

УДК 615-616.36-618.173.06

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ СОВМЕСТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И УРСОФАЛЬКА

Гаврилова Н.П., Татарова Н.А.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: nadushenka1@yandex.ru

Цель исследования: разработать программу ведения пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) и холестазом, выявить эффективность «Фемостона» в сочетании «Урсофальком». Материалы и методы: под наблюдением находилась 71 женщина с климактерическим синдромом, ожирением и холестазом; проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, измерение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) до лечения и спустя 6 месяцев. Результаты: получены положительные изменения нейроциркуляторных симптомов, липидного спектра, статистически значимое снижение уровня трансаминаз и ММИ, показатели коагулограммы остались практически неизменными. Заключение: «Фемостон» и «Урсофальк» положительно воздействуют на проявления климактерического синдрома, нормализуют липидный профиль, оказывая положительное влияние на гепатобилиарную систему. Целесообразно назначать эти препараты пациенткам с менопаузальным метаболическим синдромом и холестазом.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, «Фемостон», «Урсофальк»

CORRECTION OF THE METABOLIC RATE IN PERIMENOPAUSE OF JOINT APPLICATION OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND URSOFALK

Gavrilova N.P., Tatarova N.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: nadushenka1@yandex.ru

Research objective: Development of a program of follow-up for women with menopausal metabolic syndrome (MMS) and cholestasis; determination of the effectiveness of the Femoston in combination with Ursolfalk. Materials and Methods: 71 women with climacteric syndrome, obesity and cholestasis were under observation; a comprehensive clinical and laboratory examination was carried out, measurement of modified menopausal index (MMI) before treatment and after 6 months. The results: Positive changes in neurocirculation symptoms and lipid profile were obtained, a statistically significant reduction in transaminases and MMI, the coagulation parameters remained virtually unchanged. Conclusion: The Femoston and Ursolfalk positively influence the climacteric syndrome; normalize lipid profile, having positive influence on the hepatobiliary system. It is appropriate to prescribe this medicine to the patients with menopausal metabolic syndrome and cholestasis.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, Femoston, Ursolfalk

Организм женщины и ее репродуктивная система в частности подобны цветку: они последовательно проходят разные периоды: от становления и полного развития до постепенного и неуклонного увядания. К сожалению, старение является неизбежным биологическим процессом. В современном мире важность роли женщины уже никто не оспаривает, в связи с этим особенно остро встает вопрос о качестве ее жизни во все возрастные периоды. Общемировые статистические данные констатируют увеличение продолжительности жизни современной женщины, следовательно, треть своей жизни она проводит в пери- и постменопаузе. В последние годы было проведено немало исследований, посвященных качеству жизни женщин в перименопаузальном периоде. Исследование физиологического старения женщин остается актуальной проблемой. Это связано и с увеличением продолжительности жизни, и с активной социальной позицией женщины в обществе, а также с увеличением числа климактерических расстройств, их разнообразными проявлениями [1]. К одному из

них относится менопаузальный метаболический синдром (ММС) [2]. Этот термин вошел в употребление с 1997 г., когда на основании анализа работ, посвященных влиянию менопаузы и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на инсулинорезистентность, показатели углеводного и липидного обмена, систему гомеостаза, распределение жировой ткани, Spence и соавторы предложили выделить менопаузальный метаболический синдром как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца, в основе которого лежит дефицит эстрогенов [3]. Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, гинекологов, кардиологов, врачей общей практики. Это обусловлено в первую очередь широким распространением данного симптомокомплекса в популяции – от 10,6% в Китае до 24% в США [4]. Этиопатогенетическим методом лечения климактерических нарушений в перименопаузе является назначение ЗГТ. Сопутствующая патология, возникающая в этот период жизни женщины, не является противопоказанием к назна-

чению ЗГТ. Основным принципом назначения ЗГТ заключается в индивидуальном подборе средств и дозировки препаратов [5].

Гормональный фон женского организма не является постоянной величиной, оказывая влияние не только на органы-мишени, но и на желудочно-кишечный тракт. Беременность, лактация, прием пероральных контрацептивов и ЗГТ напрямую воздействуют на желчный пузырь и желчевыводящие пути, приводя к снижению их перистальтики, способствуя застою желчи и дальнейшему камнеобразованию. Женщины с нарушением обмена жиров и/или углеводов, с развившимся менопаузальным метаболическим синдромом, с застойными явлениями в желчном пузыре, исключаются из протоколов коррекции климактерических нарушений. Как правило, это связано с относительными или абсолютными противопоказаниями, а также с предубеждением, что препараты для ЗГТ провоцируют дальнейшее нарушение обмена веществ, в частности, ожирение, в то время как грамотно подобранная комплексная терапия способна оказать положительный эффект [6].

Лекарственные средства для ЗГТ, принимаемые перорально, непосредственно воздействуют на липидный спектр крови: проходя первичный пассаж через печень, они оказывают положительное влияние на синтез белкового компонента липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к снижению коэффициента атерогенности (КА) [7, 8]. Однако они же увеличивают уровень триглицеридов в сыворотке крови [9, 10]. Для нивелирования негативных эффектов на липидный спектр крови, вызванных как дефицитом эстрогенов, так и применением ЗГТ в последние годы стали использоваться лекарственные средства на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [11]. УДХК представляет собой гидрофильную желчную кислоту, которая является естественным компонентом желчи человека и поэтому не обладает цитологической токсичностью. Первоначально УДХК использовалась для медикаментозного литолиза и в лечении рефлюкс-эзофагита. Однако в ходе исследований последних лет было доказано, что на фоне приема УДХК происходит снижение уровня общего холестерина, так и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [12]. В исследовании Gabezas Gelabert R. (2004) была показана высокая эффективность комбинированного применения УДХК и статинов у пациентов с первичной гиперхолестеринемией [13].

Учитывая опыт эффективного применения УДХК в терапии нарушений липидного обмена, логично назначать препараты УДХК в комбинации с ЗГТ в качестве комплексной терапии проявлений климактерического синдрома и менопаузального метаболического синдрома.

Поднимая вопрос об индивидуальном подходе к назначению ЗГТ, стоит вспомнить, что женщинам с заболеваниями желчевыводящих путей, как правило, не назначают эстрогенсодержащие препараты, тем самым большая группа пациентов страдает от проявлений климактерического синдрома, не получая надлежащую коррекцию. Это убеждение основано на описанных в литературе данных о повышении концентрации холестерина в желчи и его преципитации, повышении литогенности желчи путем ингибирования синтеза желчных кислот [14]. Из вышеприведенного следует, что терапией выбора у пациентов с менопаузальным метаболическим синдромом, страдающим холестазом, или сладж-синдром, может быть комбинация ЗГТ и УДХК.

Цель исследования: разработать комплексную программу поэтапной тактики ведения пациенток с ММС и холестазом, сладж-синдромом, выявить эффективность применения низкодозированной ЗГТ в сочетании с «Урсофальком».

Материалы и методы исследования

Было проведено нерандомизированное неплацебо-контролируемое проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 71 женщины (возраст 43–56 лет) с явлениями климактерического синдрома, ожирением и холестазом. Исследование включало общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные, ультразвуковые методы исследования, определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, глюкозы натощак, липидограммы после 14-часового ночного голодания, трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина общего, прямого и непрямого, коагулограммы. Антропометрические исследования включали данные о росте, весе, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношении ОТ/ОБ. Степень тяжести климактерического синдрома оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), предложенного Е.В. Уваровой в 1983 г.

Критерии включения были следующими:

- Перименопаузальный возраст (от 43 до 56 лет).
- Постменопауза не менее 1 года.
- Наличие абдоминального ожирения, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 26 кг/м², окружность талии (ОТ) ≥ 88 см, коэффициент ОТ/ОБ $\geq 0,85$.
- Наличие холестаза, гиперхолестеринемии.
- Отсутствие конкрементов в желчном пузыре, возможно «сладж-синдром».
- Отсутствие приема ЗГТ в течение трех предшествующих исследованию месяцев.
- Согласие пациенток на принятие участия в исследовании.

– Отсутствие противопоказаний для проведения терапии.

Критерии исключения:

– Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели.

– Недавно перенесенные хирургические вмешательства.

– Перенесенный инфаркт миокарда.

– Онкологические заболевания.

– Патология молочных желез.

– Калькулезный холецистит.

– Проведение ЗГТ в течение 12 месяцев до начала исследования.

– Прием каких-либо других гормональных препаратов.

– Отказ женщины от участия в исследовании.

Пациентки принимали в течение полугода циклический комбинированный препарат «Фемостон», в каждой упаковке которого содержится 28 таблеток, из них первые 14 шт. с 2 мг 17β-эстрадиола, а последние 14 шт. – с комбинацией 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Одновременно с началом приема ЗГТ они принимали препарат «Урсофальк» (8 мг/кг массы тела). Длительность курса лечения составила 6 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимого лечения был отмечен общий положительный эффект, который выражался в значительном уменьшении количества и выраженности приливов жара, снижении выраженности других нейроциркуляторных симптомов, нормализации настроения и повышении жизненного тонуса. Было получено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ММИ с $45,52 \pm 1,27$

(до лечения) до $36,13 \pm 1,24$ баллов (после лечения). Значительного изменения массы тела на протяжении исследования выявить не удалось, хотя обнаружена тенденция к снижению массы: средняя масса тела до начала терапии $79,6 \pm 0,95$, после $79,24 \pm 0,92$ ($p > 0,05$). К концу терапии были выявлены статистически значимые изменения в липидном спектре пациентов. Так, ОХС после лечения стал достоверно ниже ($p < 0,05$), чем до него: $5,39 \pm 0,07$ по сравнению с $6,02 \pm 0,08$ ммоль/л. Уровень триглицеридов также снизился с $1,96 \pm 0,12$ до $1,46 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$). Произошло статистически значимое повышение концентрации ЛПВП с $1,37 \pm 0,04$ до $1,59 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$), при этом уровень ЛПНП понизился с $3,38 \pm 0,07$ до $2,98 \pm 0,0603$ ммоль/л ($p < 0,05$). КА также достоверно снизился: с $3,74 \pm 0,18$ до $2,48 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Проводимая терапия оказала положительное влияние на уровень трансаминаз: уровень АЛТ снизился с $26,68 \pm 1,02$ до $18,58 \pm 0,9$ ед./л, АСТ с $20,49 \pm 0,85$ до $17,07 \pm 0,67$ ед./л ($p < 0,05$). Концентрация ЩФ снизилась со $150,32 \pm 6,15$ до $107,56 \pm 5,62$ ед./л ($p < 0,05$). Исследование уровня билирубина и его фракций выявило статистически значимое снижение концентрации общего билирубина в крови с $9,37 \pm 0,52$ до $7,04 \pm 0,36$ мкмоль/л, прямого билирубина с $1,76 \pm 0,12$ до $1,28 \pm 0,09$ мкмоль/л, непрямого – с $7,61 \pm 0,43$ до $5,76 \pm 0,3$ мкмоль/л.

Результаты применения «Фемостона» в сочетании с «Урсофальком»

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии
ММИ, баллы	$45,52 \pm 1,27$	$36,13 \pm 1,24^*$
Масса тела, кг	$79,68 \pm 0,95$	$79,24 \pm 0,92^{**}$
ОХС, ммоль/л	$6,02 \pm 0,08$	$5,39 \pm 0,07^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,37 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,03^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,38 \pm 0,07$	$2,98 \pm 0,06^*$
Коэффициент атерогенности	$3,74 \pm 0,18$	$2,48 \pm 0,08^*$
ТГ, ммоль/л	$1,96 \pm 0,12$	$1,46 \pm 0,08^*$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$4,68 \pm 0,11$	$4,34 \pm 0,09^*$
АЛТ, ед./л	$26,68 \pm 1,02$	$18,58 \pm 0,90^*$
АСТ, ед./л	$20,49 \pm 0,85$	$17,07 \pm 0,67^*$
ЩФ, ед./л	$150,32 \pm 6,15$	$107,56 \pm 5,62^*$
Билирубин общ., мкмоль/л	$9,37 \pm 0,52$	$7,04 \pm 0,36^*$
Билирубин прям., мкмоль/л	$1,76 \pm 0,12$	$1,28 \pm 0,09^*$
Билирубин непря., мкмоль/л	$7,61 \pm 0,43$	$5,76 \pm 0,30^*$
ПТИ, %	$95,3 \pm 1,72$	$94,28 \pm 1,10^{**}$
Фибриноген, г/л	$2,82 \pm 0,06$	$2,73 \pm 0,06^{**}$
Тромбиновое время, с	$16,59 \pm 0,18$	$16,45 \pm 0,13^{**}$

Примечания:

* $p < 0,05$ – разница показателей статистически значима;

** $p > 0,05$ – разница показателей статистически не значима.

Проводимая терапия не оказала достоверно значимого влияния на компоненты свертывающей системы крови: протромбиновый индекс (ПТИ) остался практически неизменным – $95,3 \pm 1,72\%$ (до лечения), после 6 месяцев терапии – $94,28 \pm 1,10\%$ ($p > 0,05$), фибриноген – $2,82 \pm 0,06$ г/л (до лечения), после лечения – $2,73 \pm 0,06$ г/л, ($p > 0,05$), изменения тромбинового времени также оказались статистически не достоверными – $16,59 \pm 0,18$ с (до лечения), после лечения – $16,45 \pm 0,13$ с ($p > 0,05$).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что «Фемостон» в сочетании с «Урсофальком» оказывают многогранное воздействие на проявления климактерического синдрома, при этом они нормализуют липидный профиль пациентов, оказывая положительное влияние на гепатобилиарную систему.

Выводы

Выбор препарата и/или комбинации препаратов для коррекции метаболизма в перименопаузе должен иметь строго индивидуальный подход с учетом различных показателей организма. Особенно это касается данных жирового и углеводного обмена. Экзогенные и эндогенные гормоны способны значительно изменять уровень обмена веществ, причем это влияние может иметь двоякий характер. Изучив особенность взаимодействия Фемостона и Урсофалька, их синергетическое действие на уровень липидов крови, положительное влияние на пациенток с некоторыми заболеваниями гепатобилиарной системы, можно сделать вывод: целесообразно назначать комбинацию этих препаратов пациенткам с менопаузальным метаболическим синдромом и холестаазом, «сладж-синдромом».

Список литературы

1. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе: практическое пособие для врачей / под ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – С. 5–6.
2. Репина М.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Метаболический синдром у женщин: методические рекомендации / ред. Э. К. Айламазян. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – С. 6–7.
3. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecological Endocrinology* 1997; 11(5): pp. 341–355.
4. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // *Кардиология*, 2004. – № 9. – С. 15.
5. Кузнецова И.В., Якокутова М.В. Влияние различных режимов заместительной гормональной терапии на показатели углеводного и липидного обмена // *Гинекология*. – 2006. – т. 8. – № 5–6. – С. 3.
6. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии (обзор литературы) // *Гинекология*. – 2011. – т. 13. – № 3. – С. 4–7.
7. Trigatti B.L., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SRB-1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. – 2003. – № 23. – P. 1732–8.
8. Jansen H., Verhoeven A.J.M., Sijbrands J.G. Hepatic lipase: a pro- or anti-atherogenic protein? // *Lipid Research*. – 2002. – № 43. – P. 1352–62.
9. Yasui T., Umino Y., Takikawa M. et al. Effects of postmenopausal hormone therapy every day and every other day on lipid levels according to difference in body mass index // *Menopause*. – 2005. – № 12 (2). – P. 223–31.

10. Метаболический синдром у женщин / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – С. 274.

11. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова, В.В. Петренко // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2008. – № 2. – С. 92–96.

12. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Сафронкова И.Г. Влияние препарата Урсофальк на состояние гепатобилиарной системы и микробиоценоз кишечника у пациентов с желчнокаменной болезнью // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2009. – № 1 (30).

13. Gabesaz G. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial // *Revista clinica espanola (Rev ClinEsp)* (Spain). – 2004. – Dec.; vol 204 (issue 12): P. 632–S.

14. Возможность применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей / В.И. Симаненков, О.А. Саблин, Е.А. Лутаенко, Т.А. Ильчишина // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2010. – № 2–3. – С. 23–26.

References

1. Tarasova M. A., Yarmolinskaya M. I. Printsipy individualnogo vybora gormonalnoi zamestitelnoi terapii v peri- i postmenopause. St. Petersburg, N-L Publ., 2011. pp. 5–6.
2. Repina M. A., Kusmina-Krutetskaya S. R. Metabolicheskii sindrome u zhenschin: metodicheskier rekomendazii. St. Petersburg, N-L Publ., 2011. pp. 6–7.
3. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecological Endocrinology* 1997; 11(5): pp. 341–355.
4. Mamedov M.N., Oganov R.G. *Kardiologiya*, 2004, no. 9. p. 15.
5. Kuznezova I.V., Yakokutova M.V. *Ginekologiya – Gynecology*, 2006, Vol. 8, no. 5–6. p. 3.
6. Grigoryan O.R., Andreeva E.N. *Ginekologiya – Gynecology*, 2011, Vol. 13, no. 3. p. 4–7.
7. Trigatti B.L., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SRB-1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003; 23: 1732–8.
8. Jansen H., Verhoeven A.J.M., Sijbrands J.G. Hepatic lipase: a pro- or anti-atherogenic protein? *Lipid Research* 2002; 43: 1352–62.
9. Yasui T., Umino Y., Takikawa M. et al. Effects of postmenopausal hormone therapy every day and every other day on lipid levels according to difference in body mass index. *Menopause* 2005; 12 (2): 223–31.
10. Belyakov N.A., Seidova G.B., Chubrieva S.Y., Glukhov N.V. *Metabolicheskii sindrome u zhenschin*. St. Petersburg, SPbMAPOPubl., 2005. pp. 274.
11. Tkachenko E.I., Uspenskii Y.P., Belousova L.N., Petrenko V.V. *Experimentalnaya i klinicheskayagastroenterologiya*, 2008, no. 2. pp. 92–96.
12. Seliverstov P.V., Skvortstova T.E., Safronkova I.G. *Vestnik Sankt Peterburgsk oimeditinskoi akademii imeni I.I. Mechnikova*, 2009, no. 1 (30).
13. Gabesaz G. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Revista clinica espanola (Rev ClinEsp)* (Spain). 2004. Dec.; Vol 204 (issue 12): pp. 632–S.
14. Simanenkov V.I., Sablin O.A., Lutaenko E.A., Ilchishina T.A. *Gastroenterologiya Sankt Peterburga*, 2010, no. 2–3. pp. 23–26.

Рецензенты:

Гайдуков С.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

Ришук С.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, консультант по научным и лечебным вопросам Северо-западного института андрологии, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 16.05.2013.