -адренолитическими свойствами глицина [4]. Вероятно, определенную роль также играет улучшение микроциркуляции в сосудах головного мозга за счет антикоагуляционного действия лимонной кислоты. Отсутствие влияния глицина и лимонтара на частоту приливов можно объяснить тем, что они, вероятно, не воздействуют на тонус центральных норадренергических и допаминергических структур.

**Психоэмоциональные нарушения.** Выраженность астеноневротического синдрома и отдельных психоэмоциональных нарушений до начала терапии в обеих группах не различалась ( $p > 0,05$ ; табл. 3).

На фоне приема ЗГТ ослабление астеноневротического синдрома наблюдалось в среднем через 3 мес терапии (см. табл. 3). В первую очередь у больных уменьшалась раздражительность (в течение 1-го месяца лечения), далее (через 3 мес) — общая сла-

дартных отклонениях ( $SD$ ). Нормальными считали значения  $T$ -критерия от 1 до  $-1 SD$  включительно, остеопению диагностировали при значениях  $T$ -критерия от  $-1,1$  до  $-2,5 SD$  включительно, остеопороз — менее  $-2,5 SD$ .

Биохимические параметры исследовали на анализаторе "Hitachi" с помощью наборов фирмы "Boehringer Mannheim". В плазме крови натощак определяли уровни общего (норма 2,20—2,74 ммоль/л) и ионизированного (1,08—1,31 ммоль/л) кальция, неорганического фосфора (0,65—1,29 ммоль/л), общей щелочной фосфатазы (80—295 ммоль/л), а также в утренней порции мочи — экскрецию кальция по отношению к экскреции креатинина (0,2—0,8). Паратиреоидный гормон крови исследовали радиоиммунным методом наборами фирмы "Elisa" (норма 15—60 пмоль/л).

МПКТ и биохимические параметры определяли до лечения и через 6 мес терапии.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета Microsoft Statistica 5.0 с использованием методов вариационной статистики. Различия показателей считали статистически значимыми при критерии достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

**Нейровегетативные симптомы.** До начала лечения выраженность всех нейровегетативных симптомов в сравниваемых группах практически совпадала ( $p > 0,05$ ; табл. 2).

У больных, получавших только ЗГТ, проявления нейровегетативного синдрома достоверно уменьшились в течение 1-го месяца лечения и через 3 мес были полностью купированы (см. табл. 2). Наиболее выраженный эффект ЗГТ наблюдался относительно интенсивности приливов, число которых уменьшилось уже после 1-го месяца терапии, а через 3 мес приливов не было ни у одной больной. Интенсивность головных болей и головокружений в этой группе снизилась после 3 мес лечения. Высота артериальной гипертензии за время наблюдения достоверно не изменилась, однако через 6 мес уменьшилась частота перепадов артериального давления (АД).

ПЕМ не оказали какого-либо влияния на течение нейровегетативного синдрома ни в качестве монотерапии в первые 2 нед лечения, ни в сочетании с ЗГТ: устранение признаков нейровегетативного синдрома наступило в те же сроки, что и у больных, получавших только ЗГТ (см. табл. 2). Аналогично глицин и лимонтар не повлияли на скорость купирования эстрогенными препаратами приливов, перепадов АД и головокружений. Однако к концу наблюдения на фоне комбинированной терапии частота перепадов АД в среднем снизилась в 3 раза (на фоне ЗГТ — в 1,8 раза), а головокружений — в 4 раза (на фоне ЗГТ — в 1,4 раза). Кроме того, головные боли уменьшились уже через 2 нед приема глицина и лимонтара, а через 3 и 6 мес после назначения ЗГТ их интенсивность была достоверно ниже по сравнению с таковой у женщин, принимавших только ЗГТ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при нейровегетативных менопаузальных нарушениях ЗГТ дает отчетливый эффект, проявляющийся в течение 1-го месяца лечения. Глицин и лимонтар, не оказывая влияния на динамику нейровегетативного синдрома в целом,

Таблица 3

## Динамика психоэмоциональных нарушений на фоне терапии

Симптомы	Этап исследования	ЗГТ	ЗГТ + ПЕМ
Астеноневротический синдром, баллы	До лечения	1,1 ± 0,18	1,1 ± 0,10
	2 нед ПЕМ	—	0,7 ± 0,15*
	1 мес ЗГТ	0,7 ± 0,22	0,2 ± 0,13*
	3 мес ЗГТ	0,1 ± 0,10*	0,2 ± 0,13*
	6 мес ЗГТ	0,1 ± 0,10*	0,2 ± 0,13*
Психоэмоциональные симптомы, баллы	До лечения	1,2 ± 0,29	0,9 ± 0,28
	2 нед ПЕМ	—	0,5 ± 0,22
	1 мес ЗГТ	0,8 ± 0,33**	0,0 ± 0,00**
	3 мес ЗГТ	0,2 ± 0,20*	0,1 ± 0,10*
	6 мес ЗГТ	0,2 ± 0,20*	0,0 ± 0,00*
Раздражительность	До лечения	1,60 ± 0,34	1,50 ± 0,34
	2 нед ПЕМ	—	0,80 ± 0,29*
	1 мес ЗГТ	0,70 ± 0,26*	0,60 ± 0,27*
	3 мес ЗГТ	0,60 ± 0,22*	0,50 ± 0,27*
	6 мес ЗГТ	0,60 ± 0,22*	0,50 ± 0,27*
Лабильность настроения	До лечения	1,1 ± 0,38	1,3 ± 0,21
	2 нед ПЕМ	—	0,7 ± 0,21*
	1 мес ЗГТ	0,8 ± 0,36	0,1 ± 0,10*
	3 мес ЗГТ	0,3 ± 0,21*	0,1 ± 0,10*
	6 мес ЗГТ	0,2 ± 0,13*	0,0 ± 0,00*
Снижение настроения	До лечения	0,9 ± 0,34	1,2 ± 0,36
	2 нед ПЕМ	—	0,6 ± 0,31
	1 мес ЗГТ	0,7 ± 0,21	0,2 ± 0,20*
	3 мес ЗГТ	0,6 ± 0,18	0,1 ± 0,10*
	6 мес ЗГТ	0,6 ± 0,18	0,1 ± 0,10*
Нарушение сна	До лечения	1,2 ± 0,33	1,7 ± 0,37
	2 нед ПЕМ	—	0,9 ± 0,38*
	1 мес ЗГТ	0,6 ± 0,30	0,4 ± 0,22*
	3 мес ЗГТ	0,5 ± 0,31*	0,2 ± 0,13*
	6 мес ЗГТ	0,7 ± 0,34*	0,2 ± 0,13*
Снижение памяти	До лечения	1,3 ± 0,30	1,0 ± 0,26
	2 нед ПЕМ	—	1,0 ± 0,26
	1 мес ЗГТ	0,2 ± 0,29	1,0 ± 0,26
	3 мес ЗГТ	1,1 ± 0,28	0,8 ± 0,17
	6 мес ЗГТ	0,8 ± 0,23*	0,5 ± 0,17*
Нарушение либидо	До лечения	2,2 ± 0,39	2,5 ± 0,31
	2 нед ПЕМ	—	2,5 ± 0,31
	1 мес ЗГТ	2,2 ± 0,39	2,1 ± 0,41
	3 мес ЗГТ	2,2 ± 0,39	1,6 ± 0,40*
	6 мес ЗГТ	2,2 ± 0,39	1,6 ± 0,40*

бость, лабильность настроения и нарушение сна. К концу периода наблюдения отмечалось улучшение памяти.

При комбинированной терапии выраженность астеноневротического синдрома и, в частности, отдельных психоэмоциональных симптомов (раздражительность, перепады настроения, нарушение сна) снижалась уже через 2 нед приема ПЕМ (см. табл. 3). После присоединения к глицину и лимонтару ЗГТ уменьшение общей слабости наступило на 2 мес раньше, чем на фоне только ЗГТ, и в первом случае выраженность данного симптома была значительно ниже ( $p < 0,05$ ). Кроме того, через 1 мес после назначения эстрогенов у больных, получавших комбинированную терапию, наблюдалось улучшение настроения, а через 3 мес — повысилось либидо, в то время как на фоне только ЗГТ существенной динамики этих симптомов не отмечено.

Таким образом, выявлен самостоятельный эффект комбинации глицина и лимонтара при астеноневротическом синдроме в целом и при отдельных психоэмоциональных симптомах — раздражительности, лабильности настроения, нарушении сна. Кроме того, при наличии у больных общей слабости препараты метаболитов ускоряют наступление клинического эффекта, а при снижении настроения и либидо расширяют спектр положительного влияния ЗГТ. Следовательно, при выраженных психоэмоциональных нарушениях, сопровождающих климактерический синдром, целесообразно комбинировать ЗГТ с глицином и лимонтаром, а если климактерический синдром представлен преимущественно астеноневротическими симптомами, эффективно назначение только глицина и лимонтара без ЗГТ.

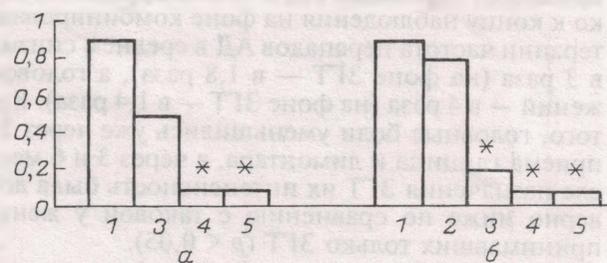
Эффективность ПЕМ при психоэмоциональных климактерических нарушениях обусловлена, очевидно, сочетанным действием янтарной кислоты и глицина, дающего седативный эффект [4].

**Урогенитальные нарушения.** Урогенитальные симптомы отмечались у 5 женщин в каждой группе (1—2 балла) и в среднем были выражены умеренно ( $0,9 \pm 0,28$  и  $0,9 \pm 0,31$  балла соответственно;  $p > 0,05$ ).

У больных, получавших ЗГТ, урогенитальные нарушения уменьшились в среднем после 3-го месяца лечения (см. рисунок). Заметной динамики урогенитальных симптомов на фоне 2-недельного приема глицина и лимонтара не наблюдалось, однако достоверный эффект комбинированной терапии отмечен на 2 мес раньше, чем у больных, получавших только ЗГТ. Через 3 мес лечения проявления урогенитального синдрома были практически купированы в обеих группах ( $0,10 \pm 0,10$  балла).

Таким образом, глицин и лимонтар ускоряют наступление клинического эффекта ЗГТ при атрофических изменениях мочеполовой системы, обусловленных эстрогенной недостаточностью. Комбинация глицина, лимонной и янтарной кислот, очевидно, улучшает трофику тканей нижних отделов урогенитального тракта, что в сочетании с патогенетической терапией эстрогенами способствует быстрому купированию урогенитальных симптомов.

**Остеопения.** До начала терапии средние значения МПКТ позвоночника, шейки бедра, области Варда и предплечья в обеих группах соответствовали остеопении, а большого вертела, конечностей и скелета в целом — норме. МПКТ всех этих отделов в исследуемых группах практически не различалась ( $p > 0,05$ ; табл. 4). У больных, принимавших только



Динамика урогенитальных нарушений на фоне терапии.

а — ЗГТ; б — ЗГТ + глицин и лимонтар. 1 — до лечения; 2 — через 2 нед терапии глицином и лимонтаром; 3 — через 1 мес ЗГТ; 4 — через 3 мес ЗГТ; 5 — через 6 мес ЗГТ. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с выраженностью симптомов до лечения. По оси ординат — выраженность урогенитальных нарушений (в баллах).

Таблица 4

Средние значения МПКТ и биохимических показателей до лечения и через 6 мес терапии

Показатель	ЗГТ	ЗГТ + ПЕМ
<b>МПКТ (Т-критерий, %)</b>		
Области скелета:		
позвоночник (L <sub>I</sub> —L <sub>IV</sub> )	85,00 ± 4,40	81,33 ± 5,61
	88,80 ± 6,09	83,00 ± 5,03
шейка бедра	84,60 ± 5,26	87,00 ± 9,07
	86,20 ± 5,31	89,67 ± 9,53
область Варда	78,60 ± 6,77	82,00 ± 11,36
	82,20 ± 5,22	86,66 ± 10,89
большой вертел	93,60 ± 8,95	89,66 ± 7,31
	94,20 ± 9,33	88,33 ± 3,51
предплечье	85,50 ± 1,41	79,15 ± 2,57
	93,14 ± 3,00*	77,88 ± 2,00
Сегменты скелета:		
руки	98,33 ± 7,05	106,5 ± 8,50
	101,00 ± 9,61	108,5 ± 8,50
ноги	99,66 ± 6,01	102,0 ± 6,00
	96,66 ± 6,01	103,0 ± 7,01
туловище	93,66 ± 2,93	90,00 ± 1,80
	106,00 ± 4,01*	96,60 ± 1,50*
тазовые кости	94,66 ± 7,24	75,50 ± 4,50
	119,33 ± 7,90*	96,50 ± 6,50*
Весь скелет	100,33 ± 5,78	99,00 ± 3,00
	100,00 ± 6,65	100,5 ± 3,50
<b>Биохимические показатели</b>		
Кальций общий, ммоль/л	2,56 ± 0,04	2,58 ± 0,03
	2,43 ± 0,08	2,41 ± 0,07*
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,29 ± 0,11	1,31 ± 0,09
	1,17 ± 0,02	1,14 ± 0,02
Фосфор неорганический, ммоль/л	0,94 ± 0,05	0,92 ± 0,05
	0,85 ± 0,03*	0,98 ± 0,16
Щелочная фосфатаза, ед/л	211,4 ± 12,5	183,5 ± 16,7
	185,6 ± 24,6	130,7 ± 12,8*
Паратиреоидный гормон, пмоль/л	34,26 ± 5,70	30,49 ± 4,14
	32,61 ± 4,12	33,10 ± 16,5
Кальций мочи/креатинин мочи	0,33 ± 0,17	0,30 ± 0,15
	0,44 ± 0,18	0,94 ± 0,22*

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

ЗГТ, МПКТ туловища и таза в среднем была нормальной, а у женщин, получавших комбинированную терапию, в костях туловища отмечена остеопения, а в костях таза — остеопороз. Средние значения биохимических показателей костного метаболизма в исследуемых группах до лечения статистически не различались ( $p > 0,05$ ) и были в пределах нормы (см. табл. 4).

Через 6 мес у женщин, получавших только ЗГТ, обнаружено достоверное повышение МПКТ предплечья, туловища и таза (см. табл. 4). В остальных отделах скелета плотность костной ткани статистически не изменилась ( $p > 0,05$ ). Одновременно в этой группе наблюдалось снижение уровня неорганического фосфора плазмы, косвенно свидетельствующее об ослаблении костной резорбции [13]. Таким образом, при постменопаузальной остеопении ЗГТ оказывает выраженное позитивное воздействие на уровень МПКТ и костный метаболизм. Эффективность ЗГТ при постменопаузальной остеопении обусловлена нормализацией баланса между костной формацией и резорбцией и возвращением его к пременопаузальному уровню [8]. Этот эффект реализуется прежде всего за счет антирезорбтивного действия эстрогенов (эстрадиола валерат), ингибирующих активность остеокластов [12]. Кроме то-

го, эффект ЗГТ отчасти связан с действием дегидроэпиандростерона энантата, уменьшающего, как все андрогены, потерю костной массы за счет снижения интенсивности костного ремоделирования [8].

Присоединение к ЗГТ глицина и лимонтара существенно отразилось лишь на состоянии МПКТ предплечья — препятствовало ее повышению, наблюдавшемуся на фоне ЗГТ (см. табл. 4). Кроме того, глицин и лимонтар в сочетании с ЗГТ оказали отрицательное влияние на динамику биохимических показателей: через 6 мес снизились уровни щелочной фосфатазы и общего кальция плазмы крови, а также увеличилась экскреция кальция с мочой (см. табл. 4).

Отсутствие положительного эффекта ПЕМ в отношении МПКТ связано скорее всего с действием лимонной кислоты, которая в костной ткани служит источником образования ацетил- и цитрилфосфатов [10]. По-видимому, повышение концентрации этих веществ в костном веществе приводит к ослаблению процесса костной формации, на что указывает снижение уровня щелочной фосфатазы в крови [14]. Гипокальциемический эффект комбинированной терапии обусловлен, вероятно, активным связыванием лимонной кислотой ионов кальция в плазме и выведением его через почки в виде цитрата, вследствие чего увеличивается экскреция кальция с мочой. Следовательно, если среди проявлений климактерического синдрома отмечаются остеопения или остеопороз, назначение в этом случае глицина и лимонтара нецелесообразно.

**Переносимость терапии.** Ни у одной женщины, получавшей циклическую ЗГТ, побочных реакций не отмечено. На фоне парентерального назначения эстрогенов в 5 (50%) случаях отмечалось чувство напряжения в молочных железах, в 1 (10%) — мажущие менструальноподобные выделения и в 1 (10%) — увеличение массы тела (на 3 кг в течение первых 2 мес терапии). У 3 (27%) больных, получавших ПЕМ, наблюдалась сонливость днем, которую можно объяснить гиперчувствительностью к седативному эффекту глицина; во всех случаях сонливость исчезала после снижения дозы препарата. В целом побочные реакции были выражены умеренно и не требовали прекращения терапии.

Таким образом, переносимость циклической ЗГТ и лимонтара можно считать хорошей, а парентеральной ЗГТ и глицина — удовлетворительной.

## Выводы

1. ЗГТ эффективна при всех типах климактерических расстройств — нейровегетативных, психоэмоциональных, урогенитальных, а также при постменопаузальной остеопении. Циклическую терапию пациентки переносили лучше парентеральной, поскольку последняя в 50% случаев сопровождалась побочными реакциями — чувством напряжения в молочных железах, мажущими менструальноподобными выделениями или увеличением массы тела.

2. Сочетание ЗГТ с глицином и лимонтаром не оказывает влияния на динамику нейровегетативного синдрома в целом, однако облегчает купирование эстрогенными препаратами перепадов АД и головокружений. Кроме того, глицин и лимонтар дают самостоятельный терапевтический эффект при головных болях.

3. Комбинация глицина с лимонтаром эффективна при астеноневротическом синдроме в целом и при отдельных психоэмоциональных симптомах — раздражительности, лабильности настроения, нарушении сна. Кроме того, при наличии у больных общих эстрогенной недостаточностью, глицин и лимонтар ускоряют наступление клинического эффекта ЗГТ, а при снижении настроения и либидо — расширяют спектр положительного влияния ЗГТ.

4. Отсутствовал положительный эффект комбинации глицина с лимонтаром в отношении МПКТ. Кроме того, присоединение этих препаратов к ЗГТ вызвало ослабление процесса костной формации, увеличение экскреции кальция с мочой и гипокальциемический эффект, что указывает на нецелесообразность назначения глицина и лимонтара при постменопаузальной остеопении или остеопорозе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В., Марченкова Л. А., Кузнецова О. П. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 2. — С. 31—35.

2. Древал А. В., Марченкова Л. А., Тишенина Р. С. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 3. — С. 39—41.
3. Древал А. В., Оноприенко Г. А., Шумский В. И. и др. // Альманах клинической медицины. — М., 1998. — Т. 1. — С. 145—153.
4. Комиссарова И. А. // Terra medica. — 1996. — № 2. — С. 34—36.
5. Корнеев А. А., Комиссарова И. А. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — № 1. — С. 45—47.
6. Рожинская Л. Я., Дзеранова Л. К., Марова Е. И. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 36—38.
7. Beresford S. A., Weiss N. S., Voigt L. F., McKnight B. // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9050. — P. 458—461.
8. Christiansen C. // Postmenopausal Osteoporosis State of the Art. — Copenhagen, 1993. — P. 32—40.
9. Colditz G. A. // J. nat. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90, N 11. — P. 814—823.
10. Hartley R. L. // Advanc. oral Biol. — 1964. — Vol. 1. — P. 225.
11. Kuznetsova O. P., Marchenkova L. A., Dreval A. V. et al. // Osteoporos. int. — 1998. — Vol. 8. — Suppl. 3. — P. 87.
12. Lindsay R. // Brit. J. Obstet. Gynaec. — 1996. — Vol. 13. — P. 16—19.
13. Nordin B. E. Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. — Edinburg, 1976. — P. 469—500.
14. Takahashi M., Kushida K., Hoshino H. et al. // Clin. Endocr. — 1997. — Vol. 47, N 2. — P. 177—183.

Поступила 25.01.99

© И. В. ОСОКИНА, В. Т. МАНЧУК. 1999

УДК 616.441-092:612.392.64.064]-036.21(571.52)

И. В. Осокина, В. Т. Манчук

### СОСТОЯНИЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

Институт медицинских проблем Севера (дир. — проф. В. Т. Манчук) СО РАМН, Красноярск

Целью работы были изучение распространенности йоддефицитных заболеваний и оценка тяжести йодной недостаточности в Чаа-Хольском районе Республики Тыва. Обследовали детское и взрослое население методом случайной выборки. Определяли степень увеличения щитовидной железы пальпаторно и методом ультразвукового исследования, для оценки функционального состояния щитовидной железы определяли содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона, тироксина и тиреоглобулина с использованием стандартных наборов, измеряли уровень йода в разовых порциях мочи. Степень тяжести йодного дефицита оценивали по классификации, предложенной ICCIDD и ВОЗ. Распространенность зоба среди детей препубертатного возраста составила 42,1%, среди подростков — 98,5%, среди взрослых — 39,8%. Выявлена высокая распространенность йоддефицитных заболеваний, включая эндемический неврологический кретинизм, врожденный и приобретенный гипотиреоз, огромные многоузловые зобы. Йодная недостаточность отмечена у 100% обследованных, медиана йодурии составила 1,6 мкг/%. По данным гормональных исследований, у 30% обследованных установлен гипотиреоз (у 41% детей и у 26,4% взрослых). Медиана тиреоглобулина сыворотки крови является одним из важных критериев оценки тяжести зобной эндемии. В обследованной группе медиана тиреоглобулина составила  $86,1 \pm 19,3$  нг/мл, что соответствует тяжелой степени зобной эндемии. Полученные данные свидетельствуют о том, что в Чаа-Хольском районе Республики Тыва имеет место тяжелая степень йодного дефицита и зобной эндемии. В результате проведенного исследования нами впервые установлен очаг тяжелой зобной эндемии на территории России и приняты меры для его ликвидации.

The prevalence of iodine deficiency diseases and grave iodine deficiency in the Chaa-Hol region of the Tyva Republic were studied. Children and adult population were examined by the random sampling method. Enlargement of the thyroid was diagnosed by palpation and ultrasonic examination. Thyroid function was assessed by measuring serum thyrotropic hormone, thyroxin, and thyroglobulin by standard kits and urinary iodine levels. The severity of iodine deficiency was assessed using the classification proposed by ICCIDD and WHO. The prevalence of goiter among prepubertal children is 42.1%, among adolescents 98.5%, and among adults 39.8%. Iodine deficiencies are highly prevalent, including endemic neurological cretinism, congenital and acquired hypothyroidism, and giant multinodular goiters. Iodine deficiency was detected in 100% examinees, ioduria median was 1.6  $\mu\text{g}/\%$ . Hormonal studies showed hypothyroidism in 30% examinees (in 41% children and in 26.4% adults). The median of serum thyroglobulin is a criterion of severity of endemic goiter. TH median in the examinees was  $86.1 \pm 19.3$  ng/ml, which corresponds to severe endemic goiter. These data indicate the presence of severe iodine deficiency and endemic goiter in the Chaa-Hol region of the Tyva Republic. Hence, the study has for the first time revealed a focus of severe endemic goiter in Russia. Measures to liquidate the focus are taken.

Проблема ликвидации йодного дефицита в России является актуальной и до настоящего времени нерешенной [2, 5, 9, 12]. Проводимый в последние годы мониторинг йоддефицитных заболеваний (ИДЗ) в различных регионах России свидетельствует о легкой и умеренно выраженной степени йод-

ной недостаточности. В литературе мы не встретили сообщений об очагах с тяжелым йодным дефицитом на территории России. Учитывая данные о выраженном йодном дефиците в Центральной Азии [11, 12], большой интерес представляло исследование состояния ИДЗ в Республике Тыва,