

Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор И.Ю. Ильина, к.м.н. М.Р. Нариманова, к.м.н. Д.М. Ибрагимова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и метаболический синдром (МС) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности. Известно, что эстрогендефицитное состояние неблагоприятно влияет на липидный спектр крови, состояние сосудов и, следовательно, на состояние и работу сердца и мозга.

Цель исследования: выявление влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на течение МС у пациенток в постменопаузальном периоде.

Материал и методы: было обследовано 109 пациенток постменопаузального периода, возраст которых колебался от 48 до 57 лет (средний возраст — 52,4±3,6 года). Период с момента последней менструации составил от 1 года до 5 лет. Проведены анализ имеющихся жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), выполнены лабораторные исследования (биохимический анализ крови, включая липидный профиль, определение уровня эстрадиола), дополнительные инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), велоэргометрия (ВЭМ)).

Результаты исследования: те или иные патологические симптомы со стороны ССС были выявлены у 64 пациенток (58,7%). Была обнаружена зависимость различных проявлений патологического состояния ССС от уровня эстрогенов. Пациенткам, у которых были выявлены изменения липидного профиля, а также показателей ЭКГ, ЭХО-КГ и ВЭМ (n=46), был назначен препарат, содержащий эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг (Анжелик®). Гестагенный компонент данного препарата обладает антиминокортикоидной и антиандрогенной активностью. Применение МГТ в течение 6 мес. у большинства женщин позволило нормализовать уровень АД, показатели липидного спектра крови, улучшить некоторые параметры ЭКГ и ЭХО-КГ.

Заключение: при назначении МГТ, содержащей дроспиренон, наблюдается нормализация АД за счет его антиминокортикоидного эффекта. Также препарат Анжелик® способствует профилактике развития МС, что в конечном итоге позволяет снизить процент смертности от его осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, эстрогендефицитное состояние, артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердечно-сосудистой системы, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):33–38.

Metabolic syndrome in postmenopausal women

Yu.E. Dobrokhotova, I.Yu. Il'ina, M.R. Narimanova, J.M. Ibragimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

To date, cardiovascular diseases and metabolic syndrome occupy one of the leading places in structure of morbidity and mortality. It is known that an estrogen deficiency state adversely affects blood lipid spectrum, state of vessels and, consequently, condition and work of the heart and brain.

Aim: to identify influence of menopausal hormone therapy (MHT) on course of the metabolic syndrome in postmenopausal women.

Patients and Methods: 109 postmenopausal women, whose age ranged from 48 to 57 years (mean age 52.4±3.6 years), were examined. A period since the last menstruation was from 1 year to 5 years. Analysis of available complaints from the cardiovascular system, measurement of blood pressure (BP) and pulse were performed; laboratory tests (biochemical blood test, including a lipid profile, an estradiol level determination) and additional instrumental studies (electrocardiography (ECG), echocardiography (ECHO), veloergometry (VEM)) were carried out.

Results: one or another pathological symptom from the cardiovascular system was detected in 64 patients (58.7%). Dependence of various manifestations of a pathological state of the cardiovascular system on the level of estrogens was revealed. Treatment was prescribed to patients who had changes in the lipid profile, as well as ECG, ECHO and VEM (n = 46). A drug containing estradiol 1 mg / drospirenone 2 mg (Angeliq®) was prescribed. A gestagenic component in this medication has antiminerocorticoid and antiandrogenic activity. The use of MHT for 6 months in most women allowed normalizing the level of blood pressure, lipid profile, improving some parameters of the ECG and ECHO.

Conclusion: with the administration of MHT, containing drospirenone, a decrease in blood pressure is observed due to its diuretic effect. Also, the medication Angeliq® helps to prevent development of the metabolic syndrome, which ultimately reduces the mortality rate from its complications.

Key words: metabolic syndrome, estrogen deficiency, arterial hypertension, atherosclerosis, diseases of the cardiovascular system, menopausal hormonal therapy, Angeliq®.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Il'ina I.Yu., Narimanova M.R., Ibragimov J.M. Metabolic syndrome in postmenopausal women. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):33–38.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что эстрогендефицитное состояние неблагоприятно влияет на липидный спектр крови, состояние сосудов и, следовательно, состояние и работу сердца и мозга [1, 2]. Одним из первых исследований, в котором была прослежена взаимосвязь между развитием гипоестрогении и сердечно-сосудистой патологии, было Фремингемское исследование, проводившееся в американском штате Массачусетс [3]. В данном исследовании обнаружена взаимосвязь между менопаузальным статусом и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была случайной находкой. В дальнейшем полученные данные подтвердились в исследованиях других авторов [4–6].

Следует отметить, что с каждым десятилетием жизни частота смерти от ССЗ увеличивается в 3–5 раз [7–12]. Атеросклероз принято рассматривать как дегенеративное заболевание сосудов, являющееся в настоящее время наиболее частой причиной смерти и потери трудоспособности в большинстве развитых стран [13]. Повышенный уровень липидов в плазме и высокое артериальное давление (АД) — два основных фактора, вызывающих возникновение атеросклероза. Поэтому заболевание редко развивается у лиц, имеющих уровень холестерина менее 4 ммоль/л. Примерно у 2/3 людей из обследованных популяций атеросклероз начинается с нарушения обмена холестерина или липопротеинов.

Недостаточность эстрогенов оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина [1, 10, 13]. Гиперинсулинемия может явиться прямой причиной возрастания риска ИБС за счет усиления атерогенеза, а также за счет повышения уровня триглицеридов и содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уменьшения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Многие годы считалось, что ожирение является протективным фактором в отношении развития вазомоторных симптомов, т. к. андрогены ароматизируются в эстрогены в жировой ткани. Однако в крупных наблюдательных исследованиях было показано, что ожирение — один из главных факторов, предрасполагающих к появлению приливов [14].

Накопление висцерального жира, надежным маркером которого является увеличение окружности талии, особенно у женщин с нормальным весом, формируется постепенно и является важным предиктором метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа и дислипидемия (повышение уровня триглицеридов, снижение уровня ЛПВП и повышение содержания ЛПНП) [15, 16].

Постепенно у пациенток в постменопаузальном периоде создаются благоприятные условия для формирования метаболического синдрома (МС), который характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающими нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензией (АГ) [15].

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), критерии диагностики МС у женщин следующие [15, 17]:

- центральное ожирение — увеличение окружности талии более 80 см;
- триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л;
- ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;

- систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ;
- глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой) $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л.

Для подтверждения наличия МС у пациенток необходимо наличие 3 из 5 критериев [17].

Впервые эстрогены с целью устранения их дефицита были использованы для уменьшения симптомов менопаузы. Однако ученые заметили, что помимо уменьшения приливов, потливости и других климактерических симптомов эстрогены, принимаемые в постменопаузе, снижают общую смертность. Причем более длительное применение давало больший эффект [18–21]. У женщин, применявших эстрогены в течение 15 лет и более, отмечено снижение смертности на 31%. При рассмотрении отдельных причин смерти оказалось, что у пользовавшихся эстрогенами была меньшей смертность от инфаркта миокарда, хронических заболеваний сердца и инсультов [7, 22–24].

В дополнение к кардиоваскулярному протективному действию эстрадиол также улучшает течение существующего ССЗ, уменьшая частоту приступов стенокардии и подъемов АД. Среди женщин с ангиографически подтвержденной ИБС выживаемость на фоне приема эстрогенов значительно выше [7].

Таким образом, эстрогены обладают потенциалом защитного действия на ССС, которое реализуется через различные механизмы. Патогенетически обоснованная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) у женщин в постменопаузальном периоде позволяет женщинам продлить активный период жизнедеятельности, увеличить продолжительность жизни, значительно снизить уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14, 25–29].

Международная согласительная конференция пришла к выводу, что из-за масштаба ССЗ, являющихся причиной смертности, благоприятная роль эстрогенов в предотвращении ССЗ у большинства женщин преобладает над потенциальным риском.

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова нами было проведено исследование, целью которого явилось выявление влияния МГТ на течение МС у пациенток в постменопаузальном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 109 пациенток в постменопаузальном периоде. Возраст пациенток колебался от 48 до 57 лет, средний возраст был равен $52,4 \pm 3,6$ года. Период с момента последней менструации составил от 1 года до 5 лет.

В ходе исследования мы проводили анализ имеющихся жалоб со стороны ССС, измерение АД и пульса, лабораторные исследования (биохимический анализ крови, включая липидный профиль, определение уровня эстрадиола), дополнительные инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), велоэргометрия (ВЭМ)).

В ходе анализа полученных результатов с целью их статистической обработки использовалась программа Statistica, версия 13,3. Применялись описательные статистические методы и корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенному исследованию, те или иные патологические симптомы со стороны ССС были выявлены у 64 пациенток (58,7%).

При обследовании выявлено, что частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое была в пределах нормы у 99 больных (90,8%). В остальных случаях регистрировалась тахикардия (ЧСС 90 уд./мин и более) — у 8 пациенток (7,4%). У 1 пациентки (0,9%) обнаружена брадикардия (ЧСС < 60 уд./мин), аритмичный пульс — еще у 1 пациентки (0,9%).

Измерение АД проводили традиционно. При этом определяли степень тяжести повышения АД, ориентировались на классификацию АГ Европейского общества кардиологов 2007 г., использующуюся и в России (табл. 1).

При измерении АД в покое АГ I степени выявлена у 21 пациентки (19,2%), II степень — у 4 больных (3,7%).

Уровень эстрадиола (E_2) у пациенток с повышенным АД составил 72,3 пг/мл.

Развитие АГ при дефиците эстрогенов, которое мы наблюдали в нашем исследовании, можно объяснить влиянием на рецепторы к эстрогенам в эндотелии кровеносных сосудов путем воздействия на ряд биохимических процессов [1, 5, 21]. В последние годы признают, что атеробогатность эндотелиальной поверхности, по крайней мере частично, обусловлена секрецией эндотелиальными клетками простациклина — мощного ингибитора агрегации тромбоцитов, который также способствует вазодилатации и секреции антифактора VIII, нарушающего естественную свертываемость крови, что в определенной степени регулируется эстрогенами [1]. Развивающееся снижение функциональной активности яичников в постменопаузальном периоде приводит к гипоестрогении, также оказывает неблагоприятное влияние на состояние тонуса сосудистой стенки и приводит к развитию АГ.

Более детальному изучению подверглись 64 пациентки с выявленными клиническими симптомами заболеваний ССС.

Анализ массы тела позволил выявить избыточный вес у 54 пациенток из 64 (84,4%), у которых индекс массы тела (ИМТ) превышал норму. Повышение массы тела на 5–10 кг за последние 5 лет отметили 17 пациенток (31,5%); на 10–20 кг — 31 пациентка (57,4%), 6 женщин (11,1%) увеличили

свой вес более чем на 20 кг. Избыточный вес в среднем составил 16,2 кг.

Известно, что повышение соотношения объема талии к бедрам более 0,8 указывает на увеличение риска сердечно-сосудистой патологии. Повышение данного показателя было выявлено нами у 67 пациенток (61,5%).

Интересные данные получены нами при исследовании липидного профиля у пациенток в постменопаузальном периоде. Мы исследовали биохимический анализ крови натощак у 38 пациенток спустя 3 года от момента последней менструации. Было обнаружено изменение липидного профиля крови у 27 пациенток (71,1%). Диагностированы достоверные изменения уровня общего холестерина (средний уровень у них составил $5,88 \pm 0,3$ ммоль/л), а также повышение содержания ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП (средние уровни — $4,1 \pm 0,2$ и $1,22 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно).

Индекс атерогенности в исследуемой группе составил $3,1 \pm 0,3$. Хотя существенного повышения индекса атерогенности не наблюдалось, однако прослеживалась явная тенденция к повышению этого показателя.

Подробный анализ концентрации липопротеинов различных классов позволил выявить некоторые закономерности развития гиперлипидемических изменений и судить о влиянии гипоестрогении на динамику атерогенного потенциала крови. При увеличении продолжительности постменопаузального периода наблюдалось прогрессирование гиперлипидемических изменений: появлялись существенные изменения уровня общего холестерина, а также ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Через 5 лет постменопаузального периода диагностировано достоверное увеличение содержания холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) (табл. 2).

Проведенное исследование продемонстрировало постепенное повышение уровня холестерина, причем в более отдаленные сроки это повышение становится существенным. С увеличением продолжительности постменопаузального периода большую роль играет снижение антиатерогенных липопротеинов высокой плотности — как само по себе, так и обусловленное повышением уровня общего ХС ($p < 0,05$). Уменьшение концентрации именно этой фракции липопротеинов влечет за собой

Таблица 1. Классификация гипертонической болезни по уровню АД

Table 1. Classification of hypertension disease by BP levels

Степень Degree	Систолическое АД Systolic BP	Диастолическое АД Diastolic BP
Оптимальное Optimal	<120	<80
Нормальное Normal	120–129	<85
Повышенное нормальное High normal	130–139	85–89
Артериальная гипертония / Arterial hypertension		
I степень (мягкая) I degree (mild)	140–159	90–99
II степень (умеренная) II degree (moderate)	160–179	100–109
III степень (тяжелая) III degree (severe)	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая Isolated systolic	≥ 140	<90

Таблица 2. Содержание различных классов липопротеинов у обследованных пациенток в постменопаузальном периоде

Table 2. Content of different classes of lipoproteins in the examined patients in the postmenopausal period

Липиды, ммоль/л Lipids mmol/l	1 год после последней менструации 1 year after the last menstruation	Длительность постменопаузального периода 3 года Duration of postmenopausal period of 3 years	Длительность постменопаузального периода 5 лет Duration of postmenopausal period of 5 years
ХС / Chol	$4,9 \pm 0,1$	$5,41 \pm 0,1$	$6,29 \pm 0,3^*$
ХС ЛПНП / Chol LDL	$3,02 \pm 0,2$	$3,55 \pm 0,2$	$4,60 \pm 0,2^*$
ХС ЛПВП / Chol HDL	$1,41 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,05^*$
ЛПОНП / VLDL	$0,45 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,03^*$
ТГ / TG	$1,20 \pm 0,05$	$1,22 \pm 0,03$	$1,35 \pm 0,06$

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями через 1 год после последней менструации.

* $p < 0,05$ in comparison with the indicators 1 year after the last menstruation.

Chol – Cholesterol, LDL – low-density lipoproteins, HDL – high-density lipoproteins, VLDL – very low-density lipoproteins, TG – triglyceride.

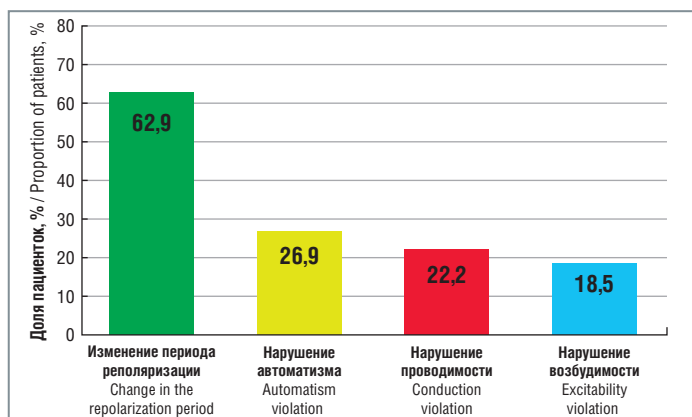


Рис. 1. Изменения ЭКГ у пациенток в постменопаузальном периоде (n=54)

Fig. 1. ECG changes in postmenopausal women (n=54)

увеличение риска развития атеросклероза, поскольку, по данным ряда авторов [8, 13, 18], даже при нормальном содержании холестерина уменьшение содержания ЛПВП является неблагоприятным фактором.

У пациенток с диагностированной гиперлипидемией уровень E_2 составил $69,4 \pm 7$ пг/мл. Таким образом, прослеживается явная роль гипострогении в повышении атерогенности крови (коэффициент корреляции между уровнем гиперлипидемии и концентрацией E_2 составил $r = -0,68$).

Проведение ЭКГ у 54 пациенток позволило обнаружить некоторые изменения последней у 30 больных (55,6%). Спектр изменений ЭКГ у пациенток представлен на рисунке 1.

Представленные данные показывают многообразие наблюдающихся отклонений, которые ассоциировались между собой, в первую очередь это касалось сочетаний различных нарушений с изменением периода реполяризации. Изменения процессов реполяризации трактуются как неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса. Они могут регистрироваться как при различных заболеваниях сердца, так и при дисфункциональных расстройствах.

ЭХО-КГ была проведена у 28 пациенток. При увеличении длительности постменопаузального периода наблюдалось понижение величины ударного и минутного объема сердца при некотором снижении сократительной способности миокарда (табл. 3).

Всего у 18 больных зафиксированы те или иные изменения параметров ЭХО-КГ. Как показывают данные таблицы, практически все показатели менялись соответственно увеличению длительности постменопаузального периода, однако статистически достоверные изменения касались лишь ударного и минутного объема. Наиболее низкие значения этих показателей были получены у женщин с более выраженным проявлением климактерического синдрома. У пациенток с низкими значениями ударного и минутного объема уровень E_2 составил $60,5 \pm 6,8$ пг/мл. В частности, нами выявлена положительная корреляционная зависимость средней степени между показателями ударного объема и уровнем E_2 ($r = 0,69$), между показателями ударного объема и модифицированного менопаузального индекса ($r = 0,72$).

ВЭМ была проведена 27 пациенткам (терапию они не получали). Положительная проба на ИБС была у 8 (29,6%), сомнительная — у 10 (37,0%) пациенток. Пациентки, прошедшие ВЭМ, выполнили в среднем 81,2% работы от субмаксимальной нагрузки, что соответствовало 60,9% от должного максимального потребления кислорода. Физическая работо-

способность оказалась низкой у 5 пациенток (18,5%), ниже средней — у 16 пациенток (59,3%). Комплексная оценка физического состояния в баллах была следующей: у 40,7% ($252,5 \pm 3,2$) — средняя, у 18,5% — ниже среднего ($250,3 \pm 3,2$), у 40,7% — низкая ($215,7 \pm 4,2$) (в норме комплексное физическое состояние, вычисляемое компьютерной системой велоэргометра, составляет 249–272). Во время максимальной физической нагрузки прирост ЧСС составил в среднем $73,9 \pm 10,3$ уд./мин, что составляло в среднем 91,8% от исходного, восстанавливаемость пульса была низкой — более 5 мин. Прирост систолического АД составил в среднем 49,11 мм рт. ст. (35,7% от исходного), прирост диастолического АД — 9,2 мм рт. ст. (9,5% от исходного). Нами выявлена корреляционная зависимость средней степени между проявлением патологических признаков, выявляемых при ВЭМ, и уровнем эстрадиола ($r = -0,68$).

Таким образом, исследование выявило зависимость различных проявлений патологического состояния ССС от уровня эстрогенов. Гипоэстрогения, возникающая у женщин в постменопаузальный период, способствует развитию сердечно-сосудистой заболеваемости с увеличением длительности постменопаузального периода.

С целью восполнения дефицита эстрогенов и изучения влияния МГТ на ССС у пациенток в постменопаузальном периоде была рекомендована гормональная терапия.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели у обследуемых пациенток в постменопаузальном периоде
Table 3. Echocardiographic indices in the examined postmenopausal women

Показатели Parameters	1 год после последней менструации 1 year after the last menstruation	Длительность постменопау- зального периода 3 года Duration of post- menopausal period of 3 years	Длительность постменопау- зального периода 5 лет Duration of post- menopausal period of 5 years
Ударный объем, мл Stroke volume; ml	$50,1 \pm 0,9$	$48,9 \pm 0,4$	$44,2 \pm 0,7^*$
Минутный объем, л/мин Cardiac output; l/min	$3,62 \pm 0,1$	$3,59 \pm 0,2$	$3,25 \pm 0,1^*$
Фракция выброса, % Ejection fraction; %	$43,1 \pm 0,8$	$41,8 \pm 0,9$	$41,2 \pm 0,6$
Степень сокращения левого желудочка, FS% Left ventricular fractional shortening FS%	$22,4 \pm 0,4$	$21,5 \pm 0,6$	$21,0 \pm 0,3$
Время выброса крови, ET, мсек Blood ejection time; ET, msec	$337,0 \pm 13,8$	$334,5 \pm 9,6$	$340,1 \pm 11,1$
Скорость сокращения волокон миокарда, MVCF, сокр./с Mean velocity of circumferential fiber shortening, mVCF, eire/sec	$0,75 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,04$	$0,70 \pm 0,5$

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями через 1 год после последней менструации.

* $p < 0,05$ in comparison with the indicators 1 year after the last menstruation.

Лечение было назначено пациенткам, у которых были выявлены изменения липидного профиля, а также показателей ЭКГ, ЭХО-КГ и ВЭМ (n=46).

46 пациенткам был назначен препарат, содержащий эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг (Анжелик®). Гестагенный компонент данного препарата обладает антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью (остальные пациентки отказались от приема МГТ).

Как уже было указано, повышенные цифры АД были обнаружены у 25 пациенток: при измерении АД в покое гипертензия I степени была выявлена у 21 пациентки (19,2%), II степень — у 4 больных (3,7%). Применение МГТ в течение 6 мес. у большинства женщин позволило нормализовать АД таким образом, что лишь у 7 (28%) отмечалась I степень повышения АД (рис. 2). Среднее АД снизилось на 19,5±5,8 мм рт. ст. и составило 120,6±3,7 мм рт. ст.

При анализе результатов, представленных на рисунке 2, обращает на себя внимание тот факт, что на фоне проводимой МГТ, содержащей эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг, проявление АГ уменьшилось в 3,6 раза.

Весовые параметры практически не изменились ни у одной больной, принимавшей эстроген-гестаген-содержащий препарат, при этом и дальнейшая прибавка веса не зарегистрирована.

Средний уровень холестерина уменьшился на 0,8 ммоль/л и составил к концу 6 мес. терапии 5,45±0,3 ммоль/л. ХС ЛПВП повысился на 0,07 ммоль/л — до 1,22±0,05 ммоль/л. Удлинение курса лечения до 12 мес. позволило улучшить исследуемые показатели (p<0,05 по сравнению с исходными значениями). Необходимо отметить, что мы тщательно следили за уровнем ТГ, повышение которого можно ожидать при пероральном приеме эстрогенов. Однако существенного повышения уровня ТГ не произошло — от 1,28 до 1,31 ммоль/л через 6 и 12 мес. приема препарата.

Из 46 пациенток, принимавших эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг, изменения на ЭКГ до лечения отмечены у 24 женщин (53,8%). Улучшения на ЭКГ после 6-месячного курса терапии наблюдались у 18 из них, что составило 64,3%.

Из 5 пациенток с признаками ИБС положительный эффект был получен только у 1 пациентки. Данное наблюдение подтверждает тот факт, что больным ИБС требуется более продолжительный курс терапии. Удлинение курса МГТ до 12 мес. позволило добиться исчезновения признаков нарушения процесса реполяризации еще у 2 больных. Таким образом, эффективность лечения в течение года составила 85,7%. Принимая во внимание фармакологический профиль Анжелика, предполагалось не повышение, а напротив — снижение сердечно-сосудистых рисков.

Поскольку до лечения значимые различия при проведении ЭХО-КГ касались лишь ударного и минутного объема, то в целях удобства изложения мы ограничились подробным анализом динамики именно этих показателей на фоне приема МГТ (табл. 4).

Полученные результаты показывают, что уже 6-месячный курс вполне достаточен для нормализации показателей ЭХО-КГ у женщин в постменопаузальный период. Возможно, это говорит в пользу того, что изменения эти еще не приняли необратимый характер. Эффективность после 12 мес. лечения составила 76,9%.

Заключение

Таким образом, применение МГТ в постменопаузальный период при наличии климактерических расстройств,

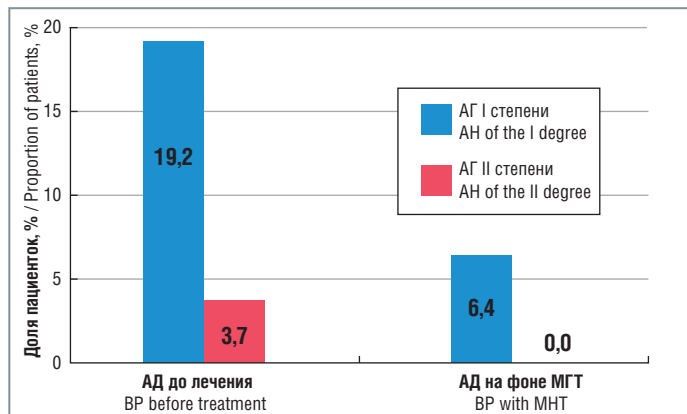


Рис. 2. Изменение АД у пациенток на фоне проводимой МГТ

Fig. 2. Change in BP in patients with MHT

можно рассматривать в качестве терапии выбора пациенткам с проявлениями нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Однако на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов в качестве МГТ могут наблюдаться такие побочные эффекты, как тошнота, пастозность, увеличение массы тела, задержка жидкости, головная боль, спазмы в ногах и отечность [22, 25]. В этом случае требуется подбор препарата, обладающего антиминералокортикоидной активностью, который увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение АД, увеличение массы тела, появление отеков, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. Такими качествами обладает дроспиренон, который является производным спиронолактона, обладающего гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным, а также антиминералокортикоидным действием.

Крупное европейское исследование EURAS-HRT (7 стран Европы, более 30 000 участниц, средний возраст включения в исследование — 53 года) подтвердило более благоприятный профиль безопасности препарата Анжелик® в сравнении с другими препаратами комбинированной МГТ. При его использовании в сравнении с другими препаратами непрерывной комбинированной МГТ были получены результаты, указывающие на уменьшение необходимости назначения гипотензивной терапии, снижение встречаемости серьезных сердечно-сосудистых событий, а также снижение риска развития рака молочной железы. Применение дроспиренона не было связано с более высоким риском венозной тромбоэмболии по сравнению с таковым при применении других препаратов для МГТ и имело отчетливо более низкий коэффициент частоты возникновения артериальной тромбоэмболии [30].

Таблица 4. Влияние МГТ на ударный и минутный объем
Table 4. Influence of MHT on stroke volume and cardiac output

Параметры Parameters	Группы Groups	До лечения Before treatment	Через 6 месяцев терапии 6 months of treatment	Через 12 месяцев терапии 12 months of treatment
Ударный объем, мл Stroke volume, ml		44,2±0,7	49,4±0,2*	49,5±0,2*
Минутный объем, л/мин Cardiac output, l/min		3,25±0,11	3,7±0,1*	3,72±0,1*

* p<0,05 в сравнении с данными до лечения.

* p<0,05 in comparison with the data before treatment.

Кроме того, дроспиренон не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, что играет большую роль при подборе терапии у пациенток с МС.

Таким образом, у пациенток в постменопаузальный период с МС и проявлениями дефицита эстрогенов более предпочтителен препарат Анжелик[®], содержащий эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг. Кроме того, тот факт, что препарат МГТ, содержащий эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг, нормализует цифры АД, позволяет рассматривать его использование у пациенток с АГ.

Назначая МГТ, содержащую дроспиренон, мы добиваемся нормализации АД за счет антиминералокортикоидного эффекта. Кроме того, обладая антиандрогенным эффектом, дроспиренон способствует устранению относительной гиперандрогении, тем самым уменьшает риски развития инсулинорезистентности за счет снижения висцерального ожирения. Обладая всеми перечисленными эффектами, препарат Анжелик[®] способствует профилактике развития МС, что в конечном итоге снижает процент смертности от его осложнений.

Литература/References

- Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. М., 2000. 167 с. [Makarov O.V., Smetnik V.P., Dobrokhotova Yu.E. Posthysterectomy Syndrome. M., 2000. 167 с. (in Russ.).]
- Чумак З.В., Шаповал М.В. Метаболические показатели у женщин, перенесших гистерэктомию. Здоровье женщины. 2012;1(67):185. [Chumak Z.V., Shapoval M.V. Metabolic indicators in women who underwent a hysterectomy. Women's health. 2012;1(67):185 (in Russ.).]
- Sarrel P. Ovarian hormones and circulation. Maturitas. 1990;590:287–298.
- Юренива С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;10(4):128–135. [Yureneva S.V., Mychka V.B., Il'ina L.M., Tolstov S.N. Features of risk factors for cardiovascular disease in women and the role of sex hormones. Cardiovascular therapy and prevention. 2010;10(4):128–135 (in Russ.).]
- Доброхотова Ю.Э. Менопаузальный синдром. Учебно-методическое пособие. М., 2005. 24 с. [Dobrokhotova Yu.E. Menopausal syndrome. Teaching-methodical manual. M., 2005. 24 с. (in Russ.).]
- Saman S.A., Crawford M.H. Estrogen and cardiovascular function after menopause. J. Am. Coll. Cardiol. 1995;26(1465):1403–1410.
- Seed M., Crook D. Postmenopausal hormone replacement therapy, coronary heart disease and plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol. 1994;5:48–58.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc. 2002;288:321–333.
- Измажорова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н., Акимова А.В. Влияние депрессии на тяжесть климактерических расстройств, состояние сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата у женщин, перенесших хирургические вмешательства на органах малого таза. Акушерство и гинекология. 2009;3:52–54. [Izmozherova N.V., Popov A.A., Andreev A.N., Akimova A.V. The effect of depression on the severity of climacteric disorders, the state of the cardiovascular system and the musculoskeletal system in women who underwent surgical interventions on the pelvic organs. Obstetrics and gynecology. 2009;3:52–54 (in Russ.).]
- Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Дмитриева Е.В., Никитина Т.И. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики. Гинекология. 2004;6(4):167–169. [Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Dmitrieva E.V., Nikitina T.I. Formation of metabolic syndrome after hysterectomy and the possibility of its prevention. Gynecology. 2004;6(4):167–169 (in Russ.).]
- Измажорова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н., Обоскалова Т.А., Акимова А.В. Хирургическая менопауза и коморбидная патология в общей врачебной практике. Российский семейный врач. 2007;11(1):16–18. [Izmozherova N.V., Popov A.A., Andreev A.N., Oboskalova T.A., Akimova A.V. Surgical menopause and comorbid pathology in general medical practice. Russian family doctor. 2007;11(1):16–18 (in Russ.).]
- Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med. 2003;349:523–534.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008. 320 с. [Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica, 2008. 320 с. (in Russ.).]
- Андреева Е.Н., Григорян О.Р. Менопауза при эндокринопатиях (доказательная база). М., 2010. 120 с. [Andreeva E.N., Grigoryan O.R. Menopause with endocrinopathies (evidence base). M., 2010. 120 с. (in Russ.).]
- Юренива С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Оптимизация рисков МГТ. М., 2017. 31 с. [Yureneva S.V. Management of women with menopausal disorders. Optimization of MGT risks. M., 2017. 31 p. (in Russ.).]
- Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen. Curr Opin Lipidol. 2013;24:214–220.

17. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению метаболического синдрома. 2-й пересмотр. Практическая медицина. 2010;44:81–101. [Recommendations of the experts of the All-Russian Society of Cardiology (VNOK) on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. 2 nd revision. Practical medicine. 2010;44:81–101 (in Russ.).]
18. Izmozherova N.V., Andreyev A.N. Anxiety and depression in perimenopausal women. 10th World Congress on the Menopause. Berlin, Germany. Abst. 2002;F28-01.
19. Herrington D.M., Reboussin D.R., Brosnihan K.B. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med. 2000;342:522–529.
20. Таинкин А.А., Скворцов Ю.И. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;9(2):269–274. [Tainkin A.A., Skvortsov Yu.I. Features of cardiovascular damage in women in perimenopause. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013;9(2):269–274 (in Russ.).]
21. Mendelsohn M.E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. Am.J. Cardiol. 2002;89 (Suppl. 12):12–17.
22. Kaski J.C. Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency. Heart. 2006;92 (Suppl. III):1115–1119.
23. Wong K.A. et al. Cardioprotection by the female sex hormone — interaction with the beta (1) — adrenoceptor and its signaling pathways. Sheng. 2007;59(5):571–577.
24. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;2:42–47. [Shishkova V.N. Problems of aging and hormone replacement therapy in postmenopausal women. The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2012;2:42–47 (in Russ.).]
25. Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литтерра, 2006. 848 с. [Smetnik V.P. Medicine climacterium. M.: Litterra, 2006. 848 с. (in Russ.).]
26. Рябышева В.Ю. Гормональная коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы у пациенток с хирургической менопаузой. АГ-Инфо. 2010;4:25–30. [Ryabyshva V.Yu. Hormonal correction of cardiovascular disorders in patients with surgical menopause. AG-Info. 2010;4:25–30 (in Russ.).]
27. Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р. Заместительная гормональная терапия в лечении климактерического синдрома. Врач. 2011;1:21–24. [Mezhevitinova E.A., Dovletkhanova E.R. Hormone replacement therapy in the treatment of climacteric syndrome. Doctor. 2011; 1: 21–24 (in Russ.).]
28. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Генитальный пролапс: этиология, диагностика, лечение. Учебно-методическое пособие. М., 2011. 37 с. [Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Genital prolapse: etiology, diagnosis, treatment. Teaching-methodical manual. M., 2011. 37 с. (in Russ.).]
29. Моргулис Ю.В., Потекяев Н.Н., Корсунская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи у женщин после хирургической менопаузы. Российский медицинский журнал. 2008;16(19):1257–1261. [Morgulis Yu.V., Potekayev N.N., Korsunskaya I.M. Therapeutic correction of skin condition in women after surgical menopause. Russian medical journal. 2008;16(19):1257–1261 (in Russ.).]
30. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. Climacteric. 2016. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624.

Сведения об авторах: Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор; Нариманова Метанат Рафиг-кызы — к.м.н., ассистент кафедры; Ибрагимова Джамиля Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры. Лечебный факультет, кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 10. Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 05.09.2018.

About the authors: Yulia E. Dobrokhotova — professor, senior doctorate in medical sciences, MD, Head of Department of Obstetrics and Gynecology; Irina Yu. Il'ina — professor, senior doctorate in medical sciences, MD; Metanat R. Narimanova — PhD in medical sciences, Department Assistant; Jameel M. Ibragimova — PhD in medical sciences, Associate Professor of the Department. Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. 8-10, Leninskiy Pr., Moscow, 117049, Russian Federation. Contact information: Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@yindex.ru. Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 05.09.2018.