

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДВОРЯНИНОВА ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА

**Оптимизация органопротекции у женщин с метаболическим
синдромом и артериальной гипертензией в постменопаузе.**

14.01.04 Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Недогода Сергей Владимирович

Волгоград - 2018г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Метаболические нарушения у женщин с ММС.....	17
1.2. Особенности развития АГ у женщин с ММС.....	19
1.3. Менопаузальные проявления у женщин с ММС и АГ.....	24
1.4. Анализ современных представлений оптимизации терапии МС с учетом индивидуализированного подхода.....	25
1.5. Коррекция ожирения при ММС.....	26
1.6. Коррекция нарушений углеводного обмена при ММС.....	32
1.7. Антигипертензивная терапия при ММС у женщин.....	41
1.8. Коррекция нарушений липидного обмена.....	45
1.9. Влияние МГТ на метаболические нарушения у женщин в постменопаузе.....	46
1.10. МГТ и риск развития рака.....	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Материалы исследования.....	62
2.1.1. Планирование исследования.....	62
2.1.2. Объект исследования; распределение пациентов в процессе исследования.....	64
2.2. Методы исследования.....	71
2.2.1. Клиническое обследование.....	71
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	73
2.2.2.1. Клинический анализ крови (гемоцитограмма).....	73
2.2.2.2. Биохимический анализ крови.....	73
2.2.3. Анкетирование.....	78
2.2.4. Инструментальные методы обследования.....	80
2.2.5. Статистические методы анализа данных.....	88
ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН.....	90
3.1. Общая характеристика исследуемой популяции пациенток.....	90
3.1.1. Антропометрические характеристики исследуемых групп пациенток с ММС.....	93

3.2. Гормональный профиль пациенток с ММС, включенных в исследование, в сравнении с группой контроля	95
3.3. Анализ показателей АД у пациенток с ММС и АГ в сравнении с группой контроля.....	96
3.4. Анализ показателей жесткости сосудистой стенки и поток-зависимой вазодилатации у пациенток с ММС и АГ в сравнении с группой контроля.....	98
3.5. Показатели липидного обмена и уровня мочевой кислоты у пациенток с ММС.....	100
3.6. Показатели углеводного обмена у пациенток с ММС и в группе контроля.....	101
3.7. Показатели МАУ и СКФ у пациенток с ММС и в группе контроля...	102
3.8. Показатели сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения	103
3.9. Субъективная оценка самочувствия по опросникам Бека и ММИ в группе пациенток с ММС в постменопаузе и группе контроля	104

ГЛАВА 4. МГТ В СОЧЕТАНИИ С МЕТФОРМИНОМ, СИТАГЛИПТИН/МЕТФОРМИН И СИБУТРАМИН/МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА В ЛЕЧЕНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ.....	108
4.1. Общая характеристика исследования.....	108
4.2. Клинико-демографические характеристики пациенток, включенных в исследование.....	109
4.3. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения.....	110
4.4. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения.....	114
4.5. Динамика показателей ИР на различных вариантах лечения.....	116
4.6. Динамика показателей АД и состояния сосудистой стенки.....	118
4.7. Динамика эхокардиографических показателей сердца.....	120
4.8. Динамика показателей функции почек.....	121
4.9. Динамика показателей сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения	121
4.10. Динамика когнитивных и психоэмоциональных показателей при различных вариантах лечения.....	122

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛА И БЛОКАТОРА АНГИОТЕНЗИНА II ЛОЗАРТАНА.....	127
5.1. Общая характеристика проведенного исследования	127
5.2. Динамика антропометрических, биохимических и психоэмоциональных показателей при различных вариантах лечения...	135
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	144
ВЫВОДЫ.....	168
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	170
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	171
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности. Проблема менопаузальных расстройств у женщин остается актуальной во всем мире, что обусловлено, в первую очередь, прогрессивным увеличением продолжительности жизни.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения к 2030 году в мире будет около 1,2 млрд женщин в пери- и постменопаузе. В связи с этим проблема менопаузы требует особого внимания, так как ее проявления не только оказывают отрицательное влияние на качество жизни женщин, но и способствуют развитию патологии сердечно-сосудистой системы, остеопороза, ухудшению когнитивных функций и появлению психологических расстройств [126]. Показано, что постменопауза является независимым предиктором развития метаболического синдрома (МС) [40]. Так, по данным исследования EUROASPIRE распространенность МС у женщин в пременопаузе, менопаузе и постменопаузе составляет 53%, 54% и 69%.

В настоящее время сформулирована патогенетическая концепция менопаузального метаболического синдрома (ММС), согласно которой ожирение преимущественно висцерального типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе являются компонентами единой цепи обменных расстройств, ведущем звеном которой является инсулинорезистентность (ИР), развивающаяся на фоне эстроген-дефицита [69].

Возможность коррекции ММС лежит преимущественно в области менопаузальной гормональной терапии (МГТ) препаратами женских половых гормонов и коррекции имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, АГ и т.д.). Учитывая накопленные данные о патологических изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы, которые вызывает дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе,

назначение МГТ представляется логичным и оправданным с целью коррекции климактерических расстройств и метаболических нарушений, способствующих развитию ССО у женщин в постменопаузе. Однако, в настоящее время назначение МГТ у женщин с метаболическими нарушениями в постменопаузе ограничено имеющимися данными о рисках, связанных с гормональной терапией. Так, с одной стороны, МГТ является профилактикой эстрогенного дефицита и связанных с ним метаболических нарушений в постменопаузе и оказывает доказанное положительное влияние на маркеры сердечно-сосудистого риска [57]. С другой стороны, в мире активно обсуждаются потенциальные риски назначения МГТ, а именно, рак репродуктивных органов (эндометрий и молочные железы), венозной тромбоэмболии (эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен), инсульт и инфаркт миокарда [60].

Проведение сравнительного исследования по влиянию менопаузальной гормональной терапии, оценка ее органопротективного потенциала представляется важной научной задачей, решение которой позволит оптимизировать терапию пациенток с ММС в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: Разработать оптимальный подход к фармакологической коррекции компонентов ММС и органопротекции у женщин в постменопаузе при использовании МГТ и гипотензивной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения ММС и АГ у пациенток в постменопаузе, оценив показатели углеводного, липидного обмена, а также состояние упруго-эластических свойств сосудистой стенки, эндотелиальную функцию и психо-эмоциональный статус.
2. Изучить степень влияния дефицита эстрогенов на компоненты ММС и сосудистую эластичность у женщин в постменопаузе.
3. Оценить эффективность и безопасность МГТ, метформина, ситаглиптина/метформина и сибутрамина/микрористаллическая

целлюлоза в коррекции компонентов ММС, ангио- и кардиопротекции, а также влияние на качество жизни у женщин в постменопаузе с ММС и АГ.

4. Оценить эффективность и безопасность различных режимов гипотензивной терапии и их ангио-, кардио- и нефропротективные эффекты у женщин в постменопаузе с ММС и АГ, получающих МГТ.

Научная новизна исследования

Впервые расширено представление о частоте распространения поражения органов – мишеней (ПОМ) (сердце, почки и сосуды) у женщин в постменопаузе с ММС и АГ. Изучена взаимосвязь эстрогенодефицита и ПОМ, а также влияние его на прогрессирование компонентов ММС и сосудистое старение. Впервые изучено влияние МГТ на показатель сосудистого возраста. Впервые проведено сравнение различных медикаментозных методов терапии с последующей разработкой дифференцированного и эффективного подхода к терапии ММС и АГ у женщин в постменопаузе.

Положения, выносимые на защиту:

1. ММС у женщин в постменопаузе в сравнении с женщинами постменопаузального периода без ММС характеризуется более выраженным абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обмена, наличием выраженной эндотелиальной дисфункции, а также значимым снижением эластичности сосудистой стенки амортизирующего и резистивного типов.
2. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между наличием эстроген-дефицита, определяемого по уровню эстрогена и ФСГ в плазме крови, и уровнями САД и ДАД, ПЗВД, уровнем С-пептида и гликемии натощак.
3. Метформин в дополнении к 17β – эстрадиол/дросперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) вызывает улучшение углеводного и липидного обмена,

снижение инсулинорезистентности и уменьшает выраженность менопаузальных симптомов.

4. Применение сибутрамина/МКЦ и 17 β – эстрадиол/дрогсперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) обеспечивает уменьшение абдоминального ожирения, улучшает показатели липидного обмена и качество жизни у женщин с ММС и АГ.

5. Назначение 17 β – эстрадиол/дрогсперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) в комбинации с ситаглиптином и метформинном у пациенток с ММС способствует коррекции инсулинорезистентности и абдоминального ожирения, а также снижению ригидности артериальной стенки сосудов эластического типа, являясь при этом хорошо переносимым и безопасным способом фармакологического вмешательства.

6. Назначение периндоприла совместно с 17 β – эстрадиол/дрогсперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) при АГ и ММС обеспечивает достижение целевого АД с улучшением суточного профиля. Отмечены также его выраженные ангио - (снижение СПВ на 24,9%, $p < 0,05$) и нефропротективные (снижение МАУ на 19,6% и уровня креатинина на 13,4%, $p < 0,05$ во всех случаях) свойства у женщин с ММС. Данная комбинация способствует наиболее выраженному снижению сосудистого возраста.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

По результатам исследования выявлена высокая распространенность ММС среди женщин с эстрогенодефицитом, связанным с менопаузой. Установлено, что при ММС и АГ у женщин в постменопаузе повышен на 42,8% ($p < 0,05$) уровень ТГ, на 68% ($p < 0,05$) и 56% ($p < 0,05$) индекс НОМА-IR и уровень С-пептида, соответственно. На 17,1% ($p < 0,05$) выше показатели САД, на 40,6% ($p < 0,05$) и 45% ($p < 0,05$) СПВ и ПЗВД; на 8,3% ($p < 0,05$) и 33,5% ($p < 0,05$) показатели сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения, соответственно, а также выявлено усиление нейровегетативных и

психоэмоциональных расстройств при сравнении с показателями пациенток в постменопаузе без ММС.

Доказано, что у пациенток с ММС эстрогенодефицит, связанный с менопаузой, является весомым фактором риска снижения эластичности артериальной стенки, прогрессирования МАУ, снижения СКФ, а также развития атеросклероза, диагностированного с помощью определения толщины комплекса интима-медиа сонной артерии.

Пациенткам с ММС для коррекции основных менопаузальных симптомов и метаболических параметров рекомендуется назначение МГТ и метформина, так как данные препараты оказывают патогенетически обоснованный положительный эффект на антропометрические показатели, углеводный и липидный обмен, эластичность сосудов. Добавление ситаглиптина рекомендовано при выявленных нарушениях пищевого поведения и нарушениях углеводного обмена в качестве профилактики риска развития СД 2 типа. Добавление сибутрамин/микрористаллическая целлюлоза рекомендовано для уменьшения выраженности ключевого компонента ММС — абдоминального ожирения, которое сопровождается незначительным улучшением профиля АД и улучшением липидного спектра.

У женщин с ММС в постменопаузе и АГ рекомендовано применение МГТ и периндоприла в качестве гипотензивной терапии ввиду его доказанного органопротективного действия, а также метаболической нейтральности.

Результаты исследования включены в материал лекций и практических занятий для слушателей факультета постдипломного образования и факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, а также используются в работе врачей-терапевтов и кардиологов поликлиники ГБУЗ ВОКБ № 3.

Методология исследования. Выполнение научной работы состояло из 2 этапов – теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования был посвящен сбору и анализу литературных данных,

свидетельствующих о взаимосвязи между ММС и развитием ПОМ у пациенток в постменопаузе, а также эффективности МГТ в обеспечении органопротективного действия в изучаемых условиях. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение распространенности ММС среди пациенток в постменопаузе. В ходе экспериментального этапа проведена оценка состояния органов-мишеней у пациенток с ММС, а также сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной терапии в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части исследования было основано на принципах биоэтики и качественной клинической практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 15.09.2016 г.).

Публикации результатов работы

По теме диссертации опубликовано 8 статей, отражающие основное содержание работы, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 194 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы собственного исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложения и список литературы, включающий 80 отечественных и 81 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 23 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Метаболический синдром (МС) является медико-социальной проблемой современности [76]. Он важен для клинициста не только как часто встречающаяся патология, но и как жизнеугрожающее состояние, поскольку сердечно-сосудистые осложнения МС занимают первое место по смертности в индустриально - развитых странах, по данным ВОЗ.

Согласно определению Международной Федерации Диабета (IDF), диагноз МС выставляется при наличии центрального ожирения (окружность талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин) и как минимум двух из нижеперечисленных факторов:

- повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), или нормальный уровень триглицеридов при приеме соответствующей терапии
- снижение уровня ЛПВП < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) (мужчины), < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) (женщины) или нормальный уровень ЛПВП при приеме соответствующей терапии
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт ст или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами).
- повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л), или наличие ранее диагностированного сахарного диабета.

Большинство специалистов, наблюдающих пациентов с МС, считают наиболее предпочтительными для постановки диагноза МС критерии, разработанные IDF в 2005 г [64].

Важным аспектом сегодня считаются и гендерные различия при метаболических расстройствах. МС чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но при наступлении менопаузы эти различия нивелируются.

В настоящее время исследователи все чаще обращают внимание на изучение метаболического синдрома у женщин в постменопаузе, который

имеет свои особенности и определяется как менопаузальный МС (ММС). Значительное повышение сердечно-сосудистого риска в постменопаузе обусловлено комплексным влиянием на организм целого ряда внешних и внутренних факторов риска, часть которых являются немодифицируемыми (возраст, генетическая предрасположенность и др.), тогда как другие могут корректироваться в ходе мероприятий первичной профилактики ССЗ. Более того, у женщин имеется уникальный фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе, влияющий на сердечно-сосудистую систему посредством перераспределения жировой ткани, различных метаболических, гемодинамических, провоспалительных изменений и прямого влияния дефицита эстрогенов на сосудистую стенку [46].

Поэтому создание клинических рекомендаций подчеркивает актуальность разработки гендер-специфических подходов к проведению лечебно-профилактических мероприятий.

Клиническая значимость обменных нарушений, объединенных рамками ММС, заключается в том, что они способствуют прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [76].

По данным I. Stevenson et al., в структуре смертности в Европе удельный вес ССЗ составляет 55% у женщин и 43% у мужчин [157]. По данным F. Grodstein et al., ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти среди женщин в 23% случаев, среди мужчин – в 21%; инсульт – 18 и 11% соответственно [93]. На долю других ССЗ приходится 15% случаев смерти женщин и 11% – мужчин. Также доказано, что при инфаркте миокарда (ИМ) и остром коронарном синдроме у женщин наблюдается более высокая летальность. Риск смерти пациенток после первого приступа стенокардии достигает 50% [145].

K. MacIntyre, J. Murabito et al. констатируют ряд отличий в прогнозе ССЗ у мужчин и женщин. При этом они отмечают, что во многих исследованиях по изучению ИБС пациенты женского пола были исключены

из клинических протоколов или были представлены небольшими группами [94].

Важной особенностью ММС является его тесная взаимосвязь со снижением уровня эстрогенов, которое приводит к репродуктивному старению. Репродуктивное старение является длительным процессом, который начинается со снижения и прекращения фертильности и завершается выключением гормональной функции яичников.

Современная концепция репродуктивного старения женщины предполагает ведущую роль истощения фолликулярного аппарата яичников. Точное определение стадии репродуктивного возраста важно с клинической и исследовательской точки зрения. В 2001 г. впервые была разработана клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop - STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10-ти лет (STRAW+10). Данные критерии (изменение менструального цикла, ФСГ более 25 МЕ/л, снижение эстрадиола, появление климактерических симптомов) считаются «золотым стандартом» определения репродуктивного возраста [66] (рисунок 1.1.).

Стадия	Менархе				ПМ (0)					
	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний			Поздний
Продолжительность	<i>различная</i>				<i>различная</i>		1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет	<i>Остальной период жизни</i>
	<i>Перименопауза</i>									
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/ продолжительности	Различная продолжительность Стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥ 7 дней	Период аменореи ≥ 60 дней				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ			Низкий	Различный*	↑ Различный*	↑ >25 МЕ/л**	↑ Различный*	Стабильный		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные с симптомами <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>			Усугубление симптомов уrogenитальной атрофии

* Кровь исследуют на 2-5 день менструального цикла ↑ - повышенный

**Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза⁶⁷⁻⁶⁹

Рисунок 1.1. Стадии старения репродуктивной системы женщины согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. Адаптировано из Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105-14; *FertilSteril* 2012;97:843-51; *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-68; *Menopause* 2012;19:387-95.

Число антральных фолликулов (ЧАФ), уровень ЛГ, антимюллерова гормона (АМГ), и ингибина В в сыворотке крови включены в качестве дополнительных критериев.

Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза) используются стандартные термины, каждый из которых далее подразделяется на ранний, расцвет (только репродуктивный период) и поздний этапы. В общей сложности существует всего десять отдельных стадий, обозначенных от -5 до +2 [66].

Поздний репродуктивный период (стадия -3) характеризуется нормальным менструальным циклом, но в этот период начинаются изменения в гормональных параметрах. Учитывая данные изменения, поздний репродуктивный период разделен на 2 подгруппы: -3b и -3a. Стадия- 3b характеризуется регулярным менструальным циклом без изменения продолжительности, нормальным уровнем ФСГ и эстрадиола, тем не менее, ЧАФ, АМГ и ингибин В снижаются [66].

Ранний этап менопаузального перехода (стадия -2) характеризуется нарастанием вариабельности продолжительности менструальных циклов, что определяется стабильными различиями на 7 и более дней при сравнении последовательных циклов. Стабильный характер означает аналогичную картину в пределах 10 циклов с момента первого цикла, увеличенного по продолжительности. Менструальные циклы в рамках раннего периода менопаузального перехода также характеризуются повышенным уровнем ФСГ в фолликулярной фазе при наличии вариабельности значений, а также низким показателем АМГ и ЧАФ [66].

Поздний этап менопаузального перехода (стадия -1) характеризуется появлением аменореи с продолжительностью от 60 дней и более. Менструальные циклы в рамках этого периода характеризуются повышенной вариабельностью по длительности, крайне выраженными колебаниями уровня гормонов, а также преобладанием ановуляторных циклов. На этом этапе показатели уровня ФСГ имеют вариабельность диапазона значений. Для данного периода характерен уровень ФСГ превышающий 25 МЕ/л, определенный при случайном заборе образца крови. На протяжении данного периода возможно появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера [66].

Ранняя постменопауза (стадии +1a, +1b, +1c) характеризуется тем, что уровень ФСГ продолжает повышаться, а содержание эстрадиола продолжает уменьшаться до истечения примерно 2-х лет с момента последней менструации, после чего уровни каждого из упомянутых гормонов

стабилизируются. Стадия +1a соответствует завершению 12 месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения того факта, что последний менструальный цикл действительно является завершающим. Стадия +1b включает оставшийся период, соответствующий быстрым изменениям среднего показателя уровня ФСГ и эстрадиола. Стадия +1c представляет собой период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня эстрадиола, что продолжается от 3 до 6 лет. Весь ранний период постменопаузы длится приблизительно в течение 5 – 8 лет. Таким образом, STRAW+10 рекомендует разделить раннюю постменопаузу на три стадии (+1a, +1b и +1c) [66].

Поздняя постменопауза (стадия +2). Стадия +2 соответствует периоду, на протяжении которого дальнейшие изменения репродуктивной и эндокринной функции организма уже менее выражены, при этом на первый план выходит соматическое старение. В рамках этой стадии отмечается существенное нарастание урогенитальных симптомов в виде сухости влагалища и атрофии мочеполового тракта [66]. В период менопаузального перехода уменьшается количество рецепторов к гонадотропным гормонам. Возрастная инволюция приводит к уменьшению овариального стероидогенеза: снижается секреция эстрадиола, подавляется продукция эстрона, андростендиона и тестостерона. В период постменопаузы основным источником эстрогенов является эстрон с низкой биологической активностью, образующийся в результате конверсии андростендиона. Прогестерон у женщин в постменопаузе синтезируется преимущественно в надпочечниках. Необходимость поддержания гипоталамических и экстрагипоталамических структур в перманентно активном состоянии приводит к развитию вазомоторных и других вегетативно-невротических нарушений, а также обуславливает вовлечение в патологический процесс лимбических структур мозга [28]. Это способствует развитию психоэмоциональных расстройств и последовательному повышению активности периферических эндокринных желез, создающему предпосылки к

формированию метаболических нарушений и увеличению темпов старения организма [71].

По прошествии многих лет после менопаузы может отмечаться снижение уровня ФСГ у пожилых женщин [147].

Именно в пери- и постменопаузе формируются сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные заболевания. В этот период крайне важны вмешательства для улучшения общего состояния, повышения качества жизни, профилактики заболеваний старения [21].

1.1. Метаболические нарушения у женщин с ММС.

Согласно современным представлениям, МС характеризуется центральным ожирением, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензией (АГ) [10].

С наступлением менопаузы отмечается резкое снижение секреции эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Это приводит к развитию относительной гиперандрогенемии, что в свою очередь вызывает развитие андроидного ожирения и перераспределение жировой ткани по абдоминальному (висцеральному) типу. Висцеральное ожирение является особенно “опасным”, поскольку связано с множеством неблагоприятных метаболических изменений, таких как дислипидемия, ИР, АГ и служит мощным предвестником повышения частоты ССЗ и смертности у женщин [67].

Важность ожирения в патогенезе МС обусловлена тем, что жировая ткань, являясь активным эндокринным органом, секретирует более 90 биологически активных веществ. Висцеральная жировая ткань оказывает непосредственное влияние на гепатоцит, стимулируя гликонеогенез и напрямую связана с развитием ИР [47]. Прямое поступление свободных

жирных кислот, в печень, и представляет собой один из патогенетических механизмов развития и прогрессирования ИР [36].

Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), трансформирующий фактор роста В, лептин и другие факторы. Показано, что ФНО-альфа способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя ИР, а также стимулировать секрецию лептина [40].

Прогрессированию висцерального ожирения способствует также снижение уровня соматотропного гормона, являющееся следствием дефицита эстрогенов, что приводит к формированию ИР и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). ГИ, воздействуя на гипоталамо - гипофизарную систему, почки приводит к повышению активности СНС и РААС и повышению ОПСС [40].

ИР и компенсаторная ГИ способствуют развитию и прогрессированию АГ, нарушению функции эндотелия в сторону повышения секреции вазоконстрикторных медиаторов [40].

Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе, а в последствии и к СД 2-го типа [40].

При висцеральном ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену печени, что в сочетании с повышением уровня глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов, аполипопротеина В, ЛПОНП, ЛПНП, снижению ЛПВП.

Таким образом, ИР и связанная с нею компенсаторная ГИ приводят к снижению уровня ХС- ЛПВП; повышению содержания ТГ и мелких плотных частиц ХС-ЛПНП; повышению VII фактора свертывания, снижению уровня

тканевого активатора плазминогена и повышению ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), т.е. подавлению фибринолиза; снижению эластичности сосудистой стенки и артериального кровотока; развитию ожирения и повышению уровня АД.

Нарушение липидного обмена у женщин в постменопаузе связано с эстрогендефицитом и индуцированным им развитием ММС.

Известно, что эстрогены оказывают позитивное влияние на липидный профиль в виде снижения уровня ОХ, ХС ЛПНП и повышения ХС ЛПВП. Прогестерон также участвует в регуляции липидного обмена, снижает уровни ТГ и ХС ЛПОНП. Угасание функции яичников ассоциируется с атерогенными сдвигами в липидном профиле сыворотки крови: увеличением общего ХС, ТГ и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня холестерина ЛПВП. Изменения липидного обмена могут быть вторичны по отношению к перераспределению жировой ткани и снижению чувствительности тканей к инсулину, наблюдающимся в постменопаузе. Исследования показали зависимость показателей липидного профиля плазмы крови от давности наступления менопаузы [25].

Таким образом, утрата репродуктивной функции сопровождается неблагоприятными изменениями в метаболизме липидов, повышая опасность развития атеросклероза [68].

Более 95% женщин с ожирением в период менопаузального перехода имеют хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, такие как хронический холецистит, варикозная болезнь нижних конечностей, синдром ночного апноэ, сердечно-сосудистые заболевания и др., которые утяжеляют общее состояние пациенток [89].

1.2. Особенности развития АГ у женщин с ММС.

Женщины в постменопаузе представляют собой категорию высокого риска развития артериальной гипертензии (АГ) [54]. Дефицит эстрогенов,

вызванный постменопаузой, вносит определенный вклад в развитие АГ у женщин в этом возрастном периоде [34].

В рекомендациях American Heart Association (АНА) было предложено понятие «идеального сердечно-сосудистого здоровья» (ideal cardiovascular health) применительно к классификации риска развития ССЗ у женщин, включающее: отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, уровень общего холестерина (<200 мг/дл), артериального давления (<120/80 мм рт.ст.), ИМТ (<25 кг/м²) и глюкозы крови натощак (<100 мг/дл), а также ведение здорового образа жизни (рациональное питание, отказ от курения, расширение физической активности) [134].

В постменопаузе происходит снижение овариальной функции, сопровождающейся дефицитом эстрогенов, обладающих кардиопротективными свойствами [34].

Основные кардиопротективные эффекты эстрогенов включают воздействие на биохимические процессы в стенках сосудов: они увеличивают выработку простаглицлина, повышают уровень эндотелиального расслабляющего фактора, снижают периферическое сосудистое сопротивление. Кровеносные сосуды содержат эстрогенные рецепторы обоих типов – α и β , участвующие в контроле их сократительной функции, как в норме, так и при разных патологических состояниях.

Согласно последним данным, именно рецепторы к эстрогенам играют существенную роль в развитии и поддержании нормального сосудистого тонуса и АД [22]. Эстрогены нормализуют липидный спектр крови, благоприятно влияют на систему гемостаза [54]. Важным дополнительным механизмом, с помощью которого эстрогены могут противодействовать повышению систолического АД в менопаузальном периоде, является эндотелий-зависимый сосудорасширяющий эффект вследствие повышения плазменных уровней оксида азота [3].

Показано, что независимо от наличия ИР после наступления менопаузы, уровень эндотелина-1 увеличивается и способствует реабсорбции

натрия в почках, повышению АД и усилению оксидантного стресса, увеличивается [75].

Период менопаузального перехода сопровождается дефицитом эстрогенов, приводя к снижению концентрации в крови таких мощных вазодилататоров, как оксид азота и простаглицлин, а также способствуя увеличению внутриклеточного кальция. Также в этот период увеличивается секреция эндотелина-1, способствуя увеличению реабсорбции натрия в почках и усилению оксидативного стресса. Следовательно, дефицит эстрогенов может вызвать эндотелиальную дисфункцию, вазоконстрикцию и, в конечном счете, повышение АД.

В период менопаузального перехода также снижается уровень прогестерона, который подавляет ионный ток через кальциевые каналы, приводя к увеличению тонуса сосудов. Еще одним эффектом прогестерона является уменьшение реабсорбции натрия в почечных канальцах и увеличение тем самым натрийуреза, обеспечивающее антиальдостероновый эффект. Таким образом, дефицит прогестерона приводит к относительному гиперальдостеронизму, вызывая задержку натрия, воды и увеличение объема циркулирующей крови [38].

Прогестерон оказывает множественное воздействие на функцию сосудов, а именно, снижает тонус артериол, уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, блокирует медленные кальциевые каналы. В почках прогестерон уменьшает реабсорбцию ионов натрия [39].

Кроме того, гормональный дисбаланс в перименопаузе сопровождается снижением порога возбудимости гипоталамо-гипофизарной системы и повышением активности симпатической нервной системы [80]. Возникающая и прогрессирующая симпатoadренальная гиперактивность является не только важнейшим звеном формирования и прогрессирования АГ, но и причиной появления симптомов менопаузального синдрома – психоэмоциональных расстройств (эмоциональной лабильности,

повышенного уровня депрессии и тревоги, выраженных колебаний психической активности и работоспособности), нейровегетативным расстройствам (приливы жара, повышенная потливость, головная боль, учащенное сердцебиение, кардиалгии), снижается порог чувствительности к стрессовым воздействиям [67].

Установлено, что нейровегетативные и обменно-эндокринные проявления климактерических расстройств наиболее выражены у лиц с АГ в постменопаузе.

Активация симпатoadренальной системы и РААС лежит в основе развития АГ у женщин (рисунок 1.2.) [63].



Рисунок 1.2. Каскад, ведущий к образованию ангиотензина II, и влияние эстрогена и тестостерона на разные компоненты. Адаптировано из Дадашова Г. М. Гендерные различия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их взаимосвязь с гуморальными факторами у пациентов с артериальной гипертензией //Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12. – №. 3. – С. 34-38.

Для АГ у женщин характерно формирование в перименопаузе гиперкинетического типа гемодинамики, который в последующем сменяется гипокинетическим типом, что проявляется постепенным ростом общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), повышением чувствительности к хлориду натрия и склонностью к отечному синдрому. Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) у женщин с АГ в сочетании с МС не выражена. Морфология сосудов (меньший диаметр аорты, меньшая протяженность сосудистого русла), сочетающаяся с большей частотой сопутствующих метаболических факторов риска – ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, у женщин приводит к более быстрому развитию поражения органов-мишеней (ПОМ) и сердечно-сосудистым осложнениям. У женщин достоверно чаще определяются признаки поражения органов-мишеней – ретинопатии, гипертрофии ЛЖ концентрического типа и диастолической дисфункции ЛЖ [69].

Это приводит к большей частоте гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) преимущественно концентрического типа, раннему формированию сниженного почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) без предшествующей стадии гиперфильтрации [69].

В постменопаузе меняется взаимодействие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАСС) и женских половых гормонов: повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II, теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (АТ1), развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II, а его влияние на АТ1 становится более выраженным. При дефиците эстрогенов отмечается снижение фибринолитической активности, вызываемое повышением содержания ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. Повышение активности РААС является важным механизмом формирования АГ у женщин в постменопаузе [92]. Влияние эстрогенов на сосудистую стенку осуществляется и путем снижения содержания ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме крови [72].

Для АГ в постменопаузе характерна постепенно прогрессирующая активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); гипокинетический тип кровообращения; рост ОПСС (периферическая вазоконстрикция); значительное увеличение САД и ДАД, в старших возрастных группах – изолированная АГ (ИСАГ); постепенное развитие менопаузального МС; задержка в организме хлорида натрия и воды [68].

1.3. Менопаузальные проявления у женщин с ММС и АГ.

У женщин в период позднего менопаузального перехода и постменопаузе изменяется синтез, секреция и активность нейротрансмиттеров, снижается допаминергический и повышается норадренергический тонус, изменяется функция гипоталамуса и лимбической системы что обуславливает появление вегето - сосудистых (приливы, потливость, сердцебиение и др.) и эмоционально - психических нарушений (изменение настроения, сна, поведенческие расстройства) у 90% женщин [67].

У женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² они минимальны (до пяти приливов в сутки), что можно объяснить внегонадным синтезом эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона, создающих дополнительное «депо эстрогенов». С этим патогенетическим механизмом (помимо генетического фактора) связано и более позднее наступление менопаузы у данной категории больных по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [78].

Урогенитальные нарушения встречаются у 90% пациенток. 87% женщин жалуются на сухость, зуд, жжение во влагалище, 51% – на диспареунию, 45,7% – на цисталгию и примерно 30% – на недержание мочи. Это обусловлено тем, что снижение уровня эстрогенов после наступления менопаузы приводит к прогрессирующим атрофическим процессам в слизистой оболочке мочеиспускательного канала, влагалища, мочевого пузыря, связочном аппарате тазового дна, в периуретральных мышцах. И

впоследствии формируется нейрогенный мочевой пузырь, нарушается уродинамика и постепенно нарастает объем остаточной мочи, создавая благоприятные условия для восходящей инфекции [58].

Описанные расстройства в совокупности с тяжелым эмоциональным стрессом приводят к снижению полового влечения у 90% женщин, а затем и невозможности половой жизни, что еще больше усугубляет депрессивное состояние, связанное с возрастными изменениями и отчасти с увеличением массы тела [58].

Что касается такого позднего осложнения менопаузального синдрома, как остеопороз, то чаще верифицируется лишь остеопения ($-1,5$ SD и меньше) [70]. Выраженность проявлений резорбтивных процессов в костной ткани имеет обратную зависимость от ИМТ. У женщин с нормальным ИМТ остеопороз встречается гораздо чаще, чем при избыточной массе тела или ожирении. Наличие остеопении, а не остеопороза, у женщин может быть обусловлено периферической конверсией половых стероидов (эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона) и/или гиперинсулинемией, приводящей к пролиферации остеобластов [70].

1.4. Анализ современных представлений оптимизации терапии МС с учетом индивидуализированного подхода.

Главные принципы терапии менопаузального перехода у женщин – это комплексный и индивидуальный подход с участием специалистов разного профиля (гинекологов, эндокринологов, кардиологов, терапевтов, диетологов) определение совместно с пациенткой реальных, достижимых целей компенсации проявлений данного синдрома и длительный мониторинг с тщательным контролем имеющихся факторов риска и / или сопутствующих заболеваний [6].

Согласно рекомендациям, терапевтические мероприятия при лечении пациенток с ММС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома.

1.5. Коррекция ожирения при ММС.

Фармакотерапия существенно повышает эффективность немедикаментозных методов лечения: способствует более значимому снижению массы тела, профилактике рецидивов, улучшению метаболических показателей, что в конечном итоге предопределяет увеличение приверженности больных к лечению.

Патогенетическими средствами для лечения ожирения являются препараты центрального действия, которые воздействуют на основные пути регуляции пищевого поведения, и не только обеспечивают эффективное снижение массы тела, но и способствуют выработке правильного пищевого поведения [55].

Единственным препаратом этой группы, зарегистрированным на территории РФ, является сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) – селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина. (рисунок. 1.3.) Вследствие двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т. е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза [7].



Рисунок 1.3. Механизм действия сибутрамина. Адаптировано из Rolls B. J. et al. Original Articles Sibutramine Reduces Food Intake in Non- Dieting Women with Obesity // *Obesity research.* – 1998. – Т. 6. – №. 1. – С. 1-11.

Первоначально сибутрамин проходил клинические исследования как антидепрессант. В ходе этих исследований было обнаружено его выраженное анорексигенное действие [32]. Благодаря центральному действию как на гомеостатический, так и гедонистический контроль аппетита сибутрамин способствует нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов (рисунок 1.4). За счет активации β_2 - и β_3 -адренорецепторов сибутрамин усиливает процессы термогенеза и увеличивает расход энергии в организме. Принципиальным свойством сибутрамина является то, что он способствует более раннему наступлению чувства сытости. Человек избавляется от патологической привычки переедать, результатом чего является постепенное и устойчивое снижение массы тела [32].



Рисунок 1.4. Основные мишени сибутрамина. Адаптировано из Romantsova T. I. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice //Obesity and metabolism. – 2015. – Т. 12. – №. 3. – С. 18-24.

Как показали исследования, 87% пациентов в дальнейшем придерживаются пищевого поведения, выработанного в процессе терапии сибутрамином [55]. Помимо снижения веса, терапия сибутрамином приводит к уникальным терапевтическим эффектам, касающимся снижения инсулинорезистентности, уменьшения выраженности артериальной гипертензии, способствует профилактике развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с ожирением. Комбинированный препарат сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза обладает самой широкой собственной доказательной базой по эффективности и безопасности среди всех сибутраминсодержащих препаратов [2].

Разрешенный для длительного применения сибутрамин (а сегодня показана безопасность непрерывного приема препарата в течение 1 года) помогает больным с ожирением в формировании правильных привычек питания [77].

В 2014 г. были подведены итоги самой крупномасштабной в мировой практике Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения веса при 6-месячном и 12-месячном курсе медикаментозной терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике «Весна» [17]. Общее число пациентов, включенных в программу, составило 34 719. В рамках программы проводился контроль безопасности применения сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза, а также оценивалось влияние терапии сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза на состояние здоровья и качество жизни пациентов. Основные результаты: применение препарата сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза позволило у 48% пациентов добиться целевого снижения массы тела на 10–14%, 44% пациентов избавились от диагноза «ожирение», а 11,6% пациентов достигли своей идеальной массы тела (рисунок 1.5).



Рисунок 1.5. Динамика контроля пищевого поведения в ходе программы «Весна». Адаптировано из А.П. Волынкина. Материалы конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии», 2014

Показано, что снижение массы тела с помощью фиксированной комбинации сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы приводит к улучшению показателей жирового и углеводного обмена (7–15%). Пациенты научились контролировать пищевое поведение, что служит гарантией закрепления полученных результатов и обеспечения стабильности снижения

массы тела. Контроль потребления пищи при приеме препарата сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза позволил пациентам выработать правильные привычки питания и снизить калорийность суточного рациона. Было отмечено, что систематический контроль состояния пациентов с сердечно-сосудистой патологией позволяет избежать возникновения осложнений и добиться положительной динамики показателей (снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений). В ходе программы «Весна» частота нежелательных лекарственных явлений составила всего 2,8%, что говорит о благоприятном профиле безопасности препарата сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза. Программа «Весна» стала первым серьезным шагом к управлению и профилактике рисков применения лекарственных препаратов для лечения ожирения и избыточной массы тела.

Эффективность и безопасность препарата сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза была продемонстрирована в ходе всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы «Примавера» для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике. В программе «ПримаВера» приняли участие 3095 врачей и 98 774 больных, находящихся на лечении в 1272 лечебных учреждениях из 142 городов Российской Федерации. Большинство больных ($n=41\ 431$, 59,3%) принимали препарат на протяжении шести месяцев, у значительной части пациентов ($n=26\ 263$, 37,7%) курс терапии был увеличен до 12 месяцев, остальные (2116 человека, 3%) ограничились трехмесячной терапией. Динамика антропометрических показателей свидетельствует о высокой эффективности используемого препарата. Снижение ИМТ за три месяца терапии составила $3,4 \pm 1,53$ кг/м² (в среднем $9,5 \pm 4,28$ кг), в то время как в группе шестимесячной терапии удалось добиться снижения ИМТ на $5,4 \pm 2,22$ кг/м² ($15,0 \pm 6,22$ кг) ($p < 0,001$).

В ходе программы проводилась оценка влияния терапии на качество жизни, с этой целью использовался «Опросник по оценке общего

самочувствия и эмоционального благополучия пациентов (русскоязычная валидированная версия The Well-Being Questionnaire, 12 – Item). Полученные данные, свидетельствует о том, что уменьшение массы тела и окружности талии сопровождалось снижением частоты негативных переживаний (согласно шкале негативного благополучия), повышением активности пациента, уровня эмоционального благополучия, т.е. в конечном итоге улучшением качества жизни в целом [13].

Важнейшей составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения является контроль состояния сердечно-сосудистой системы. Благодаря контролю терапии не наблюдалось значимого изменения уровня частоты сердечных сокращений (+0,22 уд/мин, -0,37 уд/мин и -0,86 уд/мин соответственно) ($p < 0,001$). В течение 12 месяцев терапии наблюдалось снижение САД и ДАД соответственно на 2,36 и 2,09 мм рт. ст., что соответствует данным о положительном влиянии снижения массы тела на сердечно - сосудистую систему [13].

В рамках программы была продемонстрирована хорошая переносимость препарата сибутрамин+МКЦ как при 6-, так и при 12-месячной терапии. Нежелательные явления были зарегистрированы у 2903 человек (4,1%) из них, по мнению врачей, причинно-следственная связь с приемом данного препарата может быть оценена как вероятная или определенная у 42% из этих пациентов (1219, 1,7%), возможная (т.е. не исключены и другие причины) – у 36% (1045, 1,5%). Серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было.

Таким образом, в настоящее время комбинированный препарат, в состав которого входят сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза, обладает широкой собственной доказательной базой по эффективности и безопасности. Применение данного препарата приводит к снижению массы тела, улучшению показателей углеводного и липидного обмена и позволяет научиться контролировать пищевое поведение. Лечение данным препаратом

- эффективно и безопасно при терапии ожирения в условиях реальной клинической практики.

1.6. Коррекция нарушений углеводного обмена при ММС.

ММС патогенетически тесно связан с сахарным диабетом 2 типа, так как в их основе лежат два взаимосвязанных механизма: нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и развивающийся со временем дефект биосинтеза инсулина β -клетками поджелудочной железы. Нарушения углеводного обмена являются одним из наиболее типичных и опасных компонентов ММС [58].

В поисках эффективных мер профилактики СД 2 типа большой интерес представляет раннее выявление нарушений углеводного обмена. Это обусловлено тем, что его макрососудистые осложнения представляют угрозу для жизни, прежде всего это ИМ, доля которого в структуре смертности достигает 65% [33].

Американская Диабетологическая Ассоциация в 2012г издала алгоритм ведения пациентов с преддиабетом, включающий следующие шаги:

✓ Направлять пациентов с НТГ, НГН, и А1С 5.7–6.4% на проведение превентивных мероприятий;

○ Цель – снижение массы тела на 7% от исходного;

○ Как минимум 150 мин/неделю умеренной физической активности;

✓ Мотивация на раннем этапе крайне важна для благоприятного исхода;

✓ Назначение метформина для профилактики развития СД2 при НТГ, НГН, или А1с 5.7–6.4%;

– Особенно при ИМТ² > 35 кг/м², возрасте <60 лет, и женщинам с ГСД в анамнезе;

– Ежегодное мониторирование пациентов с преддиабетом.

В настоящее время препаратом первого выбора является метформин, который не только непосредственно воздействует на ИР, но и обладает рядом благоприятных кардиоваскулярных и метаболических эффектов [33].

Одним из метаболических эффектов метформина является снижение или стабилизация массы тела, а также уменьшение отложения висцеральной жировой ткани [58].

Лечение метформином благоприятно сказывается на метаболизме липидов плазмы в связи с гиполипидемическим и антиатерогенным действием препарата. Он обладает способностью снижать на 10–30% окисление СЖК. Снижая концентрацию СЖК (на 10–17%), метформин не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина [26].

Имеются данные о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно–сосудистых заболеваний. Дополнительные кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови и т.д. [43]

Метформин влияет на пусковые механизмы развития атеросклеротического поражения через подавление повышенной адгезии моноцитов к эндотелию сосудов. Отмечено, что метформин уменьшает экспрессию рецепторов, которые вовлечены в процессы внутриклеточного накопления липидов. N. Ouslimani и соавторы изучали влияние метформина на экспрессию рецепторов конечных продуктов гликозилирования (RAGE) и лептинокисляемого рецептора (LOX–1). RAGE и LOX–1 – мембранные рецепторы эндотелия, вовлеченные в развитие атеросклеротического поражения. Метформин подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы. *In vitro* было показано ингибирующее влияние метформина на лейкоцит – эндотелиальное взаимодействие, а также экспрессию на поверхности эндотелия таких

молекул адгезии, как внутриклеточная молекула адгезии 1, сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 и E-селектин. Ряд экспериментальных работ свидетельствует об активном вмешательстве метформина в метаболизм липидов сосудистой стенки. Так, препарат ускоряет катаболизм ЛПНП, способствуя их конверсии в ЛПВП, снижает аккумуляцию эфиров холестерина в аорте, увеличивает содержание фосфолипидов и уменьшает содержание сфингомиелина [1].

Следует отметить, что метформин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Снижая отложение липидов в сосудистой стенке, уменьшая пролиферацию ГМК, нарушая адгезию, трансформацию моноцитов и способность захватывать липиды, метформин активно воздействует на ранние стадии развития атеросклероза. У больных ИС метформин оказывает протективные кардиоваскулярные эффекты, связанные с влиянием на систему гемостаза, реологию крови, функцию эндотелия и сосудистую реактивность. Так, препарат обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [54].

Выявлено, что метформин снижает уровень тромбоцитарного фактора 4 и b-тромбоглобулина, являющихся известными маркерами активации тромбоцитов. Антитромбическое действие метформина также включает снижение выработки молекул адгезии и фибриногена. Метформин уменьшает активацию тромбоцитов в местах повреждения сосудистой стенки [16].

Адиipoциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира. Исследования показали улучшение процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином. Оно обусловлено снижением уровня ИАП-1, инактивирующего тканевой активатор плазминогена [27]. Кроме того, метформин обладает и непрямым механизмом снижения уровня ИАП-1.

Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза. Окислительный стресс, который вызван комплексным ослаблением антиоксидантной системы и повышенным синтезом свободных радикалов у больных МС, является одной из важных причин поддержания ИР. Известно, что метформин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [44].

Среди многочисленных эффектов метформина с точки зрения профилактики ССЗ принципиальное значение имеет влияние на кровоток. Использование метформина усиливает капиллярный кровоток в скелетных мышцах и жировой ткани. Показано, что метформин улучшает эндотелиальную функцию через активацию синтазы NO эндотелия [8].

Учитывая общность патологических механизмов канцерогенеза и МС, в основе которых лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, большое значение имеет выявление антиканцерогенного эффекта метформина [89]. Высокий уровень инсулина в крови может способствовать росту опухолей через прямое воздействие на эпителиальные ткани, взаимодействуя с инсулиноподобным фактором роста (IGF), или косвенное, влияющие на уровень половых гормонов и адипокинов [35]. Использование метформина приводит к снижению уровня глюкозы в крови, уменьшению инсулинорезистентности, а также к угнетению клеточной пролиферации, синтезу белка и гликолиза. Оказывает тормозящий эффект на опухолевый рост путем активации АМФК (АМФ – активируемая протеинкиназа) и протеин киназы - мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). В исследовании Women's Health Initiative (WHI) показано, что длительная терапия метформином у женщин в постменопаузе снижает риск развития рака молочной железы и толстой кишки [50].

В настоящее время большое внимание уделяется активной профилактике СД 2 типа. Длительная и стойкая ИР предшествует клиническому проявлению СД 2 типа. Потеря β -клетками способности к гиперсекреции инсулина способствует развитию нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и клиническому СД. Риск развития СД 2 типа у пациентов с МС повышается в 7–9 раз по сравнению с лицами, не имеющими МС. В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) было убедительно показано, что терапия метформином (850 мг два раза в сутки) может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД 2 типа на 31% у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² и имеющих высокий риск развития СД 2 типа [124].

Однако в связи с нарастающей эпидемией СД 2 в мире и неутешительными прогнозами по росту распространенности данной патологии необходима разработка дальнейших путей профилактики развития СД 2. Избыточная массы тела/ожирение, гиподинамия, «старение населения» считаются основными причинами данной неблагоприятной тенденции [82].

Хронические осложнения гипергликемии остаются главной проблемой для большинства пациентов. СД 2 ассоциирован с различными сопутствующими метаболическими нарушениями, и является фактором высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза. Перспективным в этом плане представляются инкретиновые эффекты воздействия на механизмы регуляции аппетита, веса и основного обмена. По данным эпидемиологических исследований, в западных странах 8-14% взрослого населения имеют НТГ, у 4-7% выявлено НГН, а сочетание этих нарушений обнаружено у 3-4%. Ведущие эксперты Unwin N. и Zimmet P. на основании мета-анализа 8 крупных популяционных исследований показали, что во всем мире около 300 млн человек страдают НТГ [156].

По данным исследования NATION распространенность предиабета в Российской Федерации составила 19.3% [119]. По результатам данного исследования распространенность СД 2 типа повышалась по мере

увеличения возраста, что соответствует ранее опубликованным данным [113]. А также, наиболее высокая частота развития СД 2 типа отмечалась у людей в возрасте 65–69 лет. Полученные сведения важны, так как в этой возрастной группе наблюдается высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы, терапия которых становится более сложной при наличии сопутствующего СД [112, 135]. Говоря о половых различиях, в проведенном исследовании установлено, что исходно распространенность СД 2 типа была статистически значимо выше среди женщин, чем среди мужчин. Интересен тот факт, что доля женщин с ранее диагностированным СД 2 типа была выше, чем мужчин практически во всех возрастных группах. Это наблюдение может быть отражением более частого скрининга женщин на предмет наличия НТГ и СД 2 типа в период беременности и менопаузы или в связи с более частым развитием ожирения. Результаты исследования NATION также продемонстрировали большую распространенность СД2 у лиц с избыточной массой тела и ожирением риска развития СД 2 типа [148].

Таким образом, среди взрослого населения число лиц с преддиабетом, в частности с НТГ, в два раза больше по сравнению с числом больных СД 2 типа, и по прогнозу в ближайшие 20 лет эта тенденция будет сохранена. Многочисленные исследования также подтверждают, что НТГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [138,153]. Согласно результатам исследования DECODE (продолжительность 7,3 лет), у лиц с НТГ постпрандиальная гликемия сопряжена с увеличением риска смерти, обусловленной ССЗ в 1,32 раза, по сравнению с теми, у кого уровень сахара крови был в пределах нормы, тогда как у лиц с НГН риск увеличивается в 1,14 раза [152]. С другой стороны, среди лиц с ССЗ увеличивается число больных с различными нарушениями углеводного обмена. В многоцентровом исследовании Euro Heart с участием 110 центров из 25 европейских стран показано, что у трети больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом, выявлено НТГ, при этом СД зарегистрирован у 20%, а НГН у 7% больных [90]. Нарушения

углеводного обмена, в частности НТГ, являются независимым фактором риска ССЗ [42]. Своевременное выявление промежуточной стадии нарушения углеводного обмена позволяет прогнозировать риск развития СД и может служить надежной платформой для его профилактики. Это заключение нашло свое подтверждение в последних рекомендациях по лечению СД, преддиабета и ССЗ, согласно которым контроль гликемии даже у больных с преддиабетом является важной мерой профилактики развития внезапной сердечно - сосудистой смерти [130].

Крупные исследования применения инкретин - направленной терапии при установленном СД 2 типа показали, что ингибирование фермента ДПП-4 улучшает активность гормонов - инкретинов и нормализует соотношение инсулина к глюкагону у пациентов, улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с СД 2 [144].

В патогенезе развития нарушений углеводного обмена наряду с традиционными факторами (инсулинорезистентность, дисфункция β -клеток) существенный вклад вносят такие метаболические нарушения, как дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, гиперглюкагонемия, ускоренный липолиз в жировой ткани, повышение почечной реабсорбции глюкозы и резистентность к инсулину в головном мозге с нарушением пищевого поведения [102, 117].

Концепция сниженного «эффекта инкретинов» при СД 2 послужила основанием для внедрения в клиническую практику нового класса гипогликемических препаратов – ИДДП - 4.

При ингибировании ДПП-4 повышается концентрация двух известных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида -1 (ГПП-1) и глюкозозависимогоинсулинотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов

способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ. ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы [73]. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. Кроме влияния на секрецию инсулина и стимуляцию биосинтеза инсулина, ГПП-1 оказывает замедление опорожнения желудка, снижение потребления пищи, кроме того, он оказывает трофические эффекты на клетки поджелудочной железы [9].

В исследовании TECOS (двойное слепое рандомизированное (1:1) плацебоконтролируемое клиническое исследование) оценивались сердечно - сосудистых исходов у 14 671 пациента с СД типа 2 на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут по сравнению с приемом плацебо. Был подтвержден профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина у больных с высоким риском сердечно - сосудистых осложнений: отсутствие статистически достоверных различий по показателю частоты комбинированных сердечно - сосудистых событий (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального ИМ, нефатального инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) по сравнению с традиционным лечением. Было также продемонстрировано отсутствие увеличения числа госпитализаций по поводу СН в группе пациентов, получавших ситаглиптин, по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими плацебо [111].

В наблюдательном исследовании Odyssee пациенты с СД 2 типа получали комбинированную терапию «ситаглиптин + метформин» или препараты сульфонилмочевины в комбинации с метформином [157]. Оба вида терапии показали сопоставимый сахароснижающий эффект: за 36 месяцев наблюдения средний уровень HbA1c в обеих группах снизился на 0,6%. Однако количество эпизодов симптоматической гипогликемии

в группе «ситаглиптин + метформин» было в два раза меньше, чем в группе «препараты сульфонилмочевины + метформин». В группе «ситаглиптин + метформин» масса тела снизилась на 2,5 кг, в группе «препараты сульфонилмочевины + метформин» – на 1,6 кг [157].

По результатам российского наблюдательного исследования ДИА-ДА комбинация ситаглиптина и метформина продемонстрировала хорошую эффективность [37].

Кроме того, современные ИДПП-4 удобны в применении, имеют долгосрочные положительные воздействия на функцию б-клеток.

Не меньший интерес представляют негликемические эффекты ингибиторов ДПП-4: влияние на артериальное давление, липиды, факторы воспаления, эндотелий, кардиомиоциты. Как следствие, возможность предупреждать развитие и прогрессирование микроангиопатии [14].

Кардиопротективный эффект при ингибировании ДПП-4 заключается прежде всего в метаболическом воздействии, прямом и опосредованном. Это активация синтеза оксида азота, уменьшение маркеров воспаления, активация нейропептидов, которые увеличивают сосудистую протекцию. Основными механизмами антиатерогенного действия ГПП-1 являются замедление всасывания в кишечнике липидов, улучшение эндотелиальной функции, уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и активности макрофагов и пенистых клеток атеросклеротической бляшки, снижение аппетита и, как следствие, массы тела [31].

Доказанные кардиопротективные, нефропротективные и другие положительные негликемические эффекты подтверждают плеiotропное действие представителей данного класса. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 можно рассматривать в качестве патогенетически обоснованной терапии нарушений углеводного обмена у женщин.

1.7. Антигипертензивная терапия при ММС у женщин.

АГ как компонент ММС имеет специфические особенности: нарушения транспорта ионов, активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин - альдостероновой системы, усиленный синтез свободных жирных кислот и дисфункция эндотелия. Это приводит к нарушению гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней. При сочетании АГ с метаболическими нарушениями часто выявляется концентрическая гипертрофия левого желудочка, которая может ассоциироваться с нарушением циркадного ритма суточного профиля АД за счет отсутствия ночного снижения САД и ДАД. По мнению R.Fagard, большая вариабельность и нарушение суточного ритма АД являются независимыми факторами риска ССЗ [88].

Особенности развития АГ у женщин в менопаузальном переходе могут быть опосредованы гипоэстрогенемией, способствующий нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию оксидативного стресса. Эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом благодаря увеличению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота (NO-синтетаза) посредством взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами α -типа и увеличения продукции вследствие этого NO – эндотелиального фактора релаксации сосудов. дефицит эстрогенов приводит к АГ за счет активизации симпатической нервной системы (СНС). У женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с пременопаузальным повышены плазменные уровни норадреналина. В свою очередь, главный эффектор СНС норадреналин способствует повышению активности РААС, что может привести к повышению артериального давления (АД) вследствие увеличения уровня ангиотензина II (АТ II) [155].

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, препаратами первой линии коррекции АГ у лиц с МС являются

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) и антагонисты кальция [40].

В нескольких крупномасштабных исследованиях было показано преимущество ингибиторов АПФ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (бета-блокаторы, антагонисты кальция) по снижению сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с ММС [48].

Преимуществом ИАПФ является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Результаты крупных многоцентровых исследований ASCOT и HOPE установили снижение заболеваемости СД у больных, получавших ИАПФ. Аналогичные данные получены для препаратов группы блокаторов рецепторов ангиотензина II [74].

Применение ИАПФ способствует снижению вероятности развития сердечно - сосудистых осложнений при наличии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска не только у пациенток с АГ, но и у женщин с высоким нормальным АД. Клиническая эффективность ИАПФ на всем протяжении сердечно - сосудистого континуума объясняется их способностью модулировать деятельность РААС, одним из компонентов РААС является ангиотензинпревращающий фермент, локализованный непосредственно на мембранах эндотелиоцитов мелких артерий и артериол. Следовательно, применение ИАПФ для коррекции эндотелиальной дисфункции способствует восстановлению структуры и функции эндотелия артерий, что является патогенетически обоснованным [67].

Периндоприл – ИАПФ, подавляет активность АПФ, приводит к снижению уровня АТ II и повышению активности ренина в плазме (подавляя отрицательную обратную связь высвобождения ренина) и к снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит к повышению активности циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система простагландинов. В отличие от нерастворимых в липидах ИАПФ, таких как лизиноприл, у периндоприла отмечено высокое сродство к тканевому АПФ,

что существенно увеличивает локальную секрецию брадикинина тканями [49]. Наличие у периндоприла самой высокой по сравнению с другими ИАПФ селективности связывания с брадикинином способствует снижению апоптоза эндотелиальных клеток.

Периндоприл обладает наиболее высокой аффинностью к тканевой РААС.

Среди ИАПФ периндоприл является безусловным лидером по количеству рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований с достоверным снижением первичных точек, включающих в себя общую и/или сердечно - сосудистую смертность.

По данным международных рандомизированных клинических исследований – РКИ (PERSPECTIVE, PERFECT, PERTINENT, проведенные в рамках исследования EUROPA), периндоприл обладает высокой эффективностью, безопасностью в отношении вторичной фармакологической профилактики сердечно - сосудистых событий – инфаркта миокарда (ИМ), хронической СН, инсульта, СД.

В РКИ PERFECT отмечался достоверный прирост эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии по результатам ультразвукового исследования [103]. PERSPECTIVE показало уменьшение прогрессирования коронарного атеросклероза [142]. PERTINENT продемонстрировало влияние периндоприла на уровень некоторых воспалительных маркеров [95].

Результаты метаанализа 26 (108 212 участников) двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований по сравнительной эффективности ИАПФ и БРА для профилактики осложнений ССЗ свидетельствовали о том, что прием ИАПФ по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта (отношение шансов – ОШ 0,830 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,744–0,927; $p=0,001$); снижению риска развития ИМ (ОШ 0,811 при 95% ДИ 0,748–0,879; $p<0,001$); инсульта (ОШ 0,796 при 95% ДИ 0,682–0,928; $p<0,004$); общей смертности (ОШ 0,908 при 95% ДИ 0,845–0,975; $p=0,008$);

риска развития новых случаев СН (ОШ 0,789 при 95% ДИ 0,686–0,908; $p=0,001$) и развития новых случаев СД (ОШ 0,851). Результаты мета-анализа продемонстрировали, что у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ без СН прием как ИАПФ, так и БРА приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя – смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта. Кроме того, применение ИАПФ приводит к статистически значимому снижению общей смертности, частоты развития новых случаев СН и СД. Следовательно, применение БРА может быть приемлемой альтернативой ИАПФ (при непереносимости ИАПФ) у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ. Применение БРА у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ без СН приводит лишь к статистически значимому, но менее выраженному снижению комбинированного показателя и снижению частоты развития новых случаев СД, но не снижает общую смертность и частоту развития новых случаев СН [15].

При назначении гипотензивной терапии необходимо убедиться в ее метаболической нейтральности. Периндоприл оказывает благоприятный эффект на липидный и углеводный профили. Данные исследований показали, что гиполипидемическое и гипогликемическое действие отмечается лишь у периндоприла, что, вероятно, связано со снижением концентрации АТ II и повышением уровня в крови кининов. Кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. Периндоприл способствует восстановлению раннего пика секреции инсулина.

В исследовании ПРАВИЛО – Престариум А- Высокая эффективность в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией в широкой клинической практике - назначение периндоприла в дозе 10 мг позволило не только достичь целевого АД у большинства пациентов, но и улучшить показатели липидного спектра – был снижен уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, соответственно, на 15 и

16%, повышен уровень липопротеидов высокой плотности на 9% [45]. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что периндоприл обладает дополнительными плеiotропными эффектами. При инсулинорезистентности синтез NO приводит к вазодилатации и подавлению пролиферативных процессов в стенке сосуда, что ведет к уменьшению инсулинорезистентности и улучшению функции эндотелия [45].

Таким образом, коррекция АГ и дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе, как стратегическая линия эффективного предупреждения сердечно – сосудистых осложнений, должна быть обязательной частью терапевтических и профилактических программ. Раннее начало модификации образа жизни в перименопаузе с использованием нефармакологической и фармакологической коррекции применением периндоприла, обладающего выраженным эндотелийпротективным действием, способно уменьшать апоптоз эндотелиоцитов, восстанавливать структуру и функцию эндотелия и тем самым замедлять прогрессирование АГ в менопаузе, что позволит предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений и СД у женщин.

1.8. Коррекция нарушений липидного обмена.

После осуществления программы NCEP –АТР III были опубликованы руководящие принципы, касающиеся интерпретации нарушений липидного профиля, ведения и лечения пациентов с дислипидемией [137], однако в них не проводится никаких различий между мужчинами и женщинами по этим вопросам. Согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 [127], дислипидемия является одним из основных признаков МС и фактором риска раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулинозависимого транспорта глюкозы. Однако также не содержат данных об особенностях этих нарушений и их коррекции у женщин.

Первичной целью для профилактики атеросклеротического поражения сосудов является достижение нормального уровня ХС ЛПНП менее 3,4 ммоль/л с помощью диеты. В случае безуспешности мероприятий по изменению образа жизни и в зависимости от степени выявленного сердечно-сосудистого риска может потребоваться использование гиполипидемических средств.

У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить градацию риска ССО по системе SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). При риске > 5% рекомендовано более интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибратов для достижения строгих целевых уровней показателей ЛС. Больным с МС в связи с высоким риском развития ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

К сожалению, эти препараты у женщин назначаются достаточно редко и в неэффективных дозировках. Например, в известном исследовании Heart and Estrogen/progestin Re-placement Therapy (HERS) почти половина женщин с установленным диагнозом ССЗ не получали специфическую терапию для нормализации липидного спектра [99]. К настоящему времени существует небольшое число работ об использовании комбинации МГТ с различными гиполипидемическими средствами [30]. Показано, что комбинация МГТ, назначенная для купирования менопаузальных симптомов, и фибратов в качестве первичной профилактики ИБС может обеспечить дополнительное преимущество по сравнению с использованием монотерапии фибратами, омега-3-ПНЖК, однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения [67].

1.9. Влияние МГТ на метаболические нарушения у женщин в постменопаузе.

Современный подход к терапии ММС – восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных

препаратов, которые способны улучшить общее состояние женщин в постменопаузе, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений, не сопровождающихся побочными эффектами.

В настоящее время МГТ в том или ином виде в перименопаузе и постменопаузе получают 20 миллионов из 470 миллионов женщин нашей планеты. Частота и вариант использования МГТ варьируют в значительных пределах -10-40% и обусловлены как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью медицинских работников и населения в целом. Что касается частоты использования МГТ в России, то данный показатель не превышает 130 тыс (0,6%) [67].

Одна из наиболее серьезных проблем - это эффективность назначения МГТ женщинам с метаболическими нарушениями в постменопаузальный период.

В ряде исследований было показано, что гормональная терапия улучшает качество жизни и уменьшает риск развития сердечно - сосудистых осложнений (ССО) (DOPS, 2012; NHS, 2000; PEPI, 1995; BEST, 2001, WHISP, 2006). С другой стороны накоплены данные, указывающие на то, что гормональная терапия увеличивает частоту возникновения артериальных и венозных тромбозов и риск онкологических заболеваний (WHI, 2002; HERS 1998; HERSII 2002; PHASE 2002; ESPRIT 2002; LIFT 2008). Отрицательные результаты исследований могли быть связаны с их дизайном: возраст женщин, длительный прием гормональной терапии, разные режимы, дозы, пути введения и типы применяемых гормонов, включались женщины с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [20].

Противоречивые данные получены при назначении различных режимов гормональной терапии на метаболические показатели, гемостазиологический гомеостаз в связи с возможным риском тромбозов, влияние на липидный, углеводный обмен, уровень АД, мало изучено влияние на начальные структурные изменения, эластические свойства артериальной стенки и параметры микроциркуляции [149].

Значимость эстрогенного дефицита в формировании менопаузального метаболического синдрома и сердечно - сосудистых осложнений закономерно ставит вопрос о возможности их профилактики с помощью препаратов, содержащих аналоги эндогенного эстрадиола. Большое число наблюдательных исследований предполагают, что менопаузальная терапия эстрогенами и, с меньшим объемом доказательств, эстроген/прогестагенная терапия связаны с существенной редукцией сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности. Однако согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013г. менопаузальная гормональная терапия и модуляторы эстрогеновых рецепторов не рекомендуются и не должны назначаться для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а должны назначаться только по строгим показаниям [127].

Решение о проведении МГТ принимается с учетом жалоб, симптомов эстрогенного дефицита, качества жизни и общих показателей здоровья, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска такие, как возраст, длительность постменопаузы, риск венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы.

Обследование женщин перед началом назначения МГТ проводится главным образом с целью раннего выявления гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Необходимый комплекс обследований:

Общее обследование:

- индекс массы тела;
- артериальное давление, клинический анализ крови; общий анализ мочи;
- гинекологическое исследование;

Обязательные обследования:

- уточнение личного и семейного анамнеза: гистер- или овариэктомия;
- онкологические заболевания репродуктивных органов;

- тромбозы;
- порфирия;
- остеопороз / переломы;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- заболевания ЖКТ;
- диабет;
- деменция;
- заболевания щитовидной железы;
- курение / алкоголизм;
- питание;
- физические нагрузки
- онкоцитологическое исследование - PAP-тест;
- УЗИ органов малого таза
- обследование молочных желез: пальпация, маммография в 2-х проекциях в 35-50 лет каждые 2 года, при неблагоприятном анамнезе и после 50 лет - ежегодно;
- липидограмма (ОХС, ЛПНП- ХС. ЛПВГ1-ХС);
- глюкоза и ГТГ в крови
- гемостазиограмма

Условные обследования (при соответствующих данных анамнеза):

- показатели АЛТ и АСТ
- УЗИ печени и печеночные ферменты;
- денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра;
- определение уровня витамина D;
- колоноскопия;
- гемостазиограмма + D-димер;
- ФСГ, Е2, пролактин, АМГ (после гистерэктомии или для уточнения овариального резерва);
- кровь на тромбофилические мутации [53].

Несмотря на то, что назначение МГТ только для коррекции СС риска не рекомендовано, назначенная по показаниям менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может способствовать улучшению профиля сердечно-сосудистого риска благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы; также было показано, что МГТ снижает частоту вновь диагностированного сахарного диабета [62].

МГТ в настоящее время назначается при наличии вазомоторной симптоматики климактерического синдрома, урогенитальных расстройствах и высоком риске остеопороза у женщин пери- и постменопаузального возраста. Ранняя (до 45 лет) или преждевременная (до 40 лет) менопауза является независимым показанием для назначения МГТ. Рекомендуется придерживаться так называемой «временной» гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет [103].

Для получения благоприятного эффекта на метаболические процессы и сердечно-сосудистую систему время начала МГТ является критическим фактором, поскольку эстрогены обладают, в основном, профилактическим воздействием. Существуют четкие и надежные доказательства того, что терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы (часто называемый «окном возможностей» или гипотезой «выбора времени»), и может причинять вред, если она начата более чем через 10 лет после менопаузы [78].

Три последних проспективных исследования по МГТ, в которых изучались коронарные заболевания, - DOPS, KEEPS и ELITE. В Датском исследовании профилактики остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study – DOPS) участвовали женщины с недавно наступившей менопаузой, которые получали стандартные дозы эстрадиола и норэтистерона открытым методом, либо не получали терапию, в течение 10 лет с последующим наблюдались в течение 16 лет после отмены МГТ. Отмечено значительное

снижение смертности и случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности. Исследование раннего назначения эстрогенов с целью профилактики (Kronos Early Estrogen Prevention Study - KEEPS) не показало различий между комбинированными эквинными эстрогенами (КЭЭ) в дозе 0,45 мг, трансдермальным эстрадиолом в дозе 0,05 мг и плацебо с точки зрения промежуточных конечных точек: влияние на толщину слоя интима-медиа каротидной артерии и коронарный кальций [147]. В данном исследовании использовались конъюгированные эстрогены, которые представляют собой так называемые “натуральные” эстрогены. Они не содержат эстрогенов человека, их получают из мочи жеребых кобыл. Поэтому более правильно употреблять термин конъюгированные эквин-эстрогены. В их состав входят около 10 компонентов, обладающих эстрогенным эффектом.

В исследовании с ранним назначением эстрадиола в сравнении с поздним (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol - ELITE) изучалось влияние перорального эстрадиола в дозе 1 мг и плацебо в двух группах женщин: одна - 10 лет после менопаузы, вторая – 6 лет после менопаузы [115]. Было показано уменьшение толщины слоя интима-медиа со временем у более молодых женщин и отсутствие изменений в группе более старшего возраста, что подтверждает тот факт, что для воздействия на прогрессирование коронарного заболевания важно время применения эстрогенов. По данным мета-анализа 30 исследований смертность снижалась, если средний возраст женщин на момент начала МГТ был моложе 60 лет.

Препараты для МГТ могут включать эстрогены, прогестагены и андрогены и различаются по составу, дозе активных лекарственных веществ и способу введения.

В настоящее время для проведения МГТ при менопаузе и климактерическом состоянии используются следующие группы препаратов [53]:

1. Монопрепараты женских половых гормонов:

- эстрогены – эстрадиол, эстриол;
- прогестагены – левоноргестрел, дидростерон, прогестерон;
- синтетические аналоги.

2. Комбинированные препараты для циклической терапии:

- двухфазные
- трехфазные

3. Комбинированные препараты для непрерывной терапии (монофазные препараты).

Современные комбинированные препараты для МГТ в своем составе содержат одинаковый эстрогенный компонент – 17β -эстрадиол [57], который в минимально эффективной дозе обеспечивает благоприятные или нейтральные метаболические эффекты, купирует вазомоторные симптомы. Прогестероновый компонент используется с целью предотвращения гиперплазии эндометрия и развития рака при интактной матке.

Тщательный выбор прогестагена является ключевым фактором сохранения и усиления благоприятных эффектов эстрогенов на сердечно - сосудистую систему. Наиболее перспективной комбинацией для использования у женщин с ММС является комбинация с дроспиреноном, обладающая выгодным для сердечно-сосудистой системы фармакологическим профилем. Дроспиренон (ДРСП) –прогестаген, являющийся производным 17α -спиронолактона и антагонистом альдостероновых рецепторов, характеризуется выраженной антиминералокортикоидной активностью, умеренным антиандрогенным влиянием, у него отсутствуют нежелательные андрогенные и глюкокортикоидные свойства [30].

Дроспиренон обладает высоким сродством к прогестероновым и минералокортикоидным рецепторам, низким сродством к андрогенным рецепторам и при этом не связывается с эстрогенными рецепторами. Важно отметить, что дроспиренон характеризуется крайне низкой

минералокортикоидной активностью, но при этом обладает значительной антиминералокортикоидной активностью [18].

Преимущества антиминералокортикоидного действия обуславливаются наличием в постменопаузе относительного избытка альдостероновых влияний ввиду отсутствия ингибирующего эффекта эндогенного прогестерона [44].

Последствия относительного альдостеронового избытка:

- задержка натрия;
- потеря калия и магния;
- фиброз и некроз миокарда;
- воспаление, повреждение, фиброз сосудов;
- протромботический эффект, нарушение фибринолиза;
- центральный гипертензивный эффект;
- эндотелиальная дисфункция;
- активация катехоламинов;
- снижение вариабельности пульса;
- желудочковая аритмия.

В совокупности патофизиологические особенности избытка альдостерона приводят к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний [67].

Дроспиренон обладает существенным потенциалом для улучшения эндотелиальной дисфункции и уменьшения частоты внезапной смерти от сердечных причин. Эти свойства дроспиренона в комбинации с эстрадиолом оказывают кардиопротективное воздействие у женщин.

Оральные препараты, содержащие комбинацию эстрадиол/дроспиренон, уже продемонстрировали значимое снижение АД у женщин с гипертензией в постменопаузе [61].

В другом исследовании отмечено клинически значимое снижение АД у пациенток с АГ I и II стадии на фоне использования комбинации эстрадиола с дроспиреноном, при отсутствии влияния на уровень АД у женщин с нормальными его показателями [103].

Эта фиксированная комбинация гормонов успешно сочетается с антигипертензивными средствами различных классов, такими, как ИАПФ, БРА, диуретиками и позволяет получать дополнительный эффект [103].

Недавно проведенное исследование EURAS, оценивавшее риск сердечно-сосудистых событий при использовании МГТ с дроспиреноном по сравнению с другими прогестагенами, установило, что риск венозной тромбоэмболии при использовании МГТ с дроспиреноном эквивалентен риску, возникающему при использовании других препаратов МГТ. В то же время частота негативных событий, связанных с артериальным тромбозом (инсульт, острый инфаркт миокарда), составила 5,5 событий на 10 тыс. женщин-лет при использовании МГТ с дроспиреноном по сравнению с 21,2 событиями на 10 тыс. женщин-лет при использовании других оральных низкодозированных препаратов для МГТ [114].

Совокупность антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов дроспиренона предотвращают накопление висцерального жира. Комбинация эстрадиол/дроспиренон способствует снижению веса до 1,5 кг и уменьшению ОТ уже в течение первого года терапии [75].

Комбинация 17 β -эстрадиол/дроспиренон является оптимальным выбором МГТ для всех женщин в постменопаузе, но особенно – для группы кардиометаболического риска. Использование МГТ с дроспиреноном предоставляет дополнительные возможности для предупреждения АГ, ожирения и других компонентов ММС, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве препарата первого выбора в лечении менопаузальных расстройств у женщин с МС и повышенным риском ССО [6].

В связи с этим актуальный научно-практический интерес представляет изучение влияния ДРСП-содержащей гормональной терапии на кардиометаболические риски. Проведение таких исследований способствует оптимизации ведения женщин в менопаузальном периоде [6].

Однако стоит еще раз отметить, что решение о начале или продолжении МГТ принимается врачом совместно с пациенткой, а также при тщательном взвешивании потенциальной пользы и риска гормональной терапии.

В соответствии с рекомендациями Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS), в настоящее время наиболее эффективным средством коррекции вазомоторных симптомов и урогенитальных осложнений является МГТ [89].

Эксперты IMS рассматривают МГТ в контексте общей стратегии поддержания здоровья женщины в пери- и постменопаузе, содержащей рекомендации относительно образа жизни, диеты, физических упражнений, отказа от курения и безопасных уровней потребления алкоголя, используя этот термин для обозначения различных видов лечения, включая применение эстрогенов, прогестагенов и комбинированных гормональных препаратов.

Главным условием эффективности и безопасности лечения климактерического синдрома является своевременность.

Одним из принципов IMS в отношении МГТ является персонализация, которая учитывает не только объективное состояние, наличие менопаузальных симптомов, необходимость профилактики, данные наследственного и семейного анамнеза, но и личные пожелания и предпочтения женщины [66].

Главные цели терапии ММС у женщин в постменопаузе – это комплексный и индивидуальный подход с участием специалистов разного профиля (гинекологов, эндокринологов, кардиологов, терапевтов, диетологов), определение совместно с пациентом реальных, достижимых целей компенсации проявлений данного синдрома и длительный мониторинг с тщательным контролем имеющихся факторов риска и/или сопутствующих заболеваний [58].

Таким образом, необходимость МГТ, оптимальные сроки ее начала, продолжительность, рецептура и пути введения препаратов определяется индивидуально для каждой женщины. Вместе с тем не следует

рекомендовать МГТ при отсутствии четкого показания для ее применения [57].

1.10. МГТ и риск развития рака.

В рекомендациях многих медицинских сообществ, таких как IMS, Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society (NAMS)) и Эндокринологическое общество (Endocrine Society), определено свое отношение к МГТ. В совместном заявлении, подготовленном IMS, Американским обществом по репродуктивной медицине (American Society for Reproductive Medicine (ASRM)), Эндокринным обществом подчеркивается, что менопаузальной гормональной терапии принадлежит важная роль в лечении менопаузальных симптомов у женщин в переходном периоде и в постменопаузе.

В рекомендациях Международного общества по менопаузе подчеркивается, что МГТ – это не стандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине [103]. Польза и риски терапии значительно отличаются в зависимости от конкретных клинических обстоятельств. Проведенные за прошлое десятилетие исследования помогли понять, что риски могут быть минимизированы с помощью выбора оптимального препарата и режима терапии. Этот вопрос приобретает особую значимость, потому что в настоящее время раздвигаются временные рамки использования МГТ у женщин, имеющих показания для этой терапии. В рекомендациях IMS (2013 г.) говорится: «Нет никаких причин накладывать произвольные ограничения на продолжительность МГТ»

Несмотря на все возрастающую популяцию женщин, перешагнувших порог менопаузы, использование МГТ для лечения климактерических симптомов в большинстве стран мира остается неоправданно низким, как и долговременная приверженность этой терапии [79].

Одним из ограничивающих факторов для назначения МГТ широкой популяции пациенток является наличие данных о повышении риска развития

определенных видов раковых опухолей (рак молочных желез, рак эндометрия) у пациенток, которым назначалась МГТ поздно [103]. Степень взаимосвязи между РМЖ и использованием МГТ у женщин в постменопаузе остается дискуссионным вопросом. Возможное повышение риска РМЖ, ассоциированное с МГТ, является небольшим (менее 0,1% в год, что соответствует частоте $< 1,0$ случая на 1 000 женщин в течение одного года применения) и более низким, чем с малой физической активностью, ожирением и потреблением алкоголя.

Данные РКИ WHI продемонстрировали отсутствие повышения риска у женщин на МГТ в течение 5–7 лет от начала терапии. Исследование WHI также продемонстрировало, что применение терапии комбинированными эстрогенами (КЭЭ) в течение 7,1 лет снижает риск РМЖ и смертность у женщин после гистерэктомии. Однако большинство испытуемых в исследовании WHI имели избыточный вес или страдали ожирением, что, возможно, повлияло на исходный показатель риска РМЖ. Поэтому полученные данные не могут с высокой степенью достоверности быть экстраполированы на более молодых и менее тучных женщин [97].

В нескольких наблюдательных исследованиях было показано, что длительное назначение монотерапии эстрогенами может быть связано с небольшим увеличением относительного риска РМЖ у худых женщин младшего возраста, но более низким, чем при использовании комбинированной терапии. Например, в проведенном в Великобритании крупном наблюдательном исследовании миллиона женщин (Million Women Study, MWS) был поставлен вопрос о долгосрочной безопасности МГТ в отношении риска РМЖ. Недавно был проведен критический анализ результатов MWS с применением критериев причинной связи, таких как возможная систематическая ошибка оценки и биологическое правдоподобие, выявивший несколько дефектов дизайна этого исследования, которые потенциально могли способствовать искажению полученных результатов [133].

Кроме того, по-видимому, отсутствуют различия в отношении риска РМЖ при пероральном или трансдермальном путях введения эстрогенов. Однако пока недостаточно данных крупных клинических исследований, чтобы четко оценить возможные различия в заболеваемости РМЖ при применении различных типов, доз и путей введения эстрогенов, прогестерона и андрогенов [103].

Исходная маммографическая плотность является независимым фактором риска развития РМЖ. Некоторые препараты МГТ повышают маммографическую плотность преимущественно у женщин с высокой исходной плотностью молочных желез.

Неизвестно, коррелирует ли МГТ-индуцированное повышение маммографической плотности с повышением риска РМЖ.

Повышение маммографической плотности, связанное с комбинированной эстроген-прогестагенной терапией, может затруднить диагностическую интерпретацию маммограмм [103].

Некоторое повышение риска РМЖ, наблюдаемое при использовании МГТ, может быть частично снижено с помощью отбора женщин с более низким индивидуальным исходным риском (например, с отсутствием исходного или препарат-индуцированного повышения плотности молочных желез) и информирования женщины о некоторых профилактических мерах по изменению образа жизни (снижении веса, потребления алкоголя и повышении физической активности) [51].

МГТ не повышает риск РМЖ у женщин с лишним весом или тучных женщин, в то время как у женщин без лишнего веса такое повышение наблюдается [103].

Рак эндометрия

Монотерапия эстрогенам вызывает дозозависимую стимуляцию эндометрия. Для нейтрализации данного эффекта женщины с маткой должны получать прогестагены [103].

Применяющиеся в течение продолжительного периода схемы комбинированной эстроген-прогестагенной терапии ассоциируются с более низкой частотой развития рака эндометрия по сравнению с обычной популяцией женщин.

В настоящее время не рекомендуется назначать низкие и ультранизкие дозы эстрогенов без добавления прогестагенов вследствие потенциальной возможности развития гиперплазии/рака эндометрия [4].

Риск рака яичников

Данные о развитии рака яичников на фоне МГТ противоречивы. Одни исследователи утверждают, что имеется некоторое увеличение риска при длительности МГТ свыше 10 лет, другие - отрицают наличие такой взаимосвязи. Если в проспективных РКИ (WHI, HERS) не было выявлено достоверного повышения риска рака яичников, то в некоторых наблюдательных исследованиях обнаружено незначительное повышение риска, особенно при длительном применении МГТ [19].

Так, в NHS отмечено повышение риска рака яичников у женщин, принимающих МГТ в настоящее время (OR=1.41(95% ДИ 1.07–1.86), а также у тех участниц исследования, которые получали ее > 5 лет назад (OR=1.52 (95% ДИ 1.01–2.27)). Обращало внимание, что если применение монотерапии эстрогенами коррелировало с повышением риска эпителиального рака при 5-летнем применении (OR=1.25, 95% ДИ 1.12–1.38), то на фоне комбинированных форм препаратов в течение такого же промежутка времени OR составил только 1.04 (95% ДИ 0.82–1.32), т.е. не было обнаружено достоверных изменений этого показателя.

The Million Women Study (MWS) —наблюдательное исследование, проводившееся в рамках национальной скрининговой программы по изучению заболеваний молочных желез у жительниц Великобритании. При проведении маммографического исследования участницы заполняли анкету, в которой наряду с ответами на различные вопросы сообщали о применении

ими МГТ. Абсолютный риск рака яичников составил только один дополнительный случай заболевания на 2500 женщин, а смертность — один дополнительный случай на 3300 женщин после 5 лет лечения. Не было отмечено повышения риска у женщин, получавших МГТ менее 5 лет, а те, кто использовал ее ранее имели риск, сходный с таковым у женщин, которые никогда не получали эту терапию. Значимых отличий риска заболевания в зависимости от типа МГТ не было выявлено: на фоне монотерапии эстрогенами и комбинированных режимов терапии ОР был сходным: 1.34 и 1.14, соответственно. Повышение риска отмечалось у пациенток после гистерэктомии по сравнению с женщинами с интактной маткой: ОР=1.47 (95% ДИ 1.18–1.83) против ОР=1.12 (95%ДИ 1.00–1.25) ($p = 0.03$), что, по-видимому, определялись различной продолжительностью приема МГТ (9.3 и 6.9 лет, соответственно) [133].

Хотя данные, полученные в ходе MWS, не отличаются в значительной мере от результатов некоторых других работ, например, NHS, имеется много вопросов к методологии этого исследования, на которые нет ответа до настоящего времени. По данным анкеты, в среднем, рак яичников диагностировался спустя 2,4 лет после начала МГТ, кроме того, повышение риска заболевания снижалось после прекращения терапии. Это представляется удивительным, поскольку, если считать, что МГТ играет роль провоцирующего фактора и повышает канцерогенез, было бы более правомочным полагать, что этот эффект сохраняется в течение нескольких лет после прекращения терапии, в течение которых продолжается рост опухоли, спровоцированный лечением. В наблюдательных исследованиях всегда трудно оценить воздействие многочисленных дополнительных факторов, которые могут оказать существенное влияние на полученные результаты. В анкету были включены такие факторы, как ИМТ, социально-экономический уровень, потребление алкоголя, применение оральных контрацептивов, тем не менее, возможность системных ошибок сохраняется, поскольку не были учтены другие важные факторы, например, частота

обращаемости к врачу и проведения клинического обследования, оказывающие наибольшее влияние на выявление рака яичников [133].

В целом потенциальная роль гормональной терапии в патофизиологии рака яичников у женщин в пери- и постменопаузе остается неясной. Нельзя исключить, что некоторое увеличение риска на фоне монотерапии эстрогенами и отсутствие такового при применении комбинированной МГТ в ходе NHS, может быть связано с влиянием прогестагенов, усиливающих апоптоз эпителиальных клеток яичника [133].

Таким образом, по современным представлениям в развитии метаболических нарушений у женщин играет дефицит эстрогенов, который запускает каскад патологических процессов, приводящих к формированию абдоминального перераспределения жировой ткани, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, нарушениям углеводного и липидного обменов, изменений в системе гемостаза. Менопауза является не только фактором риска развития метаболических нарушений, но и оказывает негативное влияние на их прогрессирование и взаимное воздействие компонентов ММС друг на друга, что позволяет рассматривать дефицит эстрогенов как одно из основных патофизиологических нарушений при ММС. На сегодняшний день лечение ММС является комплексным и направлено на коррекцию имеющихся метаболических нарушений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

2.1.1. Планирование исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии ФУВ (зав. кафедрой профессор С.В.Недогода) в период с 2013 по 2016 год.

Общее число обследованных пациенток – 160. Из них 150 пациенток в постменопаузе с диагнозом «Метаболический синдром», согласно критериям IDF 2005 года и 10 пациенток в постменопаузе без выявленных метаболических нарушений, которые рассматривались в качестве группы контроля.

Пациентки группы активной терапии были распределены следующим образом:

- Группа 1 - 90 пациенток в постменопаузе с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, артериальной гипертензией 1-2 ст., достигшие целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов;
- Группа 2 - 60 пациенток в постменопаузе с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, АД 1-2 ст., не достигшие целевых уровней АД на предшествующей монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.

Исследование проводилось как открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах для изучения эффективности различных режимов терапии ММС у женщин в постменопаузе.

Пациентки принимали участие в исследовании при условии соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения согласно правилам GCP – Good clinical practice (Качественной Клинической

практики). Все процедуры по исследованию выполнялись после подписания пациентками информированного согласия.

В исследование были **включены** пациентки, соответствующие следующим критериям - в возрасте 45-60 лет, с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, АМГ и ингибина В ниже референсных значений, появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 г. было выявлено наличие метаболического синдрома и АГ 1-2 степени.

Критериями не включения являлись:

- женщины моложе 45 лет и старше 60 лет;
- симптоматическая АГ;
- сахарный диабет 1 типа и некомпенсированный сахарный диабет 2 типа; любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности; злокачественные новообразования;
- коагулопатии;
- тромбоз, тромбоз в анамнезе;
- гиперпластические процессы эндометрия, аденомиоз, более 3-х миоматозных узлов, миоматозные узлы более 4 см в диаметре, узлы субмукозные и с центрипитальным ростом, кистозные образования в яичниках;
- абсолютные противопоказания к МГТ;
- неспособность понять суть программы исследования.

С учетом поставленных целей и задач была разработана программа исследования, предусматривающая проведение клинического обследования, комплекса клинико-лабораторных исследований и статистической обработки полученного материала.

В качестве показателя эффективности оценивалась динамика нижеперечисленных параметров под влиянием различных режимов терапии: антропометрические показатели (вес, ОТ, ОБ, ИМТ), индекс висцерального

ожирения, показатели офисного АД и результаты суточного мониторинга АД, параметры сосудистой жесткости (СПВ, индекс аугментации, ЦАД), состояние эндотелия сосудов (скорость поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии), липиды крови (ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП), показатели углеводного обмена (тощаковая гликемия, HbA1c), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), сосудистый возраст, толщина комплекса интима-медиа, показатели сократительной и насосной функции (ударный объем, конечносистолический объем желудочков, конечнодиастолический объем желудочков, ФВ), степень тяжести менопаузального синдрома (модифицированный менопаузальный опросник) и уровень депрессии (шкала Бека).

2.1.2. Объект исследования; распределение пациентов в процессе исследования.

На I этапе изучали частоту распространенности, а также особенности клинического течения ММС и АГ у пациенток в постменопаузе, проводили оценку антропометрических параметров, гормонального и биохимического профиля у данной категории женщин, определяли сосудистую жесткость, регистрировали суточные колебания АД, исследовали толщину комплекса интима-медиа и степень выраженности менопаузального синдрома.

План обследования включал в себя:

1. Физикальный осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии, окружность бедра, соотношение ОТ/ОБ), с измерением АД (аппарат OMRON 750 IT), регистрацией ЭКГ (электрокардиограф Kenz-Cardico 1207), определение количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRON BF 400) и индекса висцерального ожирения (VAI).
2. Клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ).

3. Биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) и углеводного обмена (уровня гликемии натощак, гликогемоглобин, С- пептид, НОМА-IR), уровня креатинина, мочевой кислоты, АлАТ, АсАТ, коагулограммы. Оценка гормонального статуса (ФСГ, эстрадиол, ТТГ, св. Т₄)

4. Оценка сосудистой эластичности проводилась посредством исследования скорости поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД), измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерения уровня центрального артериального давления и аугментационного индекса (Alx) в аорте методом аппланационной тонометрии.

5. Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппарата BR-102 plus фирмы Schiller AG, Швейцария.

6. Исследование толщины комплекса интима-медиа и оценка состояния сократительной и насосной функции сердца проводились с помощью аппарата Aloka ProSounda 7 фирмы HITACHI ALOKA MEDICAL LTD., Япония.

7. Сосудистый возраст вычисляли с помощью компьютерного калькулятора по номограммам, разработанным D'Agostino [101] основанных на данных модифицированной таблицы SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска.

8. Анкетирование. Для выявления и количественной оценки степени выраженности менопаузального синдрома использовалась индексная шкала Куппермана в модификации Е.В.Уваровой (1983) и шкала депрессии Бека.

На II этапе исследования для изучения влияния различных режимов терапии на исследуемые показатели у женщин с ММС, АГ в постменопаузе было проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах общей продолжительностью 36 недель.

Пациентки были рандомизированы «методом конвертов» в 2 группы наблюдения. Общее число включенных в исследование пациенток – 160, средний возраст $53,8 \pm 1,83$ лет.

Пациентки 1 группы (90 человек) в постменопаузе с диагнозом ММС, АГ 1-2 ст, достигшие целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.

Пациентки 2 группы (60 человек) в постменопаузе с диагнозом ММС, АГ 1-2 ст, не достигшие целевых уровней АД на предшествующей монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.

Пациентки 3 группы (10 человек) - практически здоровые пациентки в постменопаузе без выявленных метаболических нарушений, которые рассматривались в качестве группы контроля.

Пациентки первых двух групп были поделены на подгруппы в зависимости от назначенных режимов терапии:

Пациентки первой группы были распределены на 3 подгруппы.

Пациентки подгруппы 1 (30 человек) - средний возраст $53,27 \pm 2,4$ лет, получали препарат ситаглиптин/метформин 50/1000 мг (Янумет®, Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) 2 раза в сутки и 1 мг 17β – эстадиол/ 2 мг дросперинон в непрерывном режиме (Анжелик®, Bayer Pharma AG) 1 раз в сутки в течение всего периода исследования.

Пациентки подгруппы 2 (30 человек) - средний возраст $51,9 \pm 2,85$ лет, получали метформин 1000 мг (Глюкофаж®, Merck Sante) 2 раза в сутки и 1 мг 17β – эстадиол/ 2 мг дросперинон в непрерывном режиме на 36 недель (Анжелик®, Bayer Pharma AG 1 раз в сутки) в течение всего периода исследования.

Пациентки подгруппы 3 (30 человек) - средний возраст $52,25 \pm 2,2$ года, получали комбинированный препарат сибутрамин/микрочисталлическая целлюлоза (Редуксин®, ООО Промомед, Россия) 10 мг 1 раз в сутки и 1 мг 17β – эстадиол/ 2 мг дросперинон в непрерывном режиме (Анжелик®, Bayer Pharma AG 1 раз в сутки) в течение всего периода исследования.

Пациентки второй группы были распределены на две подгруппы.

Пациентки подгруппы 1 (30 человек) - средний возраст $51,7 \pm 2,6$ лет получали периндоприл 5 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки (Престариум®, Les Laboratoires Servier, Франция) и 1 мг 17β – эстадиол/ 2 мг дросперинон 1 раз в сутки в непрерывном режиме (Анжелик®, Bayer Pharma AG) в течение всего периода исследования.

Пациентки подгруппы 2 (30 человек) - средний возраст $53,8 \pm 2,9$ лет получали лозартан 50 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 100 мг 1 раз в сутки (Лориста®, КРКА, Словения) и 1 мг 17β – эстадиол/ 2 мг дросперинона в непрерывном режиме (Анжелик®, Bayer Pharma AG) в течение всего периода исследования.

Распределение пациенток в исследовании отображено на Рисунке 2.1.

Рисунок 2.1. Распределение пациенток в исследовании.

160 пациенток в постменопаузе				
150 пациенток в постменопаузе с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, артериальной гипертензией 1-2 ст.			10 пациенток в постменопаузе без выявленных метаболических нарушений (группа контроля)	
90 пациенток в постменопаузе с диагнозом ММС, АГ 1-2 ст, достигшие целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.		60 пациенток в постменопаузе с диагнозом ММС, АГ 1-2 ст, не достигшие целевых уровней АД на предшествующей монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов		
30 пациенток получали ситаглиптин/метформин 1000 мг 2р/сутки и 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1р/сутки в течение 36 недель	30 пациенток получали метформин 1000 мг 2р/сутки и 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1р/сутки в течение 36 недель	30 пациенток получали сибутрамин/МКЦ 10 мг 1р/сутки и 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1р/сутки в течение 36 недель	30 пациенток получали периндоприл 5 мг 1р/сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза периндоприла могла быть увеличена до 10 мг 1р/сутки и 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1р/сутки в течение 36 недель	30 пациенток получали лозартан 50 мг 1р/сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза лозартана могла быть увеличена до 100 мг 1р/сутки и 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1р/сутки в течение 36 недель

Характеристика используемых в исследовании препаратов приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Характеристика используемых препаратов.

МНН	Торговое название, фирма-производитель	Форма выпуска	Длительность терапии
Метформин, 1000мг	Глюкофаж®, Merck Sante (Франция)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	36 недель
Ситаглиптин/метформин, 50/1000 мг	Янумет®, Merck Sharp & Dohme B.V. (Нидерланды)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	36 недель
Периндоприл, 4 мг	Престариум®, Les Laboratoires Servier (Франция)	Таблетки	36 недель
Лозартан, 50 мг	Лориста®, «KRKA» (Словения)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	36 недель
17β – эстрадиол/дроперинон, 1/2 мг	Анжелик®, Bayer Schering Pharma AG (Германия)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	36 недель
Сибутрамин/микросталлическая целлюлоза, 10 мг	Редуксин®, ООО Промомед (Россия)	Капсулы желатиновые твердые	36 недель

Сопутствующая терапия не подвергалась изменению.

Все пациентки получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения, рекомендации по ведению пищевого дневника и усилению физической активности (рекомендовалась как минимум активная ходьба быстрым шагом 30-40 минут в день до состояния усталости,

рекомендованный уровень физической активности – минимум 150 мин в неделю).

Группы женщин активной терапии после рандомизации были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела и наличию выраженности менопаузального синдрома (Таблица 2.2.).

Таблица 2.2. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	17β – эстрадиол/ дросперинон + ситаглиптин/ метформин (n=30)	17β – эстрадиол/ дросперинон +Метформин (n=30)	17β – эстрадиол/ дросперинон + сибутрамин/микрoкристаллическая целлюлоза (n=30)	17β – эстрадиол/ дросперинон + Периндоприл (n=30)	17β – эстрадиол/ дросперинон + Лозартан (n=30)	Группа контроля (n=10)
Возраст, годы	53,27±2,4	51,9±2,85	52,25±2,2	51,7±2,6	53,8±2,9	51,1±1.94
Вес, кг	92,46±7,17	88,2±16,3	88,85±12,74	83,2±15,9	80,6±17,2	78.08±8.61
ИМТ, кг/м ²	32,04±3,58	31,5±4,69	31,0±4,51	30,5±5,21	30,8±6,38	24,8±4,35
Окружность талии	98,04±13,54	101,8±11,9	103,07±9,94	101±9,3	97,3±12,5	79.5±5.38
% жировой ткани	54,8±7,12	57,9±8,23	55,7±6,19	53,6±6,21	56,2±7,08	16,2±8,09
ФСГ, мЕд/мл	90,98±6,13	91,3±5,67	89,94±6,12	91,95±6,45	91,13±2,90	90.85±5.84
Эстрадиол, пмоль/л	23,3±5,99	22,59±3,2	24,14±6,08	23,0±6,85	22,90±11,70	27.02±2.3

Диссертационное исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение принято на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование

Исследование выполнялось при первичном обследовании пациенток, а также через 36 недель терапии (во второй группе пациенток обследование проводилось в ходе исследования через 12 недель для оценки достижения целевого уровня АД). Всем пациенткам перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование. Все женщины обследовались по общепринятой схеме: выяснение анамнеза, осмотр, антропометрические измерения и гинекологическое обследование. На этапе скрининга для выявления противопоказаний к назначению МГТ, проводилось УЗИ органов малого таза, маммография (МГ) в 2-х проекциях – прямой и боковой, цитологическое исследование цервикальных мазков.

Анамнез.

При изучении анамнеза выяснялись факторы риска ССЗ: ИБС, СД 2 типа в семейном анамнезе, АГ, малоподвижный образ жизни, курение. Тщательно собирался гинекологический анамнез: возраст менархе, характер менструальной функции, нарушения на протяжении всей жизни, тип окончания менструаций, используемые методы контрацепции, гинекологические заболевания, половая и детородная функции. Выяснялся гемостазиологический анамнез. Уделялось особое внимание наличие тромбозов в анамнезе у женщины и ее родственников.

Антропометрические измерения.

Обследование пациенток включало оценку антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ). Измерение массы тела осуществляли с помощью медицинских весов Omron BF 360 с точностью до 0,1 кг. Рост измеряли без обуви с помощью ростомера с точностью до 0,5 см.

ИМТ рассчитывали по формуле Кетле:

$$ИМТ = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2 .$$

В норме ИМТ составляет 18,5-24,9 кг/м² .

Окружность талии измеряли в положении стоя. Точка измерения -

середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Окружность бедер измеряли в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку. При величине окружности талии >80 см косвенно устанавливали висцеральное ожирение.

Вид ожирения определялся по отношению окружности талии к окружности бедер - ОТ/ОБ, предложенного J.Vague в 1956 году. При значении ОТ/ОБ > 0,8 ожирение расценивалось как абдоминальное.

Также проводилась импедансометрия на приборе OMRON BF400, который измеряет процентное содержание жира в организме методом биоэлектрического сопротивления (БЭС). Массу и процентное содержание жира в организме рассчитывают по формуле, включающей пять факторов: электрическое сопротивление, рост, масса, возраст и пол.

Для определения индекса висцерального ожирения ИВО (VAI) - показателя «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину (его увеличение в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска) - использовался расчетный метод [81, 84, 132, 161].

Для женщин:

$$ИВО(VAI) = (ОТ/36.58 + (1.89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0.81) \times (1.52/ЛПВП)$$

VAI = 1 для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ.

Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает:

- <30 лет - 2.52
- 30 - 42 лет - 2.23
- 42- 52 года - 1.92
- 52 - 66 лет - 1.93
- >66 лет - 2.00

2.2.2 Лабораторные методы исследования

2.2.2.1. Клинический анализ крови (гемоцитограмма)

Забор крови проводился из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима в пробирки типа «вакутейнер». Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе HmX (Beckmann Coulter) методом проточной цитометрии.

2.2.2.2. Биохимический анализ крови

Для проведения биохимического анализа крови использовалась венозная кровь, которая забиралась у пациенток утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи) из кубитальной вены. Пациентки обязательно соблюдали подготовку перед забором, не употребляли продукты, содержащие жиры. Производился забор 5,0 мл крови из кубитальной вены в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4 °C на скорости 3000 оборотов в мин. в течение 15 минут, после чего поступала в работу.

Проводилось определение уровня ОХ, ТГ, ЛПВП, глюкозы, АлАТ, АсАТ и креатинина, мочевой кислоты на биохимическом анализаторе Hitachi 912, с использованием стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Также проводилось исследование гликированного гемоглобина в капиллярной крови с помощью DCA Vantage (Siemens Healthcare Diagnostics).

Расчетным путем определяли концентрацию ЛПНП в плазме периферической крови по формуле Friedwald. Расчет индекса атерогенности (ИА) проводился по стандартной формуле:

$$XC - ЛПНП \quad XC - ЛПВП$$

Полученные критерии выражали в ммоль/л. Отклонения от нормы в липопротеиновом спектре крови оценивали с помощью классификации типов гиперлипидемий, предложенной в 1967 году американским ученым Фредриксоном, и принятой в 1970 году ВОЗ.

Наиболее простым методом оценки резистентности к инсулину является индекс инсулинорезистентности НОМА-IR - показатель, происходящий из работы Matthews D.R. с соавт, 1985, связанной с разработкой математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Как было продемонстрировано, соотношение базального (натощак) уровня инсулина и глюкозы, являясь отражением их взаимодействия в петле обратной связи, в значительной степени коррелирует с оценкой резистентности к инсулину в классическом прямом методе оценки эффектов инсулина на метаболизм глюкозы - гиперинсулинемическим эугликемическим клэмп-методе.

Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Для проведения данного анализа крови использовалась венозная кровь, которую рекомендуется сдавать утром (в период с 8 до 11 часов), строго натощак (не менее 8 и не более 14 часов голодания, воду пить можно). Накануне избегать пищевых перегрузок.

Оценка микроальбуминурии проводилась с помощью иммуноферментного метода для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой.

Для оценки функционального состояния почек использован расчетный метод определения СКФ (мл/мин/1,73 м²) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{Cr сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

(для женщин результат умножают на 0,742)

Преимущества формулы MDRD состоят в том, что она выведена на основании определения почечного клиренса ¹²⁵I-иоталамата (валидирована) у большой группы пациентов с широким диапазоном заболевания почек, может быть использована у пациентов среднего возраста с ХБП (средняя СКФ - 40 мл/мин/1,73м²). Формула позволяет оценить СКФ,

стандартизованная по площади поверхности тела, является наиболее точной. В отличие от формулы Кокрофта-Голта обладает точностью у пациентов с ожирением, что является необходимым условием для настоящего исследования.

Пациенткам изучаемых групп проводилось исследование гормонального профиля - определялись уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (E₂), тиреотропного гормона (ТТГ) и св. Т4, а также С - пептида в венозной крови. Для проведения данного анализа крови использовалась венозная кровь, которая забиралась у пациенток утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи) из кубитальной вены. Производился забор 5.0 мл крови из кубитальной вены в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4 °С на скорости 3000 оборотов в мин. в течение 15 минут, после чего поступала в работу. Методом определения уровня содержания ТТГ, ФСГ, эстрадиола является хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах. Метод определения уровня содержания С – пептида - конкурентный твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ.

При исследовании коагулограммы определялись уровни фибриногена; протромбина; МНО; протромбинового времени (ПВ); АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время); протромбинового индекса (ПИ); тромбинового времени; РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы). Для проведения данного анализа крови использовалась венозная кровь, которая забиралась у пациенток утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи) из кубитальной вены. Производился забор 5.0 мл крови из кубитальной вены в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4 °С на скорости 3000 оборотов в мин. в течение 15 минут, после чего поступала в работу.

МНО рассчитывали по формуле:

$INR (МНО) = (Протромбиновое\ время\ пациента / Нормальное\ среднее\ протромбиновое\ время) \text{ }^{10}$

где ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin), он же МИЧ (Международный индекс чувствительности) - показатель чувствительности тромбопластина, стандартизирующий его относительно международного стандарта.

С помощью компьютерного калькулятора по номограммам проводилось вычисление сосудистого возраста, основанного на данных модифицированной таблицы SCORE для стран высокого сердечно - сосудистого риска, с учетом пола, возраста, статуса курения, уровня офисного САД и общего холестерина сыворотки крови (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2. Калькулятор сосудистого возраста.

Гинекологическое обследование.

Всем пациенткам проводилось гинекологическое исследование. Гинекологический статус определялся на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануального влагалищного исследования, при котором оценивали величину матки, ее консистенцию, форму, состояние придатков матки, наличие спаечного процесса в малом тазу.

Исследование цервикальных мазков.

Его проводили во время обычного осмотра на гинекологическом кресле. Соскоб с поверхности экзоцервикса, влагалища, вульвы брали специальным шпателем. Материал из эндоцервикса брали смоченным в физиологическом растворе ватным тампоном или цервикальной щеточкой — эндобрашем.

Чтобы получить информативный мазок, нужно соблюсти следующие правила:

- Материал для мазка берут перед бимануальным исследованием;
- Сначала берут соскоб с шейки матки, а потом из цервикального канала;
- Допустимо два образца (с экзоцервикса и эндоцервикса) наносить на одно стекло.

Полученный материал равномерно распределяли тонким слоем по специально обработанному обезжиренному предметному стеклу, чтобы не было комков, и немедленно фиксируют, пока мазок еще не высох, смесью эфир/96% этиловый спирт или только 96% этиловым спиртом. При использовании фиксирующих аэрозолей головку распылителя следует держать на расстоянии не менее 25 см от предметного стекла, чтобы не нарушить расположение клеток.

Маммографическое исследование.

Маммографическое исследование производилось перед началом терапии и через 36 недель - в двух проекциях - боковой и прямой (краниокаудальной – прямая – СС, медиолатеральной – косая – MLO), по показаниям проводились снимки в косых проекциях и прицельные снимки на рентгеновской маммографической установке - Mammo diagnost UC, фирмы Philips, Голландия. Маммографию выполняли при низком напряжении на рентгеновской трубке (19-28кВ), лучевая нагрузка не превышала за два снимка 0,001 -0,008 Гр. На маммограмах четко дифференцировались все структуры грудной железы.

В процессе лечения проводилось УЗИ молочных желез.

Ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза.

УЗИ молочных желез и органов малого таза проводилось всем пациенткам в начале исследования, а также на фоне лечения. УЗ - сканирование проводили при помощи прибора Aloka ProSound a7 с

использованием конвексных датчиков с частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно.

Во время УЗИ молочных желез пациентка ложилась на спину с заведенной за голову рукой на стороне обследования. При таком положении достигаются два условия: молочная железа истончается и максимально расплывается, а ее ткани располагаются параллельно поверхности кожи.

В начале УЗИ датчик помещали в стандартное положение на 3 часа, при этом одна из его сторон находится у ареолы. Подобным образом датчик устанавливается в положение как для поперечного, так и для радиального сканирования. Затем датчик перемещали к периферии железы в радиальной плоскости с отклонением кверху и книзу. Датчик перемещали к периферии железы до тех пор, пока не исчезнет изображение ее тканей. Затем датчик помещали в положение на 4 ч, и описанная выше последовательность сканирования повторялась. Этот процесс продолжался до завершения круга хода часовой стрелки и исследования всей молочной железы.

Исследование молочной железы заканчивается сериями поперечных движений датчика через железу, которые позволяют оценить строение молочной железы в целом и правильность расположения связок Купера.

При УЗИ органов малого таза определяли три размера матки, яичников, размеры шейки матки, величину срединной М-эхо и ее структуру. Оценивалась также структура эндометрия, его однородность, наличие патологических образований в полости матки. Определяли 3 размера яичников, состояние его фолликулярного аппарата, наличие в нем патологических образований, их размеры, расположение.

2.2.3. Анкетирование

Модифицированный менопаузальный индекс.

Определение степени тяжести менопаузального синдрома проводили по индексной шкале Куппермана в модификации Е.В.Уваровой (1983) - так называемый модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) (приложение

1а). Этот метод позволяет получить более полную характеристику синдрома с четким выделением 3-х групп симптомокомплексов: нейровегетативные (НВС), метаболически-эндокринные (МЭС) и психо-вегетативные (ПВС).

1 группа НВС - приливы, колебания артериального давления, головная боль, вестибулопатии, приступы тахикардии в покое, плохая переносимость высокой температуры, зябкость, ознобы, парестезии, сухость кожи, гипергидроз, нарушение сна, склонность к отекам, аллергические реакции, возбудимость, приступы удушья, синдром панических атак.

2 группа МЭС - ожирение, изменение функции щитовидной железы, сахарный диабет, дисгормональная гиперплазия молочных желез, боли в мышцах и суставах, жажда, атрофия половых органов.

3 группа ПВС - снижение работоспособности, утомляемость, ослабление памяти, раздражительность, плаксивость, расстройство аппетита, изменение настроения, полового влечения, навязчивые идеи.

Каждый из отдельных симптомов оценивался в зависимости от степени выраженности баллами от 0 до 3. Значения ММИ до 12 баллов свидетельствовали об отсутствии нарушений; от 12 до 34 баллов расценивались как легкая степень менопаузальных расстройств; от 35 до 58 баллов - как средняя степень и свыше 58 баллов - как тяжелые проявления менопаузального синдрома.

Шкала депрессии Бека

Данный опросник предназначен для выявления и оценки степени тяжести симптомов депрессии (приложение 1б). Показатель по каждой категории рассчитывался следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3. Суммарный балл составляет от 0 до 62. Суммарное значение 0-9 свидетельствует об отсутствии депрессивных симптомов; 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия); 16-19 – умеренная депрессия; 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30-63 – тяжелая депрессия.

2.2.4. Инструментальные методы обследования

Электрокардиографическое исследование

ЭКГ проводилось с помощью Kenz-Cardico 1207, где регистрировалось 12 отведений: 3 стандартных или однополюстных (I, II, III), 3 усиленных однополюсных отведения от конечностей (aVR, aVL, aVF) и 6 сердечных или грудных однополюсных отведений (VI - V6). При анализе электрокардиограмм учитывались следующие показатели: функция автоматизма (характер и частота сердечных сокращений), предсердно-желудочковая и внутрижелудочковая проводимость, функция возбудимости (наличие экстрасистолии), изменение периода реполяризации. Подсчитывалась длительность предсердно-желудочковой проводимости P-Q, которая в норме составляет 120 - 200 миллисекунд, внутрижелудочковой проводимости (QRS) с нормальной продолжительностью 60 - 100 миллисекунд и длительность электрической систолы желудочков (Q-T), которая зависит от частоты сердечного ритма. Проводилась оценка зубцов P, Q, T, сегментов P- R, S - T.

Суточное мониторирование АД.

В настоящей работе исследование суточного профиля АД проводили с помощью суточного регистратора АД BR-102 plus фирмы Schiller AG, Швейцария. В основу его работы положены два принципа: по Короткову аускультативный (главный) с осциллометрическим дублированием.

Регистрация АД осуществлялась в течение 25-26 часов, так как первые 1-2 часа уходят на адаптацию пациентки к монитору и в анализ не включаются.

Принцип работы монитора заключался в использовании классической манжеты, в которую с интервалом 15 минут днем и 30 минут ночью нагнетался воздух с помощью микрокомпрессора, подвешенного у пациентки через плечо или закрепленного на поясе. Суточное мониторирование проводилось с 9 утра до 11 утра следующего дня.

Для получения качественных результатов мониторинга перед каждым исследованием проводился подробный инструктаж пациенток (устно и в виде печатных рекомендаций) о правилах ношения монитора и влияния на качество результатов мониторинга таких факторов, как напряжения мышц, смещение манжеты, изменение положения тела и движения руки во время регистрации и вибрации (поездка на транспорте). Рекомендовали им заполнение дневников самонаблюдений, где они отмечали время и длительность физической и умственной активности и отдыха, время отхода ко сну и пробуждения, моменты приема пищи и лекарств, появление и проявление различных симптомов и т.д. Эти данные использовались для последующей интерпретации данных СМАД. Кроме того, при проведении повторных мониторингов рекомендовали всем пациенткам ориентироваться на дневниковые записи, сделанные при первом СМАД для соблюдения сходного распорядка дня, что повышает воспроизводимость биоритмов и количественных параметров СМАД.

Интерпретация данных СМАД проводилась в следующем порядке:

1. Определение успешности проведенного мониторинга. Мониторинг считался успешным по международным стандартам при интервалах между измерениями 15-день/30-ночь, если процент неуспешных измерений составил менее 30%. При увеличении данного параметра проводилось повторное мониторирование.
2. Оценка динамики САД, ДАД и ЧСС за период наблюдения по графику и цифровым таблицам.
3. Оценка средних значений показателей САД, среднего АД, ДАД, ПД за разные периоды суток (сутки, день, ночь).
4. Оценка вариабельности АД (ВАД).
5. Оценка показателей нагрузки давлением (НСАД и НДАД).
6. Оценка индекса времени гипертензии САД и ДАД (ИВСАД и ИВДАД).

7. Оценка степени ночного снижения АД или суточный индекс.
8. Оценка величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД.

Определение показателей эластичности резистивных сосудов (СПВ, ИА, ЦАД).

Показатели эластичности резистивных сосудов измерялись исходно и через 36 недель после начала лечения посредством неинвазивного метода измерения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) с помощью компьютеризированного автоматического прибора - SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется ЭКГ.

Все исследования проводится справа от пациентки, лежащей на спине, после 5-10 минутного отдыха. Перед началом исследования изменялись АД, ЧСС в положении лежа 3-хкратно (в индивидуальную электронную карту заносятся среднеарифметические данные 3-х измерений). Кроме того, индивидуальная электронная карта пациентки включала возраст, пол, вес, рост, автоматически определялось ИМТ (кг/м²), пульсовое давление. У всех пациенток точки для постановки датчика были одинаковыми. Расстояние между точками для постановки датчика определялось мерной лентой в конце исследования по расстоянию между точками по следам датчика. Датчик устанавливается на основании шеи справа при небольшом разогнутом состоянии головы для регистрации пульсовых волн на правой общей сонной артерии, вторая точка постановки датчика – область паховой складки у места проекции правой бедренной артерии. Далее устанавливаются 3 ЭКГ электрода на грудную клетку для II стандартного отведения.

СПВ на каротидно – феморальном сегменте вычисляли с использованием времени прохождения волны между точками регистрации,

определяемого с помощью зубца R на ЭКГ, выражается в метрах в секунду. Для этого определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Пульс, генерированный миокардом левого желудочка, распространяется по всему артериальному дереву со скоростью, определяемой эластическими и геометрическими свойствами артериальной стенки и плотностью крови. Скорость вычисляется по формуле: Скорость = D/T , где D – расстояние между двумя точками, где регистрируется пульс, а T – время, необходимое для прохождения пульсовой волной данного расстояния. Учитывая, что с дыханием изменяется внутригрудное давление, а, следовательно, и напряжение стенки артерий, артериальное кровяное давление и СПВ, анализировались около 10 успешных последовательных пульсовых волн в течение всего дыхательного цикла.

Аппланационную тонометрию выполняли в дистальной трети предплечья, над местом наилучшей пульсации лучевой артерии. Для получения качественных данных необходима регистрация не менее 20 пиков пульсовых волн, на основании которых компьютерной программой создается усредненная форма пульсовой волны, по которой и выполняется анализ гемодинамических параметров. Компьютерная обработка полученных кривых центрального давления позволяет определить параметры ЦДА: время до первого (T_1) и второго (T_2) систолических пиков волны. Давление на первом пике/изломе (P_1) принимается за давление выброса, дальнейший прирост до второго пика (ΔP) означает отраженное давление, их сумма (максимальное давление во время систолы) – систолическое ЦДА (ЦСАД).

Помимо величины центрального АД оценивали показатель прироста давления, индекс аугментации (усиления, ИА) выражающийся в процентах, который определяется как разница давлений между первым, ранним пиком (вызванным сердечной систолой) и вторым, поздним (появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленная на центральное пульсовое давление. ИА служит комплексной оценкой отраженной пульсовой волны и системной артериальной жесткости

в целом. Показатель прироста давления линейно возрастает с увеличением возраста. ИА достигает плато в возрасте 50–60 лет. На показатель индекса аугментации значительное влияние оказывает частота сердечных сокращений: на каждые 10 уд/мин снижения ЧСС наблюдается увеличение ИА на 4% . В связи с этим определение данного показателя производится в пересчете на ЧСС=75 уд/мин($AI \times 75$). Программное обеспечение прибора SphygmoCor позволяет автоматически рассчитывать индекс аугментации при ЧСС в пределах 40-110 уд/мин.

Оценка толщины комплекса интима-медиа сонной артерии на аппарате Hitachi Aloka ProSound a7 (Япония) выполнялась в положении лежа при незначительном отклонении головы пациентки в противоположную сторону. Измерения проводились в В-режиме в продольном сечении по дальней стенке артерии на расстоянии от 1,0 до 1,5 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии (ОСА). Фокусировка динамического усиления по глубине сканирования устанавливалась на уровне дальней от датчика стенки. Обработка изображения проводилась на рабочей станции MultiVox с применением программы полуавтоматического обмера толщины комплекса интима-медиа (ТИМ, мм) в дистальном сегменте задней стенки правой и левой общих сонных артерий с расчетом средней величины $ТИМ_{ср} = (ТИМ_{прав} + ТИМ_{лев})/2$. Зона интереса в В-режиме увеличивалась до получения изображения сосуда в минимальном формате, примерно 2x2 см. Синхронизированное с R-зубцом ЭКГ изображение записывалось на SVHS видеоманитофон для последующих расчетов. Оптимальным считалось изображение, при котором отчетливо визуализировалась 3-х слойная структура, как передней, так и задней стенки артерии. На изображенной дальней стенке один курсор устанавливался на границе раздела просвета артерии - интима, другой курсор - на границе медиа - адвентиция. Измерения проводились в зоне визуально максимальной величины трижды в разных сердечных циклах, и рассчитывалось среднее арифметическое значение. За норму принимали показатель $ТИМ_{ОСА} < 0,9$ мм. Также анализировали

показатели ТИМ для женщин в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии по каротидному ультразвуку от 2008 г. При анализе учитывались следующие границы нормальной величины ТИМ: для женщин от 45 до 60 лет - 0,8 мм.

Оценка эндотелиальной дисфункции – ПЗВД (поток-зависимая вазодилатация) с помощью технологии eTracking.

Неинвазивную оценку эндотелиальной функции возможно провести с помощью теста поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД).

ПЗВД предполагает процедуру длительностью до 15 минут. Пациентка ложилась на кушетку. Исследование проводилось в состоянии полного покоя пациентки в течение не менее 10 минут, в комфортных температурных условиях (22-24°C). За 12 часов до исследования исключается употребление жирной и богатой углеводами пищи, кофе, курение, активная физическая нагрузка; за 72 часа прием витаминсодержащих препаратов (С, Е, альфа-липоевая кислота). Перед исследованием отменяют на время, равное периоду полувыведения, препараты, оказывающие прямое или косвенное воздействие на сосудистую стенку (блокаторы кальциевых каналов, β - блокаторы, нитраты, ацетилсалициловой кислоты и др. НПВП). УЗ датчик (частота 10MHz) фиксируется над плечевой артерией, на 3-5 см выше уровня локтевой ямки. Манжету накладывают на предплечье. После размещения пациентки и фиксации датчика с выводом нужного сосуда на экране начинается сбор данных. Измеряется диаметр просвета сосуда в покое до начала исследования. В настоящее время обоснованным считается подсчет среднего в течение сердечного цикла диаметра сосуда, при этом анализируется не менее 10 циклов. Для этого УЗ-система оснащена функцией синхронной регистрации ЭКГ. Определение диаметра сосуда выполняется в границах интима-медиа передней и задней сосудистой стенки. Затем в манжету нагнетается воздух под давлением, на 50 мм рт.ст превышающим САД. В течение 5 минут происходит компрессия исследуемого сосуда. Далее воздух из манжеты стравливается. Максимальная вазодилатация фиксируется

через 60 сек. после декомпрессии плечевой артерии, или через 45-60 сек после пика гиперемии, увеличение диаметра в это время тормозится ингибитором NO-синтазы – N-монометил-L-аргинином. Оценка пикового диаметра плечевой артерии производится в максимально короткий промежуток времени (не более 5 сек.), но при этом для анализа учитывается не менее 3 сердечных циклов.

В настоящем исследовании все данные о диаметре просвета сосуда получены с использованием ультразвукового радиочастотного метода eTracking. В отличие от визуальной оценки диаметра сосуда в В - и М-режимах, технология eTracking (слежения), внедренная в медицинские УЗ-системы, использует радиочастотное заполнение ультразвукового импульса и автоматическое измерение максимального смещения стенок сосуда с помощью оценки сдвига пересечения сигналом нулевой линии. Движение стенок сосуда автоматически отслеживается при установке измерительных ворот на В-изображении. Кривая изменения диаметра сосуда отображаются в реальном времени при переходе в М-режим. Диаметр кровеносного сосуда оценивается как расстояние между нулевыми отметками в границах ворот. Точность измерения составляет 0,01 мм (при частоте 10 МГц).

К видимым достоинствам данной технологии следует отнести: неинвазивность, малое время исследования, автоматизированное измерение и вычисление, значительно меньшая вариабельность, высокая воспроизводимость результатов, высокая диагностическая эффективность, доказанная в ряде исследований. Анализ ПЗВД с помощью eTracking включает в себя: измерение минутной вазодилатации с точностью 0,01 мм; непрерывную запись и графическое отображение диаметра сосуда при окклюзии сосуда с помощью манжеты, вазодилатации, восстановлении после снятия компрессии; автоматический подсчет диаметра при максимальной дилатации и % ПЗВД.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Hitachi Aloka ProSound a7 (Япония) в целях детального изучения состояния

сократительной и насосной функции сердца, а также его анатомических структур. Оценка состояния левого желудочка (ЛЖ) является одной из наиболее важных задач ультразвукового исследования сердца. Она включает изучение толщины и массы миокарда, размеров и объемов полостей ЛЖ, вычисление показателей, характеризующих его сократительную функцию.

Для количественной оценки измерялись параметры эхокардиограммы, полученные М-методом из стандартной позиции датчика. Показатели насосной функции:

1. Конечно - диастолический размер полости левого желудочка (КДР) - расстояние между левым контуром межжелудочковой перегородки и поверхностью эндокарда задней стенки левого желудочка в диастолу.
2. Конечно - систолический размер полости левого желудочка (КСР) - минимальное расстояние между стенками левого желудочка в месте наибольшего сближения задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.
3. Время выброса (ЕТ - ejectiontime) (миллисекунды).
4. Частота сердечных сокращений (ЧСС) (ударов в минуту).
5. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) - расстояние между левой и правой ее поверхностью (N 0,6-1,1 см. в диастолу).
6. Толщина миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) - расстояние от эндокардиальной поверхности задней стенки левого желудочка (ниже кольца митрального клапана) до эпикардиальной поверхности (N 0,6-1,1 см. в диастолу).

На основании измеренных показателей рассчитывались основные характеристики работы сердца:

1. Конечно-диастолический объем полости левого желудочка (КДО).
2. Ударный объем (УО) в миллилитрах
3. Минутный объем (МО) - величина УО умноженная на частоту сердечных сокращений.
4. Фракция выброса (ФВ)- отношение ударного объема к конечно-

диастолическому, выраженное в процентах:

5. Степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу (FS-fractionshortening) в процентах:
6. Соотношение толщины межжелудочковой перегородки к задней стенке левого желудочка в диастолу (МЖП / ЗСЛЖ), в норме = 1,0

2.2.5 Статистические методы анализа данных

Перед началом статистического анализа были выполнены проверка правильности заполнения первичных карт обследования и создание базы данных.

Информация заносилась в электронную таблицу по стандартному принципу: в строках располагались наблюдения (объекты), в столбцах - переменные (признаки). Для каждого качественного признака из первичной карты обследования была выбрана одна переменная в базе данных. Данные по переменной шифровались цифрами. Для каждого качественного признака была создана таблица соответствия вариантов признака первичной карты обследования и позиций того же признака в базе данных. Количественные признаки заносились в таблицу в незашифрованном виде.

Зарегистрированные данные были обработаны на персональном компьютере, оснащённом профессиональным пакетом прикладных программ для анализа статистической информации STATISTICA, версия 10.0 «StatSoft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин при межгрупповом сравнении, в зависимости от параметров распределения, применяли непарный t – критерий Стьюдента или U – критерий Манна-Уитни. Непрерывные количественные данные выражались в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – среднеквадратическое отклонение. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде

частот (n) – число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Для определения различий качественных переменных производился анализ таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента - линейной корреляции Пирсона (r). При анализе взаимосвязей порядковых признаков с количественным пользовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмана (R).

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. В случае p более 0,05, но менее 0,1 говорили о тенденции к достоверности различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН.

3.1. Общая характеристика исследуемой популяции пациенток.

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии ФУВ (зав. кафедрой профессор С.В.Недогода) в период с 2013 по 2016 год.

Обследовано 160 женщин в постменопаузе, средний возраст 53,8±1,83 лет. В соответствии с целью и задачами исследования, при выборе пациенток были определены следующие критерии включения: женский пол, возраст от 45 до 60 лет, подтвержденная постменопауза (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ >25 Ед/л, уровни эстрадиола, АМГ и ингибина В снижены относительно референсных значений, число антральных фолликулов снижено, наличие симптомов преимущественно вазомоторного характера), у которых на этапе скрининга было выявлено наличие менопаузального метаболического синдрома - МС, который развился после наступления менопаузы, добровольное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: абсолютные противопоказания к МГТ, выраженные нарушения функции печени и почек, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень половых гормонов.

Критерием разделения пациенток на группы служил исходный уровень АД. Пациентки были разделены на 2 группы:

- 90 пациенток в постменопаузе с диагнозом менопаузальный метаболический синдром (соответствие диагностическим критериям МС (IDF, 2005 г)), артериальной гипертензией 1-2 ст., достигшие

целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов;

- 60 пациенток в постменопаузе с диагнозом менопаузальный метаболический синдром (соответствие диагностическим критериям МС (IDF, 2005 г)), АД 1-2 ст., не достигшие целевых уровней АД на монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.

Группу контроля составило 10 пациенток - женщины в постменопаузе без ММС, средний возраст $51,1 \pm 1.94$ лет (Таблица 3.1.).

Таблица 3.1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

	Группа 1 (достигшие целевого АД) n=90	Группа 2 (не достигшие целевого АД) n=60	Контроль n=10
Возраст, лет	53.2 ± 3.83	$53,8 \pm 2,96$	$51,1 \pm 1.94$
Вес, кг	$87.5 \pm 13.6^*$	$80,6 \pm 17,24^*$	78.08 ± 8.61
ОТ, см	$101.5 \pm 11.2^*$	$97,3 \pm 12,59^*$	79.5 ± 5.38
ОБ, см	$99.1 \pm 9.05^*$	$108,5 \pm 13,04^*$	90.85 ± 5.84
ИМТ, кг/м²	$31.5 \pm 4.17^*$	$30,8 \pm 6,38^*$	27.02 ± 2.3
% жм	$56,8 \pm 8,27^*$	$54,6 \pm 6,25^*$	$26,56 \pm 5,27$
ОТ/ОБ	$1.02 \pm 0.02^*$	$1.03 \pm 0.02^*$	0.87 ± 0.06
ММИ	$53,9 \pm 2,81^*$	$55,8 \pm 3,08^*$	$6,35 \pm 2,13$
Опросник Бека	$11,54 \pm 3,5^*$	$12,47 \pm 4,12^*$	$7,24 \pm 2,1$
САД офисное, мм рт ст	$118,9 \pm 4,7$	$143,62 \pm 4,66^*$	$119,05 \pm 5,23$
ДАД офисное, мм рт ст	$80,75 \pm 7,14$	$87,9 \pm 5,08^*$	$74,5 \pm 3,76$
ЧСС, уд в мин	$70,4 \pm 8,57$	$74,07 \pm 9,83^*$	$69,1 \pm 7,42$

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

При анализе наследственной предрасположенности учитывались родственники 1-ой степени родства. Наследственную предрасположенность по артериальной гипертензии имели 131 (82 %) из 150 пациенток; по ожирению — 118 (74 %) из 150 пациенток, по нарушениям углеводного обмена - 18 (14%) из 150 больных. Пациентки обеих групп не имели сведений о наличии дислипидемии у своих родственников.

Сопутствующие заболевания отмечались у половины - у 78 (48%) больных ММС и представлены были в основном болезнями органов дыхания, пищеварения, мочеполовой системы и костно-мышечной системы, которые свидетельствуют о низком индексе здоровья.

Среди гинекологических заболеваний на момент обследования и в анамнезе обращает на себя внимание миома матки у 57 (38%) и воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе у 68 (45,3%) женщин.

При анализе цитологических исследований соскобов шейки матки и цервикального канала (Pap-тест) патологических изменений не выявлено ни в одном из случаев.

Комплексное обследование молочных желез выявило высокую частоту доброкачественных заболеваний молочных желез. Более половины обследованных женщин - 93 (62%) - имели фиброзно-кистозную мастопатию (ФКМ).

Из акушерского анамнеза выявлено, что у 8 (5,3%) родов не было, 86 (57,3%) – 1 роды, 56 (37,3) – 2 и более.

Среди методов контрацепции выявлено, что барьерный метод использовали 108 обследованных женщин, метод прерванного полового акта – 27 пациенток, не использовали контрацепцию – 15 женщин и гормональный – не применялся.

Характерный признак ИР - шероховатые участки кожи различных оттенков коричневого цвета на локтях, под молочными железами и в паху (*acantosis nigricans*) обнаружен у каждой пятой женщины (20 %).

При анализе аддиктивного поведения пациенток выявлено, что 18 (10 %) пациенток курили в прошлом, однако в настоящее время избавились от зависимости, 132 пациентки никогда не курили. Все пациентки в течение исследования не превышали рекомендуемый лимит употребления алкоголя (не более 21 единицы этанола в неделю).

Все пациентки сообщали о нарушениях в пищевом режиме. Исходный анализ дневников питания показал, что у всех пациенток превышение суточной калорийности составляло от 30 до 100%, потребление жиров составляло 40-50% от суточного рациона (в основном, за счет продуктов, содержащих скрытые жиры), у многих в питании преобладали легкоусвояемые углеводы.

Большая часть – 95 (63%) пациенток пропускали завтрак, у них было только 2 основных приема пищи в день — в обед и в ужин, причем, вечерний прием пищи у 137 (91%) пациенток являлся самым обильным. Многие пациентки (53%) вводили в свой пищевой режим перекусы, однако чаще всего высококалорийными продуктами – снеками, орехами, шоколадом.

3.1.1. Антропометрические характеристики исследуемых групп пациенток с ММС.

Общие антропометрические характеристики пациенток в постменопаузе с ММС по сравнению с группой контроля представлены на Таблице 3.2.

Таблица 3.2. Анализ антропометрических показателей исследуемых групп пациенток.

	Пациентки с ММС n=150	Контроль n=10
Возраст, лет	53,8±1,8	51,1±1.94
Длительность менопаузы, годы	2,6±0,03	2,42±0,76

Вес,кг	87,4±14,3*‡	78.08±8.61‡
ОТ,см	101,5±1,5*‡	79.5±5.38‡
ОБ,см	99,1±0,5*‡	90.85±5.84‡
ИМТ,кг/м²	31,4±0,6	27.02±2.3
% жм	34,17±6,19	26,56±5,27
ОТ/ОБ	1,02±0,02*‡	0.87±0.06‡

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Достоверно отклонялись от нормальных значений средние показатели окружности талии и бедер ($101,5 \pm 1,5$ и $99,1 \pm 0,5$ см соответственно) ($p < 0,05$), что приводило к увеличению индекса ОТ/ОБ до $1,02 \pm 0,02$. Это свидетельствовало о висцеральном типе ожирения, преобладающем в группе пациенток с ММС (Таблица 3.1.).

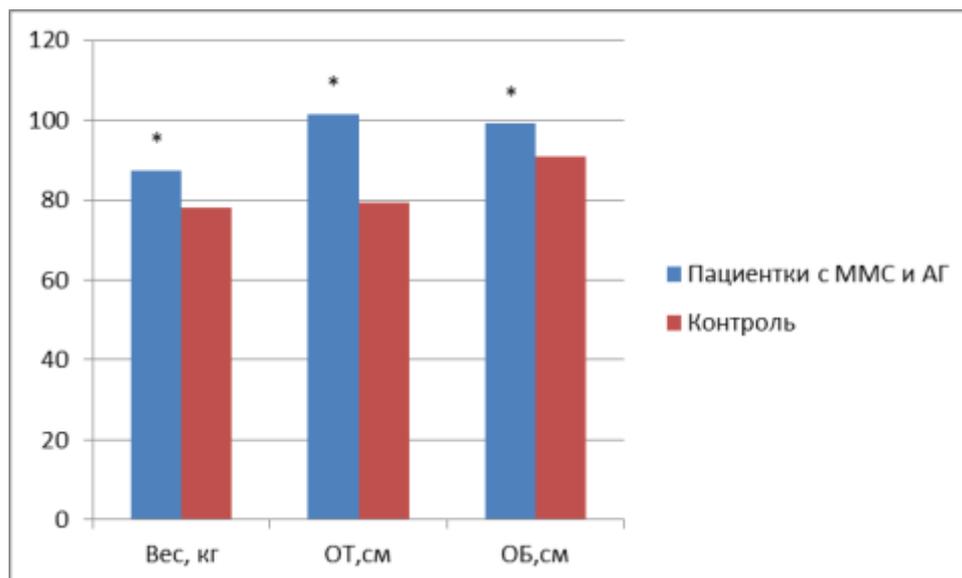


Рисунок 3.1. Сравнение антропометрических показателей в группе терапии и в группе контроля.

Определение количества жировой ткани в организме методом измерения биоэлектрического сопротивления тканей так же свидетельствовало о его избыточном количестве. Так, ее удельный вес в общей массе тела в среднем составлял $34,17 \pm 6,19\%$. В контрольной группе

ЭТОТ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТАВИЛ $26,56 \pm 5,27\%$. (Рисунок 3.2.).

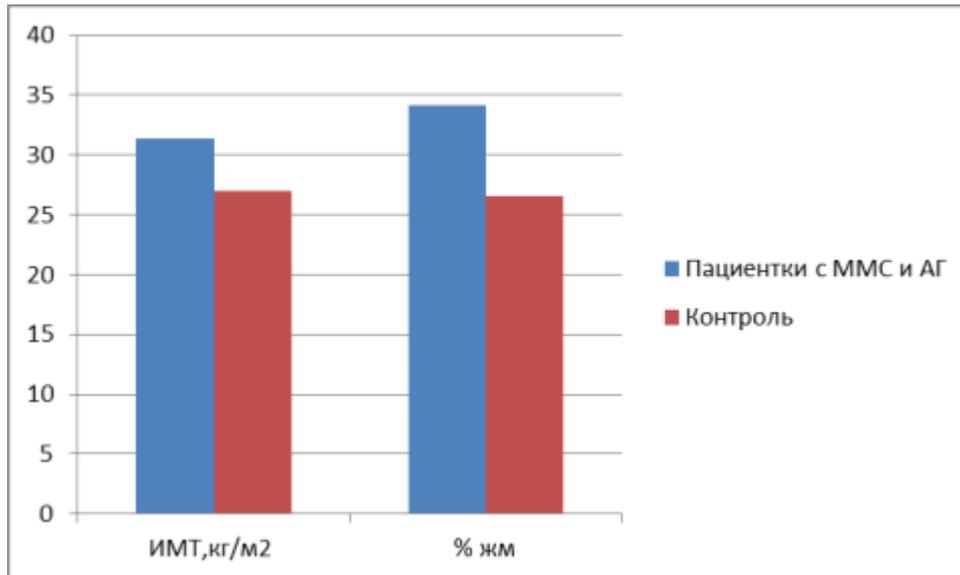


Рисунок 3.2. Сравнение показателей ИМТ и импедансометрии в группах терапии и контроля.

3.2. Гормональный профиль пациенток с ММС, включенных в исследование, в сравнении с группой контроля.

Определение гормональных показателей у женщин с ММС подтверждает наличие постменопаузы в исследуемой группе и группе контроля представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Гормональный профиль пациенток с МС в сравнении с группой контроля.

	Контроль n=10	Пациентки с ММС n=150
ФСГ, мЕд/мл	$111,3 \pm 1,04^*$	$110,2 \pm 1,02^{*\ddagger}$
Эстрадиол, пмоль/л	$26,5 \pm 1,21^*$	$28,6 \pm 1,52^{*\ddagger}$

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$
 \ddagger ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Для исключения гипотиреоза проводилась оценка тиреоидного статуса. Уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови находился у всех пациенток в пределах нормальных значений (среднее значение $1,93 \pm 1,01$ мкМЕ/мл).

3.3. Анализ показателей АД у пациенток с ММС и АГ в сравнении с группой контроля

При анализе показателей офисного САД и ДАД, а так же ЧСС, выявлено, что достоверно выше у женщин в постменопаузе с ММС по сравнению с группой контроля показатели САД - $141,84 \pm 9,63$ мм рт. ст. против $119,05 \pm 5,23$ соответственно ($p < 0,05$). Уровень ДАД и ЧСС в контрольной и исследуемых группах достоверно не отличались (Таблица 3.5.).

Таблица 3.5. Показатели САД, ДАД и ЧСС в контрольной и исследуемых группах.

	Контроль n=10	Пациентки с ММС n=150
САД офисное, мм рт ст	$119,05 \pm 5,23 \ddagger$	$141,84 \pm 9,63 * \ddagger$
ДАД офисное, мм рт ст	$74,52 \pm 3,76$	$88,19 \pm 6,06$
ЧСС, уд в мин	$69,10 \pm 7,42$	$71,87 \pm 8,28$

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

\ddagger ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Затем были проанализированы показатели САД, ДАД и ЧСС у пациенток с ММС и АГ, достигшие и не достигшие целевого АД, в сравнении с группой контроля (Таблица 3.6.). Выявлено, что средние показатели офисного САД и ДАД у пациенток с ММС, достигшие целевых показателей АД достоверно не отличались от значений в группе контроля ($p > 0,05$).

Таблица 3.6. Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациенток с ММС, достигших и не достигших целевого АД у в группе контроля.

	Группа 1 (достигшие целевого АД)	Группа 2 (не достигшие целевого АД)	Контроль n=10

	n=90	n=60	
САД офисное, мм рт ст	118,9±4,7	143,62±4,66*‡	119,05±5,23‡
ДАД офисное, мм рт ст	80,75±7,14	87,9±5,08*‡	74,5±3,76‡
ЧСС, уд в мин	70,4±8,57	74,07±9,83*‡	69,1±7,42‡

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Средние показатели САД у пациенток, не достигших целевого АД, были на 17,1% выше, чем в группе контроля, и на 17,2% выше, чем у пациенток, достигших целевого АД ($p < 0,05$). Показатели ДАД отличались на 13,3% и 7,7% соответственно (Рисунок 3.9.).

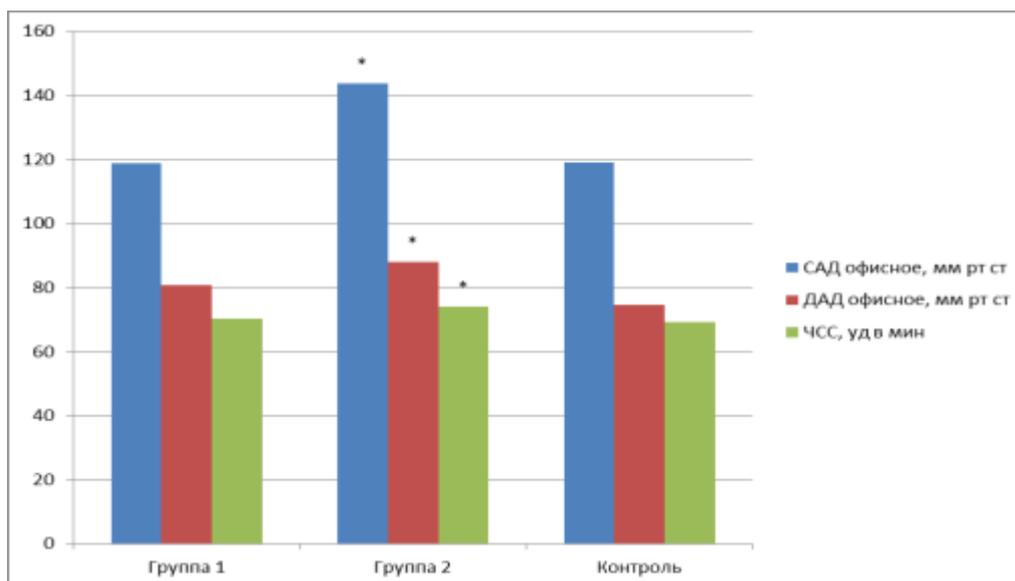


Рисунок 3.9. Сравнение показателей САД, ДАД и ЧСС у пациенток с ММС, достигших и не достигших целевого АД у в группе контроля.

Для установления причинно-следственных связей между изменением уровня АД и показателями гормонального профиля в изучаемых условиях выполнен корреляционный анализ по ряду показателей. По результатам которого выявлено, что имеется выраженная положительная взаимосвязь между САД, ДАД и длительностью менопаузы, что свидетельствует о необходимости коррекции компонентов ММС у женщин в постменопаузе (менопаузальная гормональная терапия, уменьшение степени

абдоминального ожирения).

Выявлена прямая зависимость между возрастом и повышением АД, прямая зависимость между уровнем ФСГ и показателями САД и ДАД, а также прямая зависимость между уровнем эстрадиола и показателями САД и ДАД.

3.4. Анализ показателей жесткости сосудистой стенки и поток-зависимой вазодилатации у пациенток с ММС и АГ в сравнении с группой контроля

При анализе показателей жесткости сосудистой стенки, толщины КИМ, степени ПЗВД плечевой артерии выявлены достоверные отличия от группы контроля по показателям СПВ, ПЗВД и индекса аугментации ($p < 0,05$) (рис. 3.10).

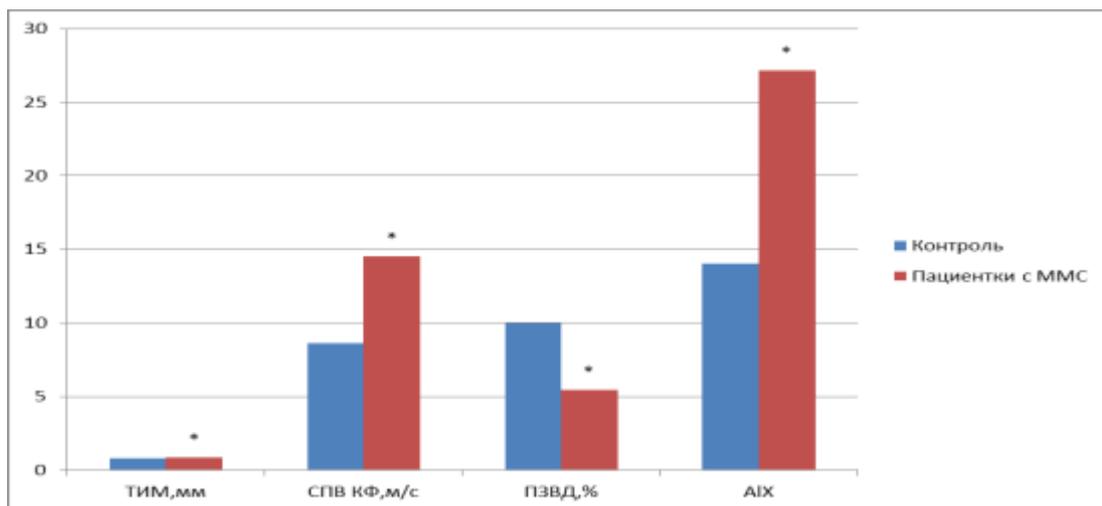


Рисунок 3.10. Сравнение показателей ТИМ, СПВ, ПЗВД и индекса аугментации у пациенток с ММС и в группе контроля.

Показатель толщины ТИМ правой сонной артерии, хотя был достоверно выше в группе пациенток с ММС, однако у большинства пациенток (87%) не превышал референсных значений по полу и возрасту. (Таблица 3.8.).

Таблица 3.8. Показатели ТИМ, ПЗВД, СПВ СФ и АІх у пациенток с ММС, по сравнению с группой контроля.

	Контроль n=10	Пациентки с ММС n=150
ТИМ,мм	0,78±0,06	0,85±0,17*‡
СПВ КФ,м/с	8,64±1,86	14,55±1,9*‡
ПЗВД,%	7,97±0,99	5,5±1,6*‡
АІХ	14,05±9,7	27,15±8,37*‡

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Был проведен корреляционный анализ, по результатам которого отмечено достоверное увеличение ТИМ у лиц старше 50 лет ($p < 0,05$). Выявлена умеренная взаимосвязь между длительностью АГ и ТИМ ($r = 0,4$, $p < 0,01$). Была выявлена прямая положительная корреляция величины ТИМ с уровнем САД ($r = 0,61$, $p < 0,01$), сильная положительная корреляция с ОХС, возрастом ($r = 0,7$, $p < 0,01$). В нашей работе отмечалась также умеренная положительная взаимосвязь между ОТ и ТИМ, ТИМ и ХС ЛПНП, ТИМ и уровнем ТГ что характерно для пациенток в постменопаузе с АГ.

При корреляционном анализе было показано, что в группе пациенток с ММС существовала достоверная положительная связь между уровнем эстрадиола и показателем эндотелий-зависимого прироста диаметра плечевой артерии ($r = 0,4013$, $p = 0,030$).

Выявленные корреляции подтверждают важную роль эстрогенного дефицита в нарушении эндотелиальной функции при МС.

При анализе влияния на скорость пульсовой волны различных показателей у пациенток с МС выявлено, что существует достаточно сильная взаимосвязь между уровнем С-пептида и СПВ ($r = 0,7692$ $p = 0,003$), что подтверждает влияние ИР на состояние сосудистой стенки при МС. Корреляция СПВ и С-пептида выявлена, кроме того, с весом, окружностью талии, и ИМТ, что подтверждает предыдущий вывод и соответствует существующим представлениям о состоянии сосудистой стенки у пациенток с МС. Кроме того, показано, что связь скорости пульсовой волны с

возрастом в исследуемой группе была слабой.

3.5. Показатели липидного обмена и уровня мочевой кислоты у пациенток с ММС.

У всех пациенток было проведено биохимическое исследование крови для определения содержания ОХ, ТГ, ЛПВП и ЛПНП, мочевой кислоты. Полученные результаты представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9. Лабораторные параметры, обследованных пациенток

	Пациентки с ММС n=150	Контроль n=10
ОХ, ммоль/л	5,69±0,95*‡	4,49±0,28
ЛПНП, ммоль/л	3,62±1,03*‡	2,60±0,28
ЛПВП, ммоль/л	1,02±3,22*‡	1,23±0,07
ТГ, ммоль/л	2,0±0,41*‡	1,4±0,14
Мочевая кислота, ммоль/л	389,17±6,96*‡	321,6±6,91
Креатинин, мкмоль/л	72,34±5,34	76,27±6,21

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Как видно из представленной таблицы, у пациенток с ММС регистрировалось достоверно повышенное по сравнению с контрольной группой содержание общего холестерина - 5,69±0,95 ммоль/л против 4,49±0,28 ммоль/л ($p < 0,05$).

Наблюдаемые нами пациентки с ММС характеризовались достоверно более высокими уровнем ТГ - 2,0±0,41 ммоль/л против 1,4±0,14 ммоль/л ($p < 0,05$), снижением уровня ЛПВП - 1,02±3,22 ммоль/л против 1,23±0,07 ммоль/л ($p < 0,05$) и повышением уровня ЛПНП 3,62±1,03 ммоль/л против 2,60±0,28 ммоль/л ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

В структуре дислипидемии наиболее часто встречались повышенный уровень ЛПНП – у 123 (82%) пациенток из 150 обследованных он был выше 2,5 ммоль/л, уровень ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л – у 88 (58%) пациенток. Гипертриглицеридемия была отмечена у 71 (47%) пациенток.

У подавляющего числа пациенток с ММС был выявлен повышенный уровень общего ХС – 142 респондентов (94%) имели уровень ОХ выше 4,5 ммоль/л.

Повышение уровня мочевой кислоты выше референсных значений для женщин было выявлено у 96 пациенток (64%).

Результаты изучения показателей липидного обмена и уровня мочевой кислоты показали, что у большинства пациенток с ММС выявлены нарушения показателей липидного обмена различной степени выраженности, а так же значимое повышение уровня мочевой кислоты по сравнению с группой контроля.

После проведения корреляционного анализа выявлена достоверная положительная корреляция уровня мочевой кислоты с окружностью талии ($r=0,5242$, $p<0,05$) и уровнями САД и ДАД ($r=0,5180$, $p<0,05$) и процентом ПЗВД. Значимой связи между уровнем МК и ТИМ выявлено не было.

3.6. Показатели углеводного обмена у пациенток с ММС и в группе контроля.

При этом в группах пациенток с АГ и ММС достоверных различий по уровню глюкозы в крови натощак не выявлено – средние уровни в этих группах составили соответственно $5,73\pm 0,79$ ммоль/л и $5,43\pm 0,39$ ммоль/л ($p>0,05$).

При оценке уровня гликированного гемоглобина достоверных различий не выявлено – средние уровни в группе пациенток с ММС по сравнению с группой контроля составили соответственно $5,8\pm 0,67$ ммоль/л и $5,4\pm 0,87$ ммоль/л ($p>0,05$).

При анализе индекса инсулинорезистентности (НОМА - IR) отмечено статистически значимые изменения в группе пациенток с АГ и ММС по сравнению с контрольной группой - $4,2 \pm 0,68$ против $2,5 \pm 0,54$ ($p < 0,05$).

Таблица 3.11. Уровни глюкозы плазмы натощак и С-пептида у пациентов с МС и в группе контроля.

	Контроль n=10	Пациентки с МС n=150
С-пептид, мг/мл	$1,71 \pm 0,04$	$4,74 \pm 2,79^{* †}$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,43 \pm 0,39$	$5,73 \pm 0,79^{*}$
Гликированный гемоглобин, %	$5,4 \pm 0,87$	$5,8 \pm 0,67$
НОМА - IR	$2,5 \pm 0,54$	$4,2 \pm 0,68^{* †}$

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

† ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Нами была выявлена достоверная обратная корреляция между показателями тощачковой гликемии и длительностью менопаузы ($p < 0,05$), что подтверждает участие эстрогенов в регуляции углеводного обмена.

Концентрация С-пептида была существенно выше у пациенток с МС в постменопаузе $4,74 \pm 2,79$ против $1,71 \pm 0,04$ в группе контроля ($p < 0,001$). Выявленная положительная связь между уровнем С-пептида и уровнем эстрогенов у женщин с МС, указывает на увеличение ИР на фоне снижения уровня эстрогенов. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи ИР и абдоминального ожирения с развитием дефицита эстрогенов при постменопаузе.

3.7. Показатели МАУ и СКФ у пациенток с ММС и в группе контроля.

При оценке уровня МАУ выявлены достоверные различия – средние уровни в группе пациенток с ММС по сравнению с группой контроля составили соответственно $32,45 \pm 2,17$ г/л и $24,7 \pm 3,2$ г/л ($p < 0,05$).

Расчетная СКФ в группе пациенток с ММС по сравнению с группой контроля составили соответственно $82,4 \pm 4,71$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и $96 \pm 5,4$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p < 0,05$).

Таблица 3.12. Уровни МАУ и СКФ у пациенток с ММС и в группе контроля.

Показатель	Контроль n=10	Пациентки с ММС n=150
МАУ, г/л	$24,7 \pm 3,2$	$32,45 \pm 2,17^{* \ddagger}$
СКФ, мл/мин/ $1,73\text{м}^2$	$96 \pm 5,4$	$82,4 \pm 4,71^{* \ddagger}$

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$
 \ddagger ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

У всех обследованных женщин определяли показатели коагулограммы, результаты которых находились в пределах референсных значений.

3.8. Показатели сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения.

Показатели сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения был достоверно выше у пациенток с ММС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (Таблица 3.13.).

Таблица 3.13. Показатели сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения у пациенток с ММС и в группе контроля.

Показатель	Контроль n=10	Пациентки с МС n=150
Сосудистый возраст	$49,2 \pm 1,54$	$55,3 \pm 1,42^{*}$
VAI	$1,46 \pm 2,34$	$1,95 \pm 2,57^{*}$

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$
 \ddagger ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

3.9. Субъективная оценка самочувствия по опросникам Бека и ММИ в группе пациенток с ММС в постменопаузе и группе контроля Жалобы, обусловленные дефицитом эстрогенов.

Все наблюдаемые женщины предъявляли жалобы, обусловленные дефицитом эстрогенов: приливы жара, ознобы, повышенную потливость, чувство нехватки воздуха, головные боли, головокружение, сухость во влагалище, повышение артериального давления. Отмечались также психоэмоциональные нарушения в виде снижения фона настроения, раздражительности, выраженной слабости, немотивированной тревоги в той или иной степени, сонливость, слабость, беспокойство, депрессивное состояние, снижение либидо.

До начала МГТ все женщины были разделены на группы. Нами были оценены жалобы пациенток. Характеристика жалоб в подгруппах приведена в таблице 3.12.

Таблица 3.12. Жалобы пациенток с ММС и в группе контроля.

Жалобы	Контроль n=10	Пациентки с ММС n=150
Приливы жара	1 (10%)	127 (84%)*‡
Потливость	2 (20%)	142 (94%)*‡
Ухудшение сна	1 (10%)	72 (48%)*
Головные боли	0	70 (47%)*
Чувство нехватки воздуха	0	40 (27%)*
Слабость	3 (30%)	48 (32%)*
Чувство тревоги	2 (20%)	55 (36%)*
Раздражительность	4 (40%)	75 (50%)*‡
Сухость во влагалище	1 (10%)	12 (8%)*‡

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Анализ жалоб показал, что нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы значительно чаще встречались у женщин с ММС. Частота жалоб на нарушение настроения (вазомоторные проявления климактерического синдрома) увеличивалась у женщин с ММС.

Доминирующее число женщин с ММС беспокоили приливы жара к лицу, потливость, раздражительность.

Анализ структур симптомокомплексов ММИ по степени тяжести проводился по шкале Kupperman в модификации Е.В. Уваровой отдельно в каждой исследуемой группе (нейровегетативные, психоэмоциональные, обменно-эндокринные симптомы) (таблица 3.13.).

Таблица 3.13. Результаты тестирования пациентов по опросникам ММИ

	Контроль, n=10	Пациентки с ММС n=150
Нейровегетативные	4,2±0,3	19,4±0,4*
Обменно-эндокринные	3,9±0,2	4,3±0,4
Психоэмоциональные	4,4±0,5	13±0,6*

Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

Систематизируя все жалобы по симптомокомплексам в рамках шкалы ММИ, выявлено, что преобладали нейровегетативные и психоэмоциональные расстройств.

При анализе нейровегетативных симптомов у женщин с ММС наиболее выражена средняя и тяжелая степень.

При анализе психоэмоциональных симптомов у женщин с ММС наиболее выражена средняя степень.

Манифестация менопаузального синдрома в виде приливов, повышенной потливости, нарушений сна, раздражительности, вызывает развитие психосоциального стресса, который характеризуется недостатком энергии, головными болями напряжения, пониженной концентрацией

внимания, бессонницей, депрессивными симптомами.

В нашем исследовании мы попытались оценить эмоциональное состояние пациенток и выявить степень выраженности депрессивных расстройств при помощи специализированной анкеты Бека.

Результаты оценки выраженности депрессивных расстройств показали преобладание средней степени депрессии в группе женщин с ММС в постменопаузе. При анализе эмоционального состояния мы выявили, что в исследуемых группах больше половины пациенток имеют депрессивные расстройства различной степени выраженности. Средний балл депрессивных нарушений $28,21 \pm 0,3$ наиболее высок у женщин с ММС.

Заключение

1. При сравнении пациенток с ММС и группы контроля отмечено, что между группами имелись достоверные различия по антропометрическим показателям, нарушениям углеводного обмена, уровню САД, ДАД и ЧСС, биохимическим и гормональным показателям, а также по показателям, характеризующим эндотелиальную функцию и состояние сосудистой стенки.

2. Результаты изучения показателей уровня мочевой кислоты показали, что у большинства пациенток с ММС выявлено повышение уровня мочевой кислоты по сравнению с группой контроля. Предполагают, что повышение уровня мочевой кислоты отражает повреждение эндотелия.

3. Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак был достоверно выше у пациенток с ММС по сравнению с группой контроля. При этом в зависимости от достижения или недостижения целевого АД, достоверных различий по уровню глюкозы в крови натощак не выявлено. Нами была выявлена достоверная обратная корреляция между показателями тощачковой гликемии и уровнями ФСГ, что подтверждает участие эстрогенов в регуляции углеводного обмена.

4. Концентрация С-пептида была существенно выше у пациенток с

ММС. Полученные данные об отрицательной связи между уровнем С-пептида и длительностью менопаузы свидетельствуют о взаимосвязи ИР и абдоминального ожирения с развитием дефицита эстрогенов при ММС.

5. При анализе показателей жесткости сосудистой стенки, толщины КИМ, степени ПЗВД плечевой артерии выявлены достоверные отличия от группы контроля по показателям СПВ, ПЗВД, индекса аугментации и толщины КИМ. Выявленные взаимосвязи ПЗВД с эстрогенным дефицитом пациенток подтверждают важную роль гипоестрогении в нарушении эндотелиальной функции при ММС.

6. Данные, полученные при анкетировании по опросникам ММИ и Бека, еще раз подтвердили доминирующую роль гипоестрогении, вследствие недостаточного эстрогенного влияния на структуры ЦНС.

ГЛАВА 4. МГТ В СОЧЕТАНИИ С МЕТФОРМИНОМ, СИТАГЛИПТИН/МЕТФОРМИНОМ И СИБУТРАМИН/МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА В ЛЕЧЕНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ.

4.1 Общая характеристика исследования

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность различных режимов терапии на компоненты ММС для комплексного лечения метаболических расстройств у пациенток, принимавших одинаковую МГТ (1 мг 17β – эстрадиол/2 мг дросперинона) с ММС и АГ.

В исследование было включено 90 пациенток, соответствующих следующим критериям - 45-60 лет с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ >25 Ед/л, уровни эстрадиола, АМГ и ингибина В снижены относительно референсных значений, число антральных фолликулов снижено, наличие симптомов преимущественно вазомоторного характера), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 г. было выявлено наличие менопаузального метаболического синдрома и АГ 1-2 степени, достигших целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.

В исследование не включались женщины моложе 45 лет и старше 60 лет; имеющие симптоматическую АГ; сахарный диабет 1 типа и некомпенсированный сахарный диабет 2 типа; любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности; злокачественные новообразования; коагулопатии; тромбофлебит, тромбоемболию в анамнезе; гиперпластические процессы эндометрия, аденомиоз, более 3х миоматозных узлов, миоматозные узлы более 4 см в диаметре, узлы субмукозные и с центрипитальным ростом, кистозные образования в

яичниках; абсолютные противопоказания к менопаузальной гормональной терапии.

После подписания информированного согласия пациентки были рандомизированы в данное исследование «методом конвертов» в соотношении 1:1:1.

Группа 1 - пациентки получали фиксированную комбинацию ситаглиптин/метформин 50/1000 мг (Янумет®, Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) 2 раза в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстрадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель - средний возраст $53,27 \pm 2,4$ лет (30 человек).

Группа 2 - пациентки получали метформин 1000 мг (Глюкофаж®, MerckSante) 2 раза в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстрадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, BayerPharmaAG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель - средний возраст $51,9 \pm 2,85$ лет (30 человек).

Группа 3 - пациентки получали комбинированный препарат сибутрамин/микрочисталлическая целлюлоза (Редуксин®, ООО Промомед, Россия) 10 мг 1 раз в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстрадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель средний возраст $52,25 \pm 2,2$ года (30 человек).

Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациенток вплоть до конца исследования. Сопутствующая терапия также не подвергалась изменению в течение всего периода исследования.

4.2. Клинико-демографические характеристики пациенток, включенных в исследование.

Клинико-демографические характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)
Возраст, годы	53,27±2,4	51,9±2,85	52,25±2,2
Вес, кг	92,46±7,17*	88,2±16,3*	88,85±12,74*
ИМТ, кг/м ²	32,04±3,58	31,5±4,69	31,0±4,51
ОТ, см	98,04±13,54*	101,8±11,9*	103,07±9,94*
% жировой массы	54,8±7,12	57,9±8,23	55,7±6,19
ФСГ, мЕд/мл	90,98±6,13	91,3±5,67	89,94±6,12
Эстрадиол, пмоль/л	23,3±5,99	22,59±3,2	24,14±6,08

Примечание: † - (p<0,05) при сравнении групп между собой

***- достоверные отклонения от нормальных значений, p<0,05**

Исследуемые группы пациенток были однородны по всем показателям, включая возраст, рост, вес, ИМТ, биохимические и гормональные параметры, показатели офисного измерения АД (p>0,05).

Завершили исследование все 90 пациенток, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

4.3. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения

В Таблице 4.2 представлена динамика антропометрических показателей на различных вариантах лечения.

Таблица 4.2. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения.

Показатель	Группа 1 (n=30),	%	Группа 2 (n=30),	%	Группа 3 (n=30),	%

	исходно/через 36 недель		исходно/через 36 недель		исходно/через 36 недель	
Вес, кг	92,46±7,17/ 82,41±4,79	- 10,9*	93,2±11,1/ 84,25±11	-9,6	91,35±9,27/ 82,3±10,9	-9,9*
ОТ, см	101,54±10,67 / 93,7±13,55	-7,7*	101,8±11,9 / 97,45±8,67	-4,2*	103,07±9,94/ 95,95±9,5	-6,9
ОБ, см	99,79±9,06/ 94,5±5,21	-5,3	99,2±12,1/ 95,9±5,83	-3,3	100,2±7,24/ 95,8±6,64	-5,1
ИМТ, кг/м²	32,04±3,58/ 30,3±1,79	-5,4	31,5±4,69/ 29,32±3,73	-4,7	31,0±4,51/ 29,44,38	-5,1
% жировой массы	54,8±7,12/ 42,7±7,15	-22*	57,9±8,23/ 48,5±8,27	- 16,2*	55,7±6,19/ 45,4±6,12	-18,5*
ОТ/ОБ	1,01±0,03/ 0,99±0,04	-1,9*	1,03±0,01/ 1,02±0,04	- 0,97*	1,03±0,08/ 1,01±0,08	-1,9*

Примечание: * - ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

|| - в сравнении с исходными показателями, $p < 0,05$

Как видно из представленных данных, в группе 1 было отмечено клинически значимое снижение веса на 10,9% ($p < 0,05$). В группе 3 также наблюдалось снижение веса на 9,9%, в группе 2 снижение веса составило соответственно 9,6% (все 3 группы дополнительно к медикаментозной терапии подвергались модификации образа жизни) (Рисунок 4.1.).

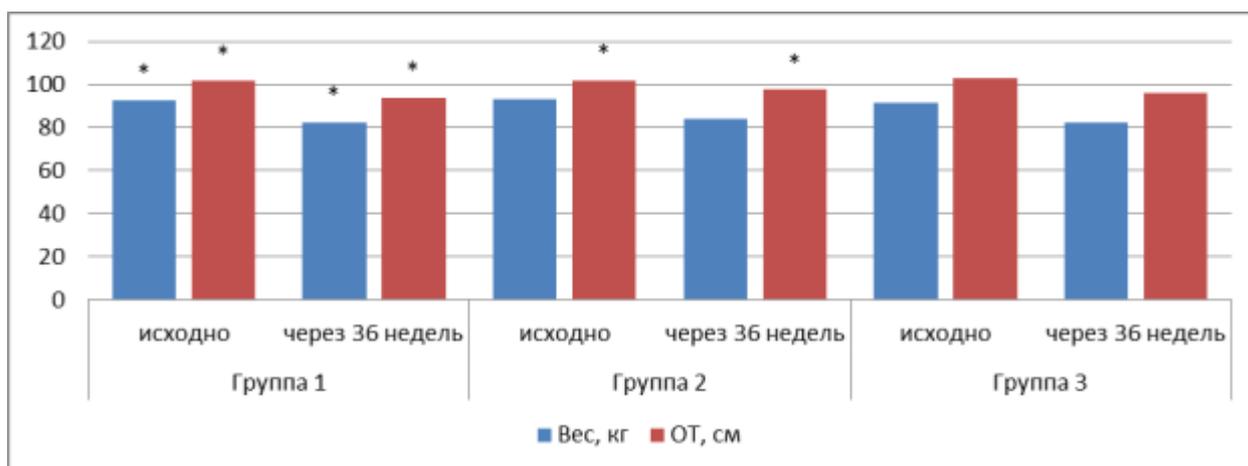


Рисунок 4.1. Динамика массы тела и окружности талии исходно/через 36 недель терапии.

Это подтверждают данные исследований, проведенные ранее, о том, что снижение массы тела происходит не только за счет антиминералокортикоидного действия дросперинона при приеме МГТ, но и за счет различного механизма действия препаратов, принимаемых при ММС.

Более выраженное и статистически достоверное уменьшение ОТ во всех группах свидетельствует о том, что компенсация эстрогенодефицита у пациенток с ММС играет важную роль в коррекции массы висцеральной жировой ткани. Эстрогены устраняют симптомы менопаузального синдрома (сниженное настроение, слабость, апатию), способствуют возрастанию мотивации к осуществлению мероприятий, направленных на снижение веса. Статистическая достоверность изменений в этих группах, полученная при обработке результатов, свидетельствует о том, что уменьшение ОТ происходило практически у каждой пациентки, использующей МГТ ($p < 0,001$).

При анализе данных импедансометрии выявлено снижение процентного соотношения жировой ткани в группах 1, 2 и 3 – 22%, 16,2% и 18,5% соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 4.2.).

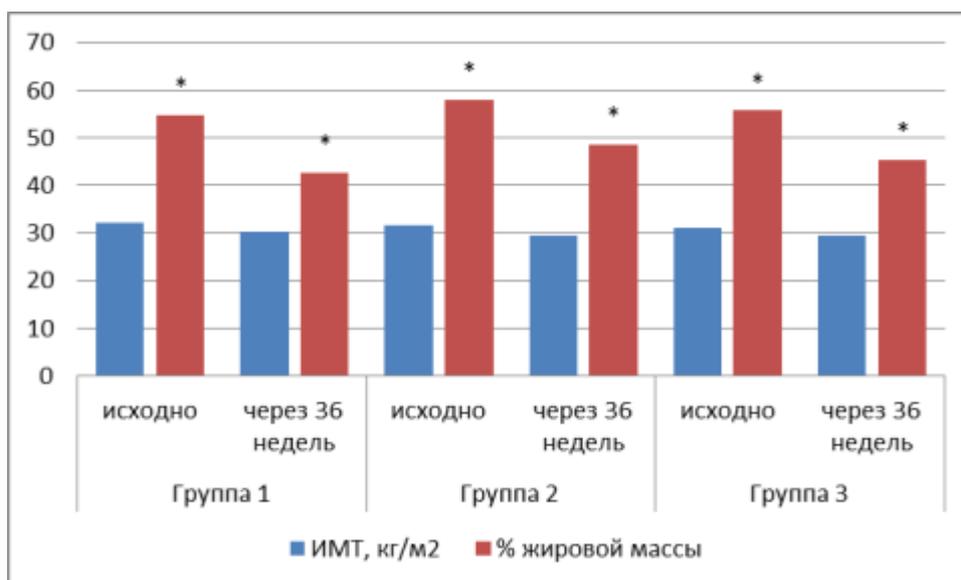


Рисунок 4.2. Динамика ИМТ и % жировой ткани по данным импедансометрии исходно/через 36 недель терапии.

Кроме того, пациентки, получающие в составе комбинированной терапии ММС ситаглиптин/метформин, отметили положительное влияние на пищевое поведение и, как следствие, более тщательное следование диетическим рекомендациям.

Таким образом, назначение фиксированной терапии инкретинов с метформином в комбинации с препаратами МГТ может быть особенно актуально у пациенток с недостаточной мотивацией, за счет их синергичного плеiotропного действия на пищевое поведение и активность пациенток. Пациентки данной группы отмечали как снижение аппетита, так и увеличение мотивации к снижению веса и увеличению физической активности. 8 пациенток (26,6%) из этой группы помимо следования рекомендациям исследования, стали регулярно посещать спортивные комплексы.

Динамика соотношения ОТ/ОБ является маркером абдоминального ожирения. В группе 1 соотношение уменьшилось на 1,9% ($p < 0.05$) за 36 недель терапии, в группе 2 – на 0,97% ($p < 0.05$), в группе 3 – на 1,9% ($p < 0.05$) (Рисунок 4.3).

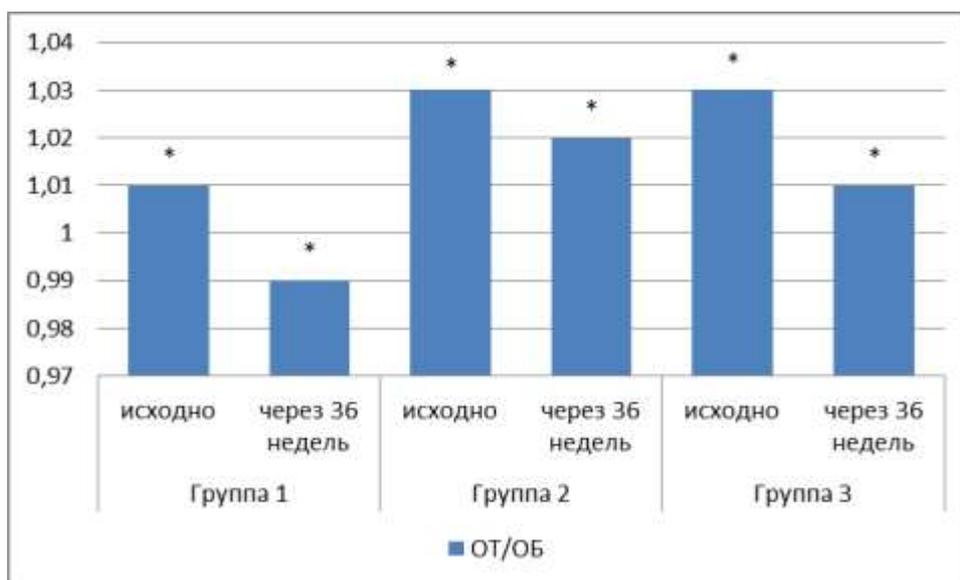


Рисунок 4.3. Динамика отношения ОТ/ОБ исходно и через 36 недель терапии.

Таким образом, МГТ у женщин с ММС сопровождается уменьшением выраженности ключевого компонента ММС — абдоминального ожирения. Кроме того, отмечена более выраженная мотивация к осуществлению мероприятий, направленных на снижение веса, во всех группах. Комбинированная терапия ситаглиптин/метформин и МГТ привела к более выраженному влиянию терапии на пищевое поведение пациенток, а так же на динамику показателей массы тела, ОТ/ОБ.

4.4. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

В Таблице 4.3 представлена динамика изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения.

Таблица 4.3. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения.

Показатель	Группа 1 (n=30), исходно/чер ез 36 недель	%	Группа 2 (n=30), исходно/че рез 36	%	Группа 3 (n=30), исходно/через 36 недель	%

			неделя			
Мочевая кислота, мкмоль/л	319,7±35,58/ 261,17±16,42	- 18,2	324,3±16,49 /290±18,05	-10,5	322±38,5/ 304,95±28,36	-5,2
Креатинин крови, мкмоль/л	89,3±8,4/ 75,5±7,8	-15,4	88±7,5/ 78,8±7,2	-10,5	88,1±10,5/ 81,5±9,4	-7,5
ЛПНП, ммоль/л	4,10±0,77/ 3,34±0,6	- 18,5	4,12±0,7/ 3,57±0,65	- 13,3	3,7±0,84/ 3,36±0,75	- 9,2
ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,22/ 1,2±0,16	21,2	0,9±0,15/ 1,09±0,11	21,1	1,0±0,16/ 1,07±0,12	7
ТГ, ммоль/л	1,74±0,48/ 1,5±0,24	- 13,7	1,93±0,28/ 1,71±0,14	- 11,3	2,05±0,55/ 1,86±0,15	- 9,8
ОХ, ммоль/л	5,86±0,76/ 5,23±0,58	- 10,7	5,88±0,77/ 5,37±0,58	-8,6	5,89±0,68/ 5,65±0,78	- 4,1
Нь1Ас, %	6,13±0,28/ 6,01±0,34	-1,9	5,76±0,2/ 5,67±0,17	-1,5	5,93±0,6/ 5,87±0,37	-1,0
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,39±0,48/ 5,87±0,45	-8,1	5,7±0,27/ 5,42±0,4	-4,9	5,6±0,77/ 5,4±0,62	-3,6

Примечание: * - ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

|| - достоверные отклонения от исходных значений, $p < 0,05$

При анализе влияния исследуемых режимов терапии на липидный спектр следует указать, что исходно показатели липидного спектра у трех анализируемых групп достоверно не различались между собой ($p > 0,05$).

Среди показателей липидного спектра крови в группе 1 зарегистрирована положительная динамика снижения концентрации общего

ХС на 10,7% ($p<0.05$), содержания ТГ на 13,7% и ЛПНП на 18,5% соответственно ($p<0.05$). В группе 2 динамика снижения концентрации общего ХС составила 8,6% ($p<0.05$), содержания ТГ -11,3% и ЛПНП на 13,3% соответственно ($p<0.05$ во всех случаях). В группе 3 зарегистрировано снижения концентрации общего ХС составила 4,1%, содержания ТГ - 9,8% и ЛПНП на 9,2% соответственно ($p<0.05$).

Таким образом, влияние данных комбинаций на состояние липидного спектра осуществляется в основном за счет взаимно усиливающего действия комбинированной терапии.

При исследовании уровня ЛПВП статистически значимые изменения были отмечены в группе 1 - $0,99\pm 0,22$ ммоль/л в начале лечения и $1,20\pm 0,60$ ммоль/л к 36 неделе терапии (21,2% увеличения концентрации ($p<0.05$)). В группе 2 динамика данного показателя составила 21,1% ($p<0.05$). В группе 3 столь явной положительной динамики отмечено не было, однако отмечалась тенденция к повышению уровня ЛПВП, напрямую связанная с коррекцией образа жизни.

При исследовании гликемии натощак и гликированного гемоглобина во всех клинических группах было отмечено снижение уровня глюкозы на 8,1%, 4,9% и 3,6% соответственно в группах 1 и 2, 3. (Рисунок 4.4.).

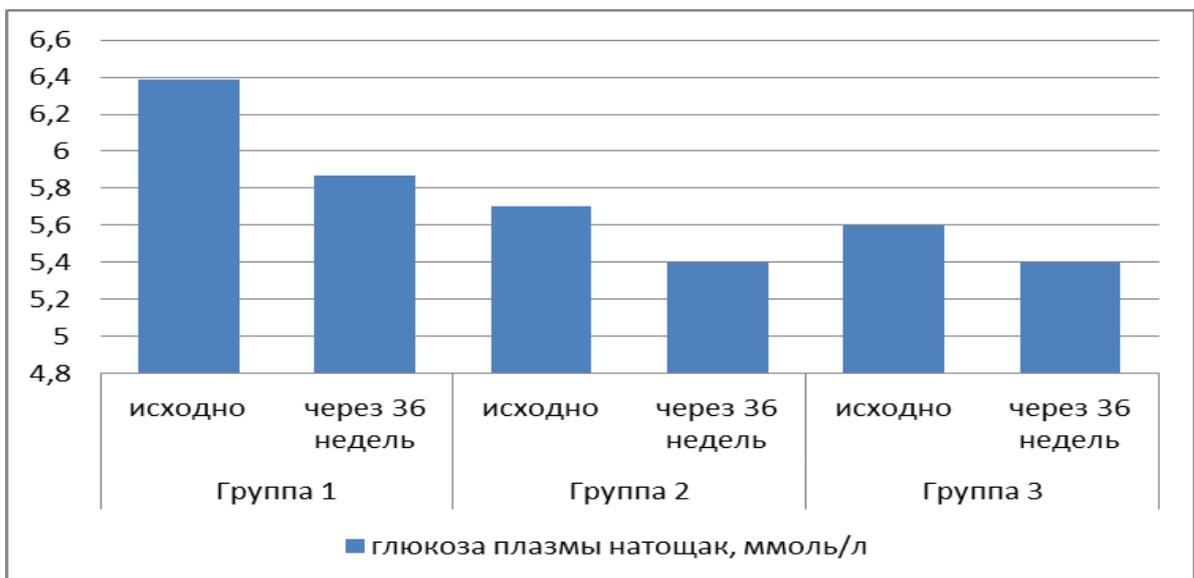


Рисунок 4.4. Влияние сравниваемых режимов терапии на уровень гликемии натощак.

При оценке влияния на уровень мочевой кислоты были выявлены достоверные различия. В группах 1,2 и 3 было выявлено снижение ее уровня соответственно на 18,2% ($p<0.05$), 10,5% и 5,2% ($p<0.05$) (Рисунок 4.5.).

При исследовании активности аминотрансфераз сыворотки крови во всех клинических группах не было зарегистрировано ни одного случая даже кратковременного повышения уровня аминотрансфераз.

4.5. Динамика показателей ИР на различных вариантах лечения

Данные о влиянии терапии на уровень С-пептида подтверждают предыдущие выводы о положительном влиянии комбинированной терапии с метформином на уменьшение ИР у пациенток с ММС (Таблица 4.5.).

Таблица 4.5. Гормональные показатели в группах.

Показатель	Группа 1 (n=30), исходно/через 36 недель	%	Группа 2 (n=30), исходно/через 36 недель	%	Группа 3 (n=30), исходно/через 36 недель	%
С-пептид, мг/мл	4,12±1,2/ 2,9±1,5	- 29,6	3,9±1,1/ 2,8±1,12	- 28,2	3,8±1,3/ 3,1±1,2	-18,4
НОМА - IR	9,59±1,47/ 5,57±1,45	- 41,9* 	10,2±1,34/ 6,58±1,28	- 35,5* 	9,67±1,51/ 6,87±1,47	- 28,9*

Примечание: * - ($p<0,05$) при сравнении групп между собой

|| - достоверные отклонения от исходных значений, $p<0,05$

Снижение С-пептида на 29,6% после 36 недель терапии в группе 1 было клинически выраженным и статистически достоверным ($p<0,05$), в группе 2 – на 28,2% ($p<0,05$) и в группе 3 – на 18,4%. (Рисунок 4.8.).

При анализе полученных данных о влиянии на индекс инсулинорезистентности (НОМА - IR) выявлено статистически достоверное снижение данного показателя во всех группах, в группе 1 на 41,9 % ($p < 0,05$), в группе 2 – на 35,5 % ($p < 0,05$) и в группе 3 – на 28,9% ($p < 0,05$).

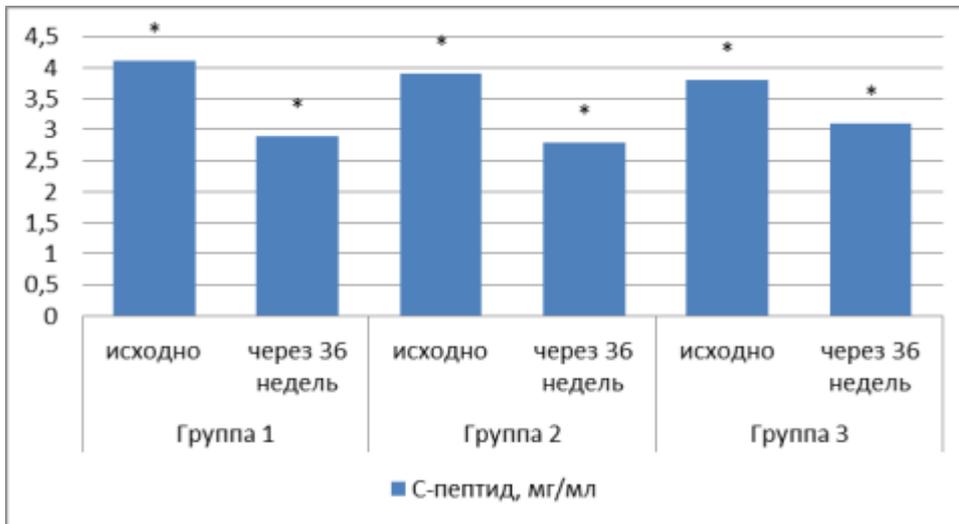


Рисунок 4.8. Динамика С-пептида на различных режимах терапии исходно/через 36 недель.

4.6. Динамика показателей АД и состояния сосудистой стенки.

При анализе полученных данных о влиянии на САД и ДАД необходимо учитывать, что, хотя не производилась смена антигипертензивных режимов у пациенток, в связи с клинической необходимостью осуществлялась коррекция доз антигипертензивных препаратов у 3 (10%) пациентов из группы 1, у 4 (13,3%) пациенток этой группы гипотензивная терапия была отменена. В группах 2 и 3 коррекция дозы гипотензивных препаратов потребовалась по 1 пациентке в каждой группе (3,3%).

Таблица 4.6. Динамика показателей артериального давления и жесткости сосудистой стенки при различных вариантах лечения.

Показатель	Группа 1 (n=30),	%	Группа 2 (n=30),	%	Группа 3 (n=30),	%

	исходно/через 36 недель		исходно/через 36 недель		исходно/через 36 недель	
САД, мм рт ст	118,95±9,48/ 112,6±6,01	- 5,7	112,5±3,7/ 108±3,57	- 3,5	110,95±6,19/ 107,84±5,83	-2,8
ДАД, мм рт ст	83,18±5,67 81,1±6,38/	- 2,5	79,4±5,15/ 78,2±4,86	- 1,5	84,25±2,83/ 82,8±2,78	-1,7
ЧСС, мин	71,91±7,63/ 70,18±6,42	- 2,4	72,3±8,63/ 70,9±7,85	- 1,9	66,10±5,98/ 64,9±6,13	-1,8
ТИМ, мм	0,9±0,18/ 0,89±0,2	-1,1	0,85±0,05/ 0,84±0,05	-1,1	0,92±0,2/ 0,92±0,18	0
СПВ КФ, м/с	13±1,5/ 10,3±1,63	- 20,2 *	14,5±1,98/ 11,74±1,7	- 19* 	11,21±0,91/ 12,9±0,95	15,5 *
ПЗВД, %	4,37±1,38/ 5,13±1,17	17,5 *	5,56±1,36/ 6,41±1,68	15,3 *	5,31±1,89/ 6,04±1,77	13,8 *
Индекс аугментации	26,7±8,89/ 23,75±6,97	- 11,0 *	26,5±6,1/ 23,9±5,95	- 9,8* 	28,35±10,42/ 25,7±8,45	- 9,2*
ЦПД, мм рт. ст	64±4,8/ 57,6±4,5	-10	62,5±4,2/ 55±4,7	-7,5	66,4±4,8/ 61,8±4,5	-6,8
ЦСАД, мм рт. ст	132,7±5,7/ 116,1±4,8	- 12,5	134,5±5,2/ 121,3±5,1	-9,8	137,3±4,9/ 126,1±4,5	-8,1

Примечание: * - ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

|| - достоверные отклонения от исходных значений, $p < 0,05$

В Таблице 4.6. представлена динамика изменений СПВ на различных вариантах лечения. Общей закономерностью, выявленной на всех режимах лечения, оказалось то, что комбинированная терапия с применением

препаратов МГТ способствовала улучшению эластичности сосудов, что проявилось снижением каротидно-феморальной СПВ на соответствующих режимах терапии, а также показатели эластичности амортизирующих сосудов (индекс аугментации). Показатель ТИМ достоверно улучшился, однако степень улучшения была клинически мало выражена.

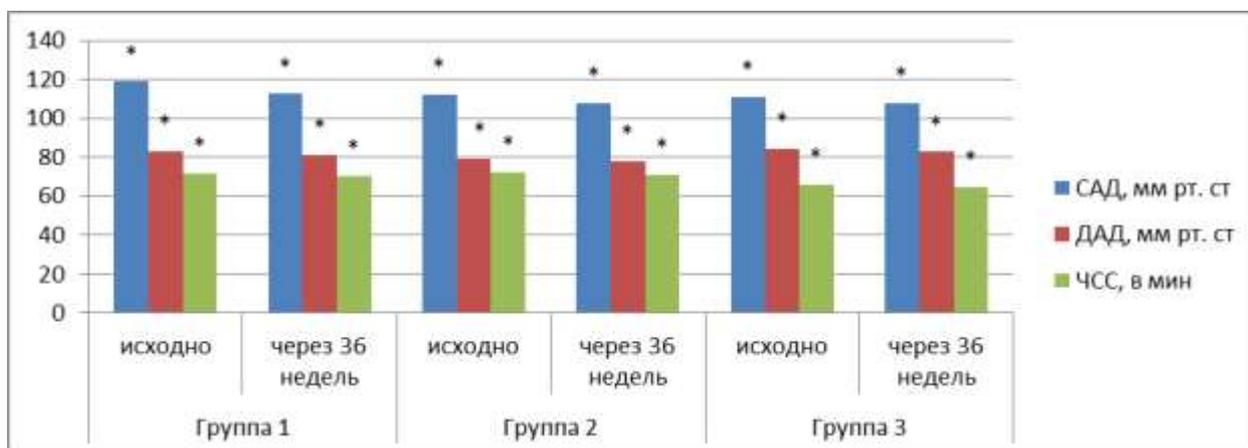


Рисунок 4.9. Динамика показателей артериального давления при различных вариантах лечения.

При анализе полученных данных выявлено снижение показателей САД, ДАД и ЧСС на 5,7%, 2,5% и 2,4% соответственно после 36 недель терапии в группе 1 ($p < 0,05$ во всех случаях) в группе 2 – на 3,5% , 1,5% и 1,9% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях) и в группе 3 – на 2,8%, 1,7% и 1,8% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях) (рисунок 4.9).

4.7. Динамика эхокардиографических показателей сердца.

При анализе полученных данных о влиянии на эхокардиографические показатели сердца во всех группах выявлено незначительное улучшение данных показателей, однако степень улучшения была клинически мало выражена и статистически недостоверной (таблица 4.7.).

Таблица 4.7. Динамика эхокардиографических показателей сердца при различных вариантах лечения.

Показатель	Группа 1	%	Группа 2	%	Группа 3	%
------------	----------	---	----------	---	----------	---

ь	(n=30), исходно/чер ез 36 недель		(n=30), исходно/че рез 36 недель		(n=30), исходно/через 36 недель	
МЖП, мм	10,9±1,5/ 10,7±1,3	- 1,8	10,8±0,3/ 10,7±0,3	-0,9	107±0,3/ 10,6±0,3	-0,9
ЗСЛЖ, мм	12,4±1,8/ 12,2±1,6	- 1,6	10,53±0,4/ 10,48±0,4	-0,5	10,12±0,39/ 10,03±0,4	-0,6
ИММЛЖ, г/м2	119,4±14,3/ 115,8±15,8	- 3,0	124,9±12,8/ 122,5±12,9	-1,9	119,2±13,1/ 117,6±12,8	-1,3

Примечание: * - (p<0,05) при сравнении групп между собой

|| - достоверные отклонения от исходных значений, p<0,05

4.8. Динамика показателей функции почек.

При анализе полученных данных о влиянии комбинированной терапии на выраженность МАУ и СКФ не отмечено статистически значимого влияния терапии на данные показатели (Таблица 4.8.).

Таблица 4.8. Динамика показателей функции почек при различных вариантах лечения.

Показатель ь	Группа 1 (n=30), исходно/че рез 36 недель	%	Группа 2 (n=30), исходно/ч ерез 36 недель	%	Группа 3 (n=30), исходно/через 36 недель	%
МАУ	21,15±11,8/ 20,7±10,94	-2,1	22,4±12,1/ 19,2±11,9	-1,4	20,6±11,5/ 20,1±11,1	-2,4
СКФ	95,47±11,3/ 99,2±12,9	3,9	98,9±11,2/ 101,2±12,1	2,3	92,1±11,4/ 93,4±11,9	1,4

Примечание: * - (p<0,05) при сравнении групп между собой

|| - достоверные отклонения от исходных значений, $p < 0,05$

4.9 Динамика показателей сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения.

При анализе данных выявлено небольшое, но статистически достоверное снижение сосудистого возраста после 36 недель терапии в группе 1 на 1,5%, а в остальных группах на 0,3%.

При оценке данных выявлено снижение индекса висцерального ожирения в группе 1 на 25% ($p < 0,05$), группе 2 – 15,2% ($p < 0,05$), группе 3 – 21,5% ($p < 0,05$).

Таблица 4.8. Динамика показателей сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения.

Показатель	Группа 1 (n=30), исходно/через 36 недель	%	Группа 2 (n=30), исходно/через 36 недель	%	Группа 3 (n=30), исходно/через 36 недель	%
Сосудистый возраст	52,6±6,08/ 51,8±5,94	- 1,5*	55,5±1,1/ 53,8±1,08	- 0,3*	56,1±1,3/ 53,9±1,1	- 0,3*
VAI	2,0±0,94/ 1,5±0,25	-25*	2,1±0,98/ 1,78±0,32	- 15,2* 	1,9±0,85/ 1,49±0,27	- 21, 5*

Примечание: * - ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

|| - достоверные отклонения от исходных значений, $p < 0,05$

4.10. Динамика когнитивных и психо-эмоциональных показателей при различных вариантах лечения.

При оценке динамики когнитивных и психо-эмоциональных показателей при различных вариантах лечения следует помнить, что анкетирование всегда представляет собой субъективную оценку ситуации пациентки. В том, как пациентка субъективно оценивает свое состояние, немаловажную роль играет отношение врача, количество уделенного пациенту времени, сам факт проводимого лечения. В Таблице 4.10. представлена динамика изменения психо-эмоционального состояния пациенток.

Таблица 4.10. Динамика когнитивных и психо-эмоциональных показателей при различных вариантах лечения.

Показатель	Группа 1 (n=30), исходно/ч рез 36 недель	%	Группа 2 (n=30), исходно/че рез 36 недель	%	Группа 3 (n=30), исходно/через 36 недель	%
ММИ, б.						
Нейровегетативные	29,3±2,76/ 7,3±2,61	- 75*	28,3±2,51/ 7,4±2,78	- 73,8* 	29,1±2,71/ 7,5±2,54	- 74,2*
Обменно-эндокринные	11,6±2,75/ 6,1±2,3	- 47,4	11,2±2,3/ 6,4±2,12	- 42,9* 	11,1±2,5/ 6,1±2,4	-45*
Психоэмоциональные		*				
Шкала депрессии, б.	12,4±3,46/ 5,55±2,41	- 55,2 *	12,75±3,3/ 5,63±2,34	- 55,8* 	12,3±3,12/ 5,41±2,43	-56*

Примечание: * - ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

|| - достоверные отклонения от исходных значений, $p < 0,05$

При оценке ММИ во всех группах выявлено достоверное снижение нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств.

При оценке эмоционального состояния пациенток по соответствующей шкале Бека во всех группах выявлено статистически достоверное улучшение психо-эмоционального состояния.

При оценке безопасности и переносимости терапии было отмечено 3 нежелательных явления у пациенток, принимавших комбинированную терапию с метформином, ни одно из которых не соответствовало категории «серьезные». Все они были связаны с диспептическими явлениями и не требовали изменения дозы препарата. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

У всех женщин, принимавших МГТ не было зарегистрировано клинически значимых изменений в коагулограмме.

После окончания наблюдения всем пациенткам проводилось УЗИ молочных желез и органов малого таза, маммография в 2х проекциях, осмотр гинеколога и мазок на онкоцитологию – противопоказаний к дальнейшему применению МГТ не выявлено.

Заключение

1. Полученные результаты подтверждают эффективность комбинированной терапии у пациенток с ММС в постменопаузе. Как видно, в группе 1 было отмечено клинически значимое снижение веса на 10,9% ($p < 0.05$). В группе 3 также наблюдалось снижение веса на 9,9% ($p < 0.05$), в группе 2 снижение веса составило соответственно 9,6% ($p < 0,05$) (все 3 группы дополнительно к медикаментозной терапии подвергались модификации образа жизни).
2. Назначение комбинированной терапии МГТ и ситаглиптин/метформин, позволяет потенцировать эффект этих препаратов на антропометрические показатели пациентов. Синергизм действия компонентов данной комбинации выразился в более интенсивном

- снижении массы тела, а именно, на 10,9% ($p<0.05$), снижение процентного соотношения жировой ткани на 22% ($p<0.05$), соотношение ОТ/ОБ уменьшилось на 1,9% ($p<0.05$) за 36 недель терапии по сравнению с исследуемыми режимами терапии. Таким образом, данный режим терапии можно считать патогенетически обоснованным в терапии пациенток с ММС.
3. При анализе результатов нашего исследования было выявлено снижение показателей САД, ДАД и ЧСС на 5,7%, 2,5% и 2,4% соответственно после 36 недель терапии в группе 1 ($p<0,05$ во всех случаях) в группе 2 – на 3,5% , 1,5% и 1,9% соответственно ($p<0,05$ во всех случаях) и в группе 3 – на 2,8%, 1,7% и 1,8% соответственно ($p<0,05$ во всех случаях), что подтверждает тесную патогенетическую взаимосвязь эстрогендефицита со степенью повышения АД при ММС.
 4. При оценке влияния на липидный спектр выявлена статистически достоверная положительная динамика снижения концентрации общего ХС на 10,7% ($p<0.05$), содержания ТГ на 13,7% и ЛПНП на 18,5% соответственно ($p<0.05$). В группе 2 динамика снижения концентрации общего ХС составила 8,6% ($p<0.05$), содержания ТГ -11,3% и ЛПНП на 13,3% соответственно ($p<0.05$ во всех случаях). В группе 3 зарегистрировано снижения концентрации общего ХС составила 4,1%, содержания ТГ - 9,8% и ЛПНП на 9,2% соответственно ($p<0.05$). Полученные данные позволяют говорить о положительном влиянии комбинированной терапии на липидный профиль пациенток с ММС.
 5. У всех пациенток, принимающих МГТ, было выявлено достоверное снижение уровня мочевой кислоты. В группах 1,2 и 3 было выявлено снижение ее уровня соответственно на 18,2% , 10,5% и 5,2%. Это позволяет предположить, что одним из дополнительных способов коррекции гиперурикемии при ММС может быть МГТ, в результате которой ожидается частичная нормализация уровня мочевой кислоты.

6. При оценке влияния различных режимов терапии на углеводный обмен показано, что во всех клинических группах было отмечено статистически достоверное, снижение уровня глюкозы на 8,1%, 4,9% и 3,6% соответственно в группах 1 и 2, 3.
7. В нашей работе мы исследовали динамику показателя ТГ/ЛПВП, как одного из наиболее простых в определении маркеров инсулинорезистентности. Выраженное снижение ТГ/ЛПВП в группах, получающих комбинированную терапию МГТ и ситаглиптин/метформин, по сравнению с монотерапией метформином и группой, получающей сибутрамин/МКЦ, свидетельствует о патогенетической обоснованности комбинированной терапии в плане влияния на основной механизм возникновения и прогрессирования ММС – ИР.
8. При оценке влияния различных режимов терапии на сосудистый возраст показано небольшое, но статистически достоверное снижение после 36 недель терапии в группе 1 на 1,5% ($p < 0,05$), а в остальных группах на 0,3% ($p < 0,05$).
9. На момент завершения исследования пациентки всех групп наблюдения отмечали достоверное снижение уровня нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, уменьшение степени тревожности и депрессии по данным унифицированных опросников.
10. Серьезных нежелательных явлений при приеме препаратов сравнения за период исследования выявлено не было.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛА И БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ЛОЗАРТАНА.

5.1. Общая характеристика проведенного исследования

Целью нашего исследования было сравнить эффективность гипотензивной терапии периндоприлом и лозартаном, а также оценить влияние на метаболические и гормональные параметры у пациенток с ММС, получавших весь период наблюдения одинаковую менопаузальную гормональную терапию (1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинона) для коррекции эстрогендефицита в постменопаузе.

В исследование были включены 60 пациенток с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ >25 Ед/л, уровни эстрадиола, АМГ и ингибина В снижены относительно референсных

значений, число антральных фолликулов снижено, наличие симптомов преимущественно вазомоторного характера), АГ 1-2 ст, не достигшие целевых уровней АД на предшествующей монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов. Средний возраст пациенток составил $53,25 \pm 3,01$ лет. Длительность АГ в среднем составила - $5,2 \pm 3,33$ года.

После включения в исследование пациентки подписали информированное согласие и «методом конвертов» были рандомизированы в соотношении 1:1:

Пациентки группы 1, средний возраст $51,7 + 2,64$ лет, получали периндоприл 5 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки (Престариум®, SERVIER), а также 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG) в непрерывном режиме в течение всего периода исследования (30 человек).

Пациентки группы группа 2, средний возраст $53,8 \pm 2,96$ лет, получали лозартан 50 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 100 мг 1 раз в сутки (Лориста, KRKA), а также 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG) в непрерывном режиме в течение всего периода исследования (30 человек).

Общая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в Таблице 5.1.

Таблица 5.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30
Возраст, лет	51,7±2,6	53,8±2,9
Вес,кг	83,2±15,9	80,6±17,2
ИМТ,кг/м²	30,5±5,21*	30,8±6,38
ОТ,см	101±9,3	97,3±12,5
САД средн, мм рт. ст	150,9±5,2*	148,8±8,5

ДАД средн, мм рт. ст	89±7,26	87,3±7,39
ЧСС, уд/мин	70±12,3	72,8±9,09
СПВ СГ, м/с	14,7±2,12*	13,14±1,29
ФСГ, нмоль/л	91,95±6,45	91,13±2,90
Эстрадиол, нмоль/л	23,0±6,85	22,90±11,70
Мочевая кислота, мкмоль/л	351,2±70,4*	357,65±63,20
ОХ, ммоль/л	5,9±1,09*	5,94±0,8
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,87±1,9*	5,41±0,95

Примечание: * (p<0.05) при сравнении групп между собой

После процедуры рандомизации провели оценку изучаемых параметров исходно, спустя 4 и 36 недель терапии.

На визите 4 недели оценивалась степень эффективности антигипертензивной терапии и при необходимости, осуществлялось увеличение дозы препарата в рамках протокола исследования.

Пациентки считались «достигшими целевого уровня», если достигалось снижение уровня артериального давления до <140/90 мм рт.ст. спустя 4 недели терапии. Через 4 недели терапии целевых уровней АД достигли 63,3% пациенток в группе 1 и 43,3% в группе 2. При недостижении целевых уровней АД пациенткам на Визите 2 увеличивали дозу периндоприла до 10 мг, лозартана до 100 мг.

Увеличение дозы потребовалось 11 пациенткам (36,6%) в группе 1 и 17 пациенткам (56,6%) в группе 2. (Рисунок 5.1)

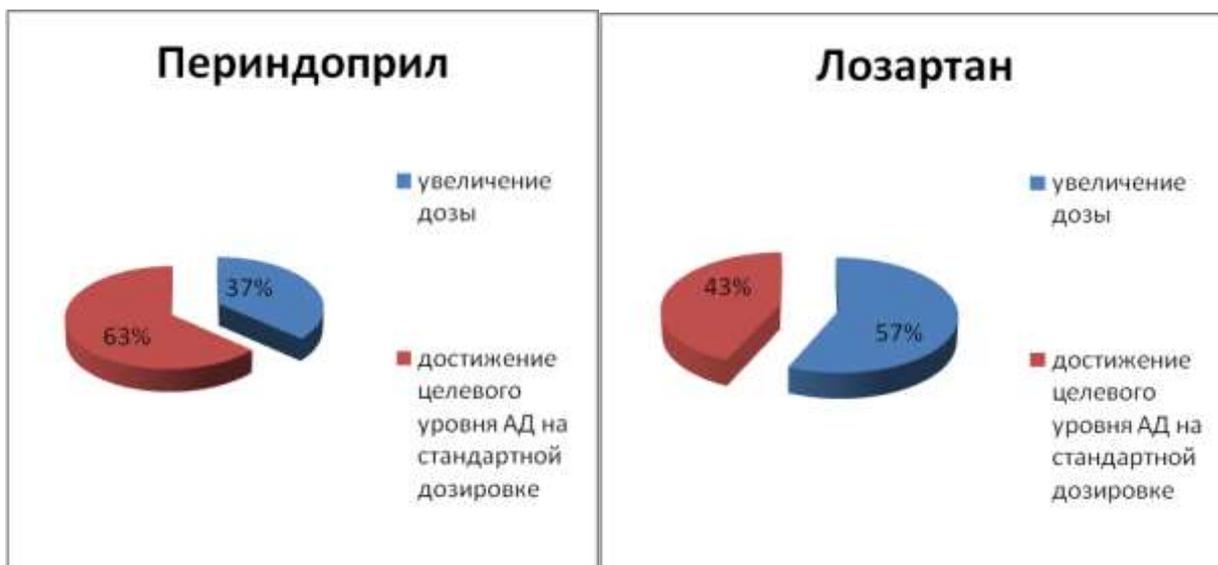


Рисунок 5.1. Процент достижения целевого АД у пациентов исследуемых групп спустя 4 недели терапии.

Все пациентки, которым потребовалась коррекция первоначальной дозы антигипертензивных препаратов, в обеих группах исходно имели ИМТ > 25 кг/м² и имели более выраженную степень абдоминального ожирения по сравнению с пациентками, которым коррекция дозы не потребовалась.

На визите 36 недель оценили показатели контроля артериальной гипертонии (Таблица 5.2).

Таблица 5.2. Динамика показателей АД и ЧСС через 36 недели терапии в исследуемых группах.

Показатель	Группа 1 Исходно/через 36 недель	% измени я	Группа 2 Исходно/ через 36 недель	% измени я
САД средн, мм рт. ст	150,9±5,2/ 124,2±7,6	-17,6*†	152,3±6,10/ 127,4±6,42	-16,3*
ДАД средн, мм рт. ст	89±7,26/ 70,4±4,82	-20,8*†	89,4±8,53/ 78,61±4,34	-12,1*
ЧСС, уд/мин	75,36±7,67/	-5,8	72±8,85/	-4,7

	70±2,34		67,55±7,01	
--	---------	--	------------	--

Примечание: * (p<0.05) по сравнению с исходными показателями

‡ (p<0.05) при сравнении групп между собой

Как видно из представленных данных, что в группе 1 наиболее эффективно снижалась величина САД на 17,6% и ДАД - 20,8%(p<0.05). В группе 2 снижение САД и ДАД через 36 недель терапии 16,3 % и 12,1% соответственно (p<0.05). В ходе лечения периндоприлом по сравнению с лозартаном не выявлены достоверные различия в коррекции частоты сердечных сокращений (ЧСС). (Рисунок 5.2.).

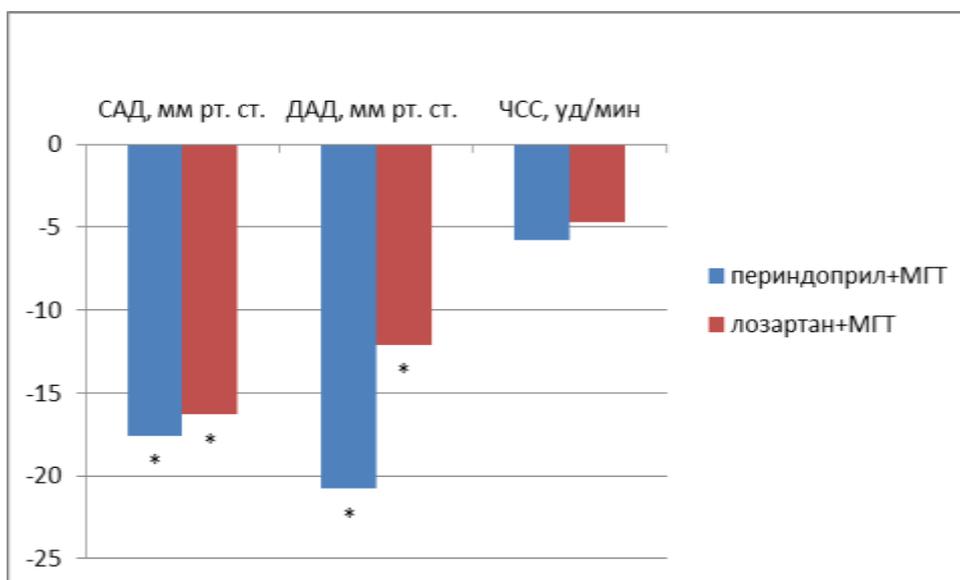


Рисунок 5.2. Динамика показателей АД и ЧСС исходно/через 36 недель терапии в группе периндоприла и лозартана, (%).

При анализе данных СМАД отмечалась следующая динамика (Таблица 5.3.):

Таблица 5.3. Динамика показателей СМАД исходно/через 36 недель терапии в группах сравнения.

Показатель	Группа 1 Исходно/через 36 недель	% изменения	Группа 2 Исходно/через 36 недель	% изменения
САД дневн, мм рт. ст	154 ±7,05/ 126,67±7,03	-17,7*‡	147,3±7,2/ 120,12±6,94	-18,4*

ДАД дневн, мм рт. ст	91,8±8,64/ 75 ±8,2	-18,3*‡	87,55±8,31/ 73,76±5,22	-15,7*
ИВСАД дневн, мм рт.ст.	85,75±10,39/ 31,77±11,07	-62,9*	68,6±19,8/ 32,86±4,16	-52,0*
ИВДАД дневн, мм рт.ст.	58,2±26,63/ 23,51±3,33	-59,6*	43,04±27,48/ 23,72±4,33	-44,8*
САД ночн, мм рт. ст	146,8±13,27/ 116,67±9,29	-20,5*	139,97±11,24/ 118,53±8,44	-15,3*
ДАД ночн, мм рт. ст	86,1±12,49/ 64,83±5,12	-24,7*‡	80,88±8,08/ 72,56±8,43	-10,3*‡
ИВСАД ночь, мм рт.ст.	83,41±20,8/ 44,7±7,01	-46,4	49,3±13,62/ 32,11±23,52	-34,9
ИВДАД ночь, мм рт.ст.	68,47±37,21/ 37,08±16,69	-45,8*	59,29±15,6/ 40,93±28,4	-30,9*

Примечание: *(p<0.05) по сравнению с исходными показателями

‡ (p<0.05) при сравнении групп между собой

Данные СМАД подтверждают, что в группе 1 отмечалось достоверное снижение среднедневного и средненочного САД и ДАД. Так, в группе периндоприл+ МГТ степень снижения средних показателей САД в дневные и ночные часы на 17,7% и 20,5% соответственно (p<0.05). Степень снижения средних показателей ДАД в дневные и ночные часы достоверно снижались на 18,3% и 24,7% соответственно (p<0.05). Кроме того, в результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением — уменьшился индекс времени САД в ночные часы, но степень снижения не достигла уровня статистической значимости. Различия между группами были недостоверными (Рисунок 5.3.).

Степень снижения средних показателей ДАД в ночные часы в обеих группах достоверно различались между собой – снижение составило 24,7% в группе 1 против 10,3% в группе 2. Эти данные подтверждаются также

достоверным различием индекса времени ДАД в ночные часы в обеих группах – снижение к 36 неделе терапии в группе периндоприла+17β – эстадиол/дрозперинон составило 45,8%, лозартана+17β – эстадиола/дрозперинон – 30,9%, различие между группами было достоверным ($p < 0.05$).

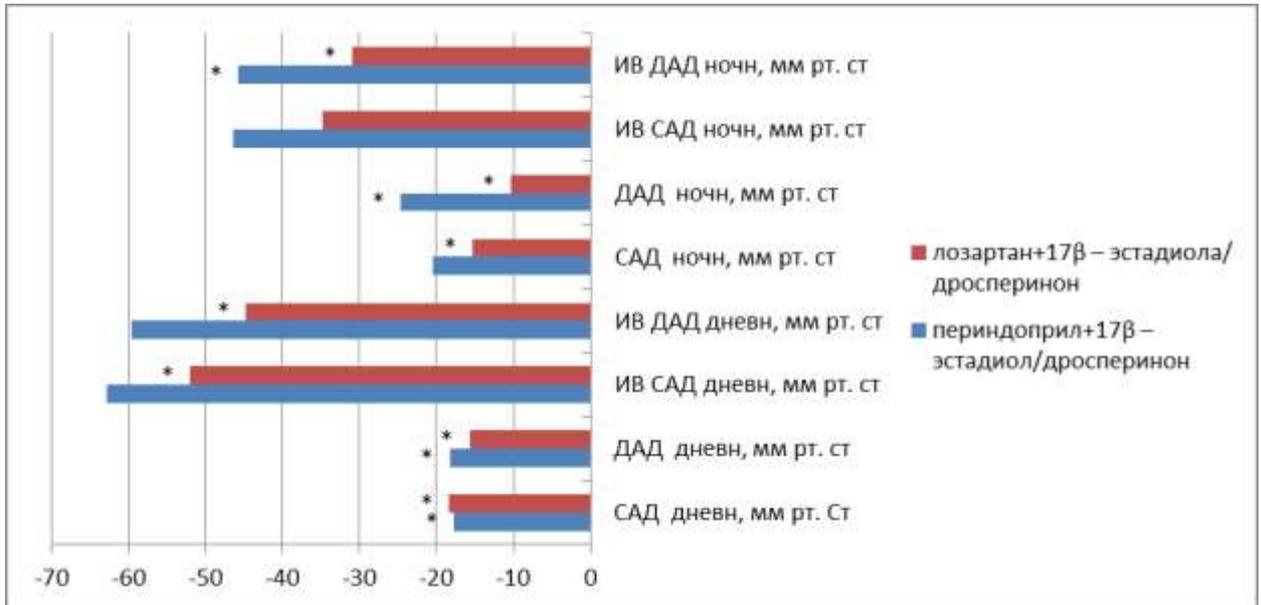


Рисунок 5.3. Динамика показателей СМАД исходно/через 36 недели терапии в группе периндоприл и лозартан, в %.

Под влиянием лечения обнаружены положительные сдвиги в показателях суточного профиля АД. Так, до лечения у пациенток группы 1 наблюдали следующие профили САД: "dipper" – 40 %; "non-dipper" – 40 %; "nigth-peaker" – 10 %; "over-dipper" – 10 %. Через 36 недель терапии обнаружено достоверное снижение частоты "ночной гипертензии", двухкратное достоверное увеличение частоты профиля типа "dipper", а также достоверное снижение частоты профиля типа "nigth-peaker". В зависимости от характера суточного профиля АД обследованные больные после терапии периндоприлом распределились следующим образом: "dipper" – 85 % ($P < 0,05$); "non-dipper" – 10 % ($P < 0,05$); "nigth-peaker" – 0 % ($P < 0,05$); "over-dipper" – 5 % ($P > 0,05$). В группе 2 исходно наблюдались следующие профили САД - 25% "dipper", 40 % "non-dipper", 20% "over-dipper", 15% "nigth-peaker". После 36 недель терапии структура данной группы

изменилась: 85% "dipper", 10% "non-dipper", 5% "over-dipper", 0% "nigh-reaker". Целевых уровней АД в дневные часы по данным СМАД (<130/85 мм.рт.ст.) в группе 1 достигли 95% пациентов, в группе 2 – 90%, в ночные часы (<120/70 мм.рт.ст) - 80% и 70% пациентов соответственно (Таблица 5.4).

Таблица 5.4. Достижение целевых уровней АД по данным СМАД в исследуемых группах

Показатель	В 1 группе, %	В 2 группе, %
САД /ДАД дневн, мм рт.ст	95	90
САД /ДАД ночн, мм рт.ст	80	70

Динамика показателей центрального АД и упругоэластических свойств артерий на фоне лечения представлена в Таблице 5.5. В группах лечения отмечалось достоверное снижение цСАД в на 27,0% в группе 1 и на 23,1% в группе 2. Нами отмечено также улучшение упругоэластических свойств артерий за счет снижения СПВ в обеих группах. Однако наблюдалась разница в динамике СПВ при анализе групп отдельно.

На фоне лечения было отмечено изменение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном участке по сравнению с исходным уровнем в группе 1 на 24,9% ($p<0.05$) и в группе 2 на 18,5% ($p<0.05$).

Индекс аугментации уменьшился на 17,4% в группе 1 и на 15,5% в группе 2 ($p<0.05$), различие между группами по этому показателю было статистически достоверным (Таблица 5.5.). Данные подтвердили положительное воздействие на цСАД и Alx у пациенток принимавших периндоприл.

Таблица 5.5. Динамика показателей состояния сосудистой стенки и эндотелиальной функции в обеих группах после 36 недель терапии

Показатель	Группа 1	%	Группа 2	%
------------	----------	---	----------	---

	Исходно/через 36 недель	изменени я	Исходно/через 36 недель	изменени я
СПВ КФ, м/с	14,78±2,12/ 11,1±1,87	-24,9 ‡	13,14±1,29/ 10,7±0,96	-18,5 ‡
цСАД, мм рт.ст.	141,8±5,5/ 103,5±5,3	-27,0	135,9±5,2/ 104,5±5,1	-23,1
цПД, мм рт. ст	63,7±4,1/ 50,0±3,7	-21,5	65,4±4,3/ 54,9±4,1	-16,0
Индекс аугментации	44,9±5,3/ 37,1±5,1	-17,4 ‡	39,8±4,1/ 33,6±4,0	-15,5 ‡
ПЗВД,%	3,65±0,58/ 5,05±0,55	38,3 ‡	4,55±1,06/ 6,14±1,36	34,9
ТИМ,мм	1,03±0,03/ 0,95±0,02	-7,8	1,02±0,03/ 0,97±0,02	-4,9

Примечание: ||(p<0.05) по сравнению с исходными показателями

‡ (p<0.05) при сравнении групп между собой

Динамика ПЗВД в группе 1 составила 38,3% (p<0.05), в группе 2 данный показатель также увеличился, но степень увеличения не достигла уровня статистической значимости. Следовательно, NO-опосредованные эффекты периндоприла привели к частичному реверсированию эндотелиальной дисфункции (Рисунок 5.4.)

При оценке влияния на комплекс интима-медиа сонной артерии, в обеих группах отмечалось снижение данного показателя, не достигшее уровня статистической значимости.

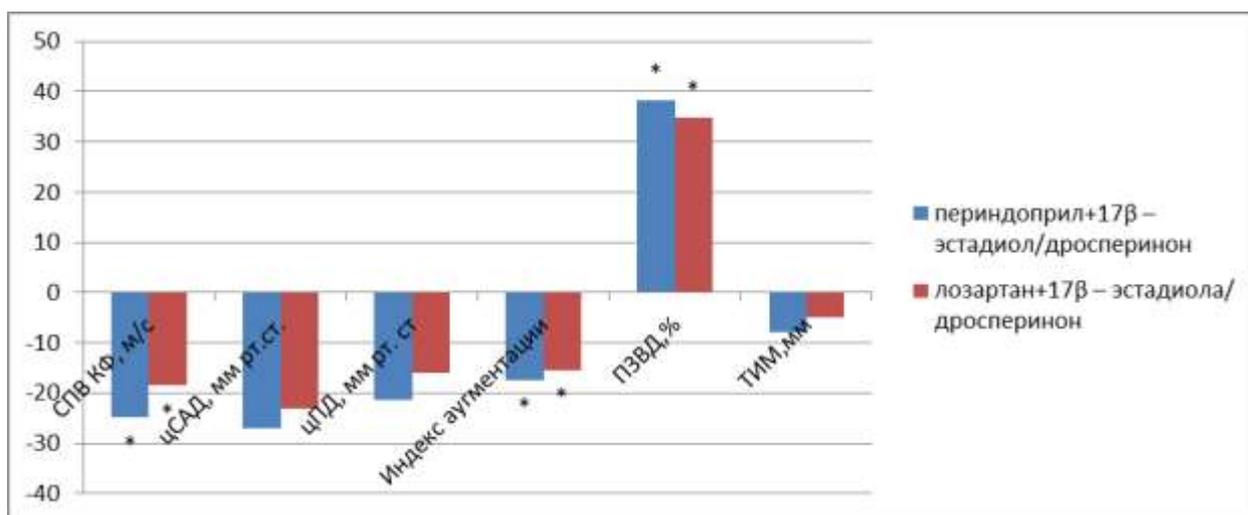


Рисунок 5.4. Динамика показателей состояния сосудистой стенки и эндотелиальной функции группе 1 и 2 исходно/через 36 недель терапии, в %.

5.2. Динамика антропометрических, биохимических и психоэмоциональных показателей при различных вариантах лечения

Динамика антропометрических показателей за 36 недель терапии в обеих группах не отличалась между собой ($p > 0,05$), незначительное изменения массы тела, ОТ и данных импедансометрии было обусловлено изменением образа жизни под воздействием проводимых с пациентами бесед а также антиминералокортикоидным действием приема МГТ во всех группах (Таблица 5.6.).

Таблица 5.6. Динамика антропометрических показателей за 36 недель терапии в исследуемых группах.

Показатель	Группа 1 Исходно/ 36 недели	Группа 2 Исходно/ 36 недели
Вес, кг	83,21±15,95/ 80,6±7,82	79,9±16,85/ 78,9±16,19
ИМТ, кг/м ²	30,51±5,22/ 28±1,69	30,6±6,27/ 30,4±6,04

ОТ, см	101±9,35/ 98,6±5,44	97,5±12,75/ 96,85±12,98
% жировых отложений	56,9±7,1/ 46,8±6,6	51,2±5,2/ 48,4±4,9

Примечание: ||(p<0.05) по сравнению с исходными показателями

‡ (p<0.05) при сравнении групп между собой

Был проведен анализ динамики изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения (Таблица 5.7.).

Таблица 5.7. Динамика изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения.

Показатель	Группа 1 Исходно/через 36 недель	% изменени я	Группа 2 Исходно/через 36 недель	% изменени я
Мочевая кислота, мкмоль/л	351,28±70,42/ 305±23,06	-13,1 ‡	449,92±45,48 344,09±70,4	-23,5 ‡
ОХ, ммоль/л	5,9±1,09/ 5,62±0,3	-4,7 ‡	5,94±0,8 5,65±0,68	-4,8
ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,36/ 1,23±0,29	-1,6 ‡	0,99±0,27 0,99±0,2	0 ‡
ТГ, ммоль/л	1,75±1,17/ 1,7±1,16	-2,9	1,76±0,54 1,67±0,49	-5,1
ЛПНП, ммоль/л	3,88±1,18/ 3,6±0,38	-7,2	4,15±0,9 3,9±0,79	-6,0
ТГ/ЛПВП	1,42 ±0,42/ 1,36±0,56	-4,23 ‡	1,77±0,48/ 1,68±0,52	-5,08 ‡
Глюкоза плазмы	5,97±1,93/ 5,87±0,84	-1,7	5,12±0,68/ 5,09±0,53	-0,58

натошак, ммоль/л				
С-пептид, мг/мл	4,12±1,2/ 3,9±1,35	-5,3	4,12±1,3/ 3,95±1,51	-4,1
Нb1Ac	5,44±0,43/ 5,35±0,51	-1,6	5,34±0,52/ 5,36±0,45	0,37
Креатинин крови, мкмоль/л	98,3±11,7/ 85,1±8,9	-13,4	95,0±12,0/ 87,43±7,97	-7,9
МАУ, г/л	21,4±1,5/ 17,2±1,3	-19,6 ‡	21,3±1,1/ 18±1,4	-15,4
СКФ, мл/мин/1,73м²	86±4,57/ 89±5,61	3,4	87,7±3,58/ 89,4±4,81	1,9

Примечание: ||(p<0.05) по сравнению с исходными показателями

‡ (p<0.05) при сравнении групп между собой

При комбинированной терапии периндоприлом и 17β – эстрадиол/ дросперинон достоверно (p<0,05) снизились уровни ОХ, ЛПНП на 4,7% и 7,2% соответственно. В группе 2 также отмечалось достоверное, снижение данных показателей на 4,8% и 6,0% соответственно (p<0,05 во всех случаях).

При оценке влияния на уровень ТГ отмечалось достоверное по сравнению с исходными показателями снижение ТГ в группах 1 и 2 соответственно. Обращает на себя внимание небольшое, клинически мало выраженное, но статистически значимое (p=0,00031) увеличение уровня ЛПВП (на 1,6%) в группе 1, в группе 2 изменение данного показателя не выявлено. По влиянию на уровень ЛПВП группы достоверно различались между собой.

В целом, изменения липидного спектра на сравниваемых режимах терапии значимо не различались между собой. Отмеченные изменения скорее всего являлись следствием изменения пищевого режима пациентов.

По влиянию на уровень мочевой кислоты были выявлены достоверные различия. В группе 1 было выявлено снижение ее уровня на 13,1% против 23,5% в группе 2 ($p < 0.05$), что является специфичным эффектом для данного препарата группы БРА II (Рисунок 5.5).

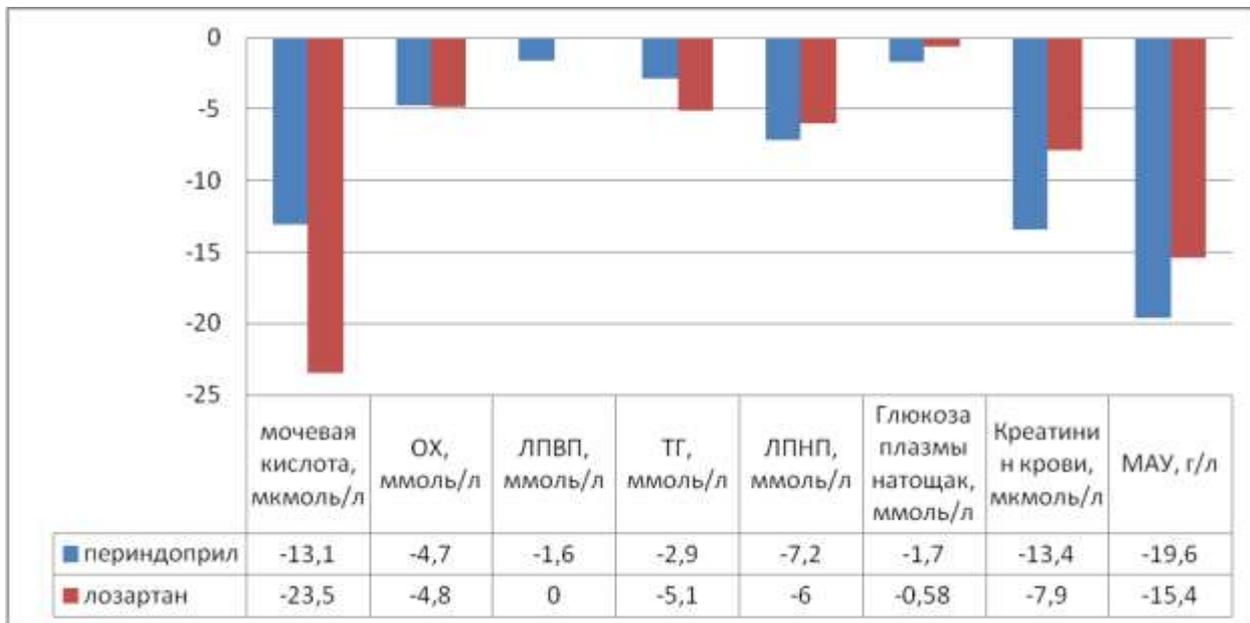


Рисунок 5.5. Динамика изменения биохимических показателей группе периндоприла и лозартана исходно/через 36 недель терапии, в %.

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное снижение тощачковой гликемии в обеих группах. Снижение С – пептида в группе 1 составила 5,3 % ($p < 0.05$) против 4,1% в группе 2.

При оценке влияния на гликированный гемоглобин выявлено небольшое снижение данного показателя в группе 1 на 1,6%, а в группе 2 – 0,37%.

При анализе динамики изменений креатинина крови и МАУ выявлены достоверные различия. В обеих группах было выявлено снижение данных показателей. В группе 1 – 13,4% и 19,6% соответственно ($p < 0.05$), против 7,9% и 15,4 % в группе 2.

При анализе динамики изменений эхокардиографических показателей функции сердца выявлено, что в группе 1 отмечалось достоверно большее

уменьшение толщины миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, чем в группе 2 – соответственно на 5,3% и 12,3% против 3,3% и 5,6% ($p < 0,05$ во всех случаях) (Таблица 5.8.). Кроме того, на комбинированной терапии периндоприла и МГТ было отмечено более значимое улучшение показателя E/A, характеризующего выраженность диастолической дисфункции, чем при терапии лозартаном и МГТ. ($p > 0,05$).

Таблица 5.8. Динамика эхокардиографических показателей функции сердца в обеих группах терапии, исходно/через 36 недели терапии.

Показатель	Группа 1 Исходно/через 36 недель	% изменения	Группа 2 Исходно/через 36 недель	% изменения
МЖП, мм	10,8±0,3/ 10,5±0,3	-2,7 ‡	10,7±0,3/ 10,4±0,3	-1,93‡
ЗСЛЖ, мм	10,53±0,41/ 9,97±0,39	-5,3 ‡	10,12±0,39/ 9,78±0,038	-3,3‡
ИММЛЖ, г/м ²	139,1±15,8/ 121,9±11,3	-12,3 ‡	132,3±12,9/ 124,9±12,8	-5,6‡

Примечание: ||($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями

‡ ($p < 0,05$) при сравнении групп между собой

При анализе динамики изменений показателей сосудистого возраста и индекса висцерального ожирения выявлено, что в группе 1 отмечалось достоверное более выраженное уменьшение сосудистого возраста и индекса висцерального ожирения, чем в группе 2 – соответственно на 9,0% и 6,8% против 4,5% и 5,4% ($p < 0,05$), что связано с высокой гипотензивной эффективностью и органопротективными свойствами периндоприла (Таблица 5.8.).

Таблица 5.9. Динамика показателей сосудистого возраста и индекса висцерального ожирения.

Показатель	Группа 1 Исходно/через 36 недель	% изменения	Группа 2 Исходно/через 36 недель	% изменения
Сосудистый возраст	54,42±5,32/ 49,5±4,52	-9,0 ‡	54,35±6,23/ 51,92±5,1	-4,5
Индекс висцерального ожирения	2,05±0,87/ 1,91±0,34	-6,8	2,03±0,91/ 1,92±0,27	-5,4

Примечание: ||(p<0.05) по сравнению с исходными показателями

‡ (p<0.05) при сравнении групп между собой

При изучении динамики изменений эмоционального состояния пациенток по данным опросников Бека и ММИ на различных вариантах лечения получены следующие данные (Таблица 5.9.):

Таблица 5.10. Динамика изменений эмоционального состояния пациенток по данным опросников ММИ и шкала Бека на различных вариантах лечения.

Показатель	Группа 1 Исходно/через 36 недель	% изменения	Группа 2 Исходно/через 36 недель	% изменения
ММИ,б Нейро-вегетативные нарушения	27,3±2,96/ 7,1±2,85	-73,99	28,5±2,75/ 7,5±2,72	-73,6

ММИ,б	9,3±2,73/	-22,6	10,2±2,53/	-39,2
Обменно-эндокринные	7,2±2,21		6,2±2,1	
Психоэмоциональные				
Шкала депрессии	11,65±3,66/	-48,9	13,85±3,83/	-59,6
	5,95±2,44		5,6±2,33	

Примечание: ||(p<0.05) по сравнению с исходными показателями

‡ (p<0.05) при сравнении групп между собой

Отмечено статистически значимое снижение степени выраженности климактерического синдрома у женщин в обеих группах по шкалам– снижение количества баллов по шкале ММИ в модификации Е. В. Уваровой - нейровегетативные нарушения 73,99% против 73,6%, обменно-эндокринные и психоэмоциональные 22,6% против 39,2% соответственно (p<0,05 во всех случаях), что связано с облегчением психических и психоэмоциональных нарушений при приеме МГТ.

По шкале депрессии отмечается достоверное снижение показателя в обеих группах (p<0,05), различий между группами по степени снижения уровня депрессии не выявлено (Рисунок 5.6.).

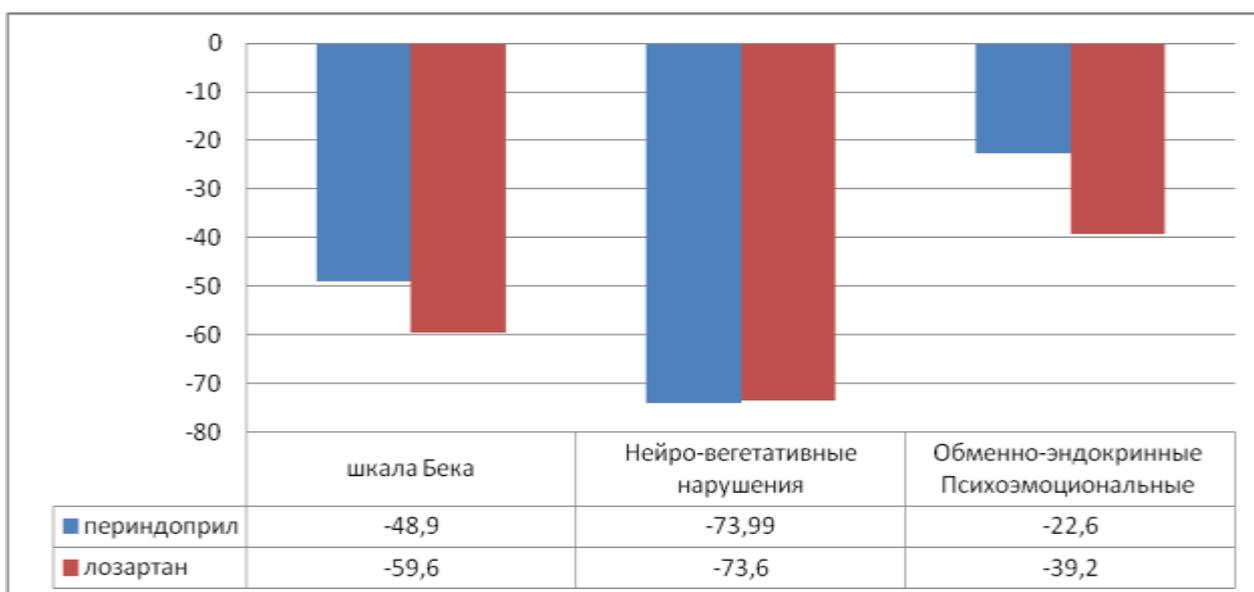


Рисунок 5.6. Динамика изменения показателей уровня жизни в группе периндоприла и лозартана, исходно/36 недель терапии, в %.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

За все время приема пациентами комбинированной терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений и побочных реакций. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) не было зарегистрировано нарушений проводимости и выраженной брадикардии.

У всех пациенток, принимавших МГТ, не было зарегистрировано клинически значимых изменений в коагулограмме.

После окончания наблюдения всем пациенткам проводилось УЗИ молочных желез и органов малого таза, маммография в 2х проекциях, осмотр гинеколога и мазок на онкоцитологию – противопоказаний к дальнейшему применению МГТ не выявлено.

Заключение

1. При исследовании влияния разных режимов терапии на АД выявлено, что оба препарата снижают АД, однако в группе 1 (периндоприл+МГТ) отмечалось достоверное снижение САД на 17,6% и ДАД - 20,8% ($p < 0.05$). В группе 2 (лозартан+МГТ) снижение САД и ДАД через 36 недель терапии 16,3 % и 12,1% соответственно ($p < 0.05$) и более высокий процент пациенток, которым потребовалась коррекция дозы для достижения целевого АД, был выявлен в группе 2,

2. Отмечено положительное влияние терапии периндоприлом даже в большей степени, чем терапии лозартаном на упруго-эластические свойства сосудов, а именно, в группе 1 отмечалось достоверное снижение цСАД на 27% и в группе 2 на 23,1% ($p < 0.05$), отмечено изменение СПВ в группе 1 на 24,9% ($p < 0.05$) и в группе 2 на 18,5% ($p < 0.05$), ИА уменьшился на 17,4% в группе 1 и на 15,5% в группе 2 ($p < 0.05$). Из представленных данных можно сделать вывод, что периндоприл выступил в качестве истинного органопротектора

сосудистой стенки. Кроме того, подтверждено положительное действие периндоприла на эндотелиальную функцию.

3. Отмечено равнозначное положительное влияние периндоприла и лозартана в сочетании с МГТ на выраженность менопаузального синдрома и психоэмоционального состояния женщин с МС в постменопаузе и артериальной гипертензией. В обеих группах выявлено снижение количества баллов по шкале ММИ в модификации Е. В. Уваровой - нейро - вегетативные нарушения 73,99% против 73,6%, обменно-эндокринные и психоэмоциональные 22,6% против 39,2% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях)

4. Значимых различий влияния на гликемический профиль между режимами терапии выявлено не было, что позволяет считать оба препарата метаболически нейтральными в отношении углеводного обмена.

5. По влиянию на антропометрические показатели оба препарата нейтральны и не вызывают статистически значимых изменений в весе, ОТ, показателях жировых отложений по данным импедансометрии в исследуемых группах.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особый интерес вызывает проблема МС у женщин, поскольку с увеличением общей продолжительности жизни треть своей женщина проводит в состоянии дефицита эстрогенов. С началом менопаузы значительно возрастает риск развития ССЗ, СД 2 типа, а у женщин в период пери - и менопаузы, страдающих СД 2 типа, риск развития ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [11].

Учитывая рекомендации последних лет, менопауза является одним из значимых компонентов ММС, а менопаузальная гормональная терапия –

важной стратегией в его комплексном лечении у женщин в постменопаузе.

Согласно этим тенденциям была сформулирована цель нашего исследования, а именно, разработать оптимальный подход к фармакологической коррекции компонентов ММС и органопротекции у женщин в постменопаузе при использовании МГТ и гипотензивной терапии.

Было проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах для изучения эффективности различных режимов терапии ММС у женщин в постменопаузе. В исследование было включено 160 пациенток в постменопаузе с диагнозом менопаузальный метаболический синдром.

- 90 пациенток этой группы с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ >25 Ед/л, уровни эстрадиола, АМГ и ингибина В снижены относительно референсных значений, число антральных фолликулов снижено, наличие симптомов преимущественно вазомоторного характера), артериальной гипертензией 1-2 ст., достигшие целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.
- 60 пациенток с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ >25 Ед/л, уровни эстрадиола, АМГ и ингибина В снижены относительно референсных значений, число антральных фолликулов снижено, наличие симптомов преимущественно вазомоторного характера), АД 1-2 ст., не достигшие целевых уровней АД на предшествующей монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.
- 10 пациенток в постменопаузе без выявленных метаболических нарушений рассматривались в качестве группы контроля.

На I этапе изучали особенности клинического течения ММС у

женщин в постменопаузе, оценку клинического, гормонального и биохимического профиля у данной категории больных, состояние ССС и психо-эмоциональный фон исследуемых групп пациенток.

Нами выявлено, что между пациентками в постменопаузе с ММС и группой контроля имелись достоверные различия по антропометрическим показателям, наследственности по АД, ССЗ, нарушениям углеводного обмена, уровню САД, ДАД и ЧСС, биохимическим и гормональным показателям, а также по показателям, характеризующим эндотелиальную функцию и состояние сосудистой стенки. Это подтверждает данные предыдущих исследований о влиянии эстрогенодефицита, вызванного менопаузой, на течение ММС у женщин [65].

При анализе антропометрических показателей и импедансометрии выявлено, что висцеральный тип ожирения преобладает в группе пациенток с ММС. Эти данные подтверждают участие эстрогенов в регуляции распределения жировой ткани и развития ожирения [47].

Анализ параметров липидного спектра у наших пациенток показал преобладание смешанной дислипидемии, что полностью соответствует имеющимся данным о защитном влиянии эстрогенов на обмен липидов - повышается продукция ТГ; снижается содержание ЛПНП; эстрогены могут тормозить активность печеночной триглицерид-липазы, что ведет к повышению уровня ЛПВП из-за задержки их клиренса [128].

Нами выявлено, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у пациенток в группе с ММС достоверно выше по сравнению с группой контроля, что полностью соответствует имеющимся данным, позволяющим считать наступление менопаузального перехода самостоятельным фактором риска развития гиперурикемии [25].

Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак был достоверно выше в группе пациенток с ММС по сравнению с группой контроля. Нами была выявлена достоверная прямая корреляция между показателями тощаковой гликемии и длительностью менопаузы ($p < 0,05$), что косвенно подтверждает

имеющиеся данные об участии эстрогенов в регуляции углеводного обмена [128]. Концентрация С-пептида была существенно выше у пациенток с ММС в постменопаузе. Положительная корреляционная связь между уровнем С-пептида и уровнем ФСГ у женщин с ММС указывает на увеличение ИР на фоне снижения уровня эстрогенов. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи ИР и абдоминального ожирения с развитием дефицита эстрогенов при постменопаузе [139].

При анализе индекса инсулинорезистентности (НОМА - IR) отмечено статистически значимое повышение данного показателя в группе пациенток с ММС по сравнению с группой контроля, что подтверждает данные об участии инсулиноподобного фактора роста в условиях дефицита эстрогенов в развитии инсулинорезистентности [96].

В результате нашего исследования были выявлены значимые корреляции показателей АД с показателями, характеризующими степень ИР и эстрогендефицита при ММС у женщин в постменопаузе, а именно, прямая корреляционная связь С-пептида с уровнем САД ($r=0,6732$, $p=0,016$) и ДАД ($r=0,6274$, $p=0,029$), и прямая зависимость между возрастом и повышением АД ($r=0,6$, $p<0,05$), прямая зависимость между уровнем ФСГ и показателями САД и ДАД ($r=0,7$, $p<0,05$), а также прямая зависимость между уровнем эстрадиола и показателями САД и ДАД ($r=0,6$, $p<0,05$).

Выявленная взаимосвязь между САД, ДАД и длительностью менопаузы ($r=0,7$, $p<0,05$) свидетельствует о необходимости своевременной коррекции компонентов ММС (менопаузальная гормональная терапия, терапия метаболических расстройств).

В настоящее время общепринятым мнением является то, что в возникновение и прогрессирование артериальной гипертензии при менопаузальном метаболическом синдроме вовлечены следующие механизмы [125]:

- 1) стимуляция активности симпатической нервной системы, активация РААС и повышение реабсорбции Na^+ в проксимальных и

дистальных канальцах нефрона способствует задержке жидкости и развитию гиперволемии, повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в стенке сосудов;

- 2) блокада трансмембранных ионообменных механизмов (Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы) повышает содержание Na^+ и Ca^{2+} и уменьшает содержание K^+ , что в итоге приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям;
- 3) стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки влечет за собой сужение артериол и повышение общего периферического сопротивления.

Выявленная нами взаимосвязь между САД, ДАД и уровнем эстрадиола свидетельствует о непосредственном влиянии уровня эстрогенов на показатели АД у женщин с ММС. Таким образом, сочетание АГ с метаболическими факторами риска – закономерное проявление единой цепи целого ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне.

При анализе нами показателей жесткости сосудистой стенки, толщины ТИМ, степени ПЗВД плечевой артерии выявлены достоверные отличия женщин с ММС в постменопаузе от группы контроля по показателям СПВ, ПЗВД, индекса аугментации и толщины ТИМ.

Известно, что инсулин является прямым вазодилатирующим агентом, но инсулиннидуцируемая вазодилатация является полностью NO -зависимой. При МС всегда развивается дисфункция эндотелия, значимый вклад в развитие которой вносят нарушения метаболических параметров, характерные для больных с метаболическим синдромом [136]. Исследования последних лет показывают, что ИР является важным независимым фактором риска развития атеросклероза. При анализе влияния на скорость пульсовой волны различных показателей у пациенток с ММС в постменопаузе выявлено, что существует достаточно сильная взаимосвязь между уровнем С-пептида и СПВ ($r=0,7692$ $p=0,003$), что подтверждает влияние ИР на состояние сосудистой стенки при ММС, что было показано ранее в

многочисленных исследованиях [140].

Помимо этого, выявленная корреляция уровня С-пептида с уровнем ФСГ и СПВ позволяет подтвердить существование взаимосвязи между эстрогендефицитом, ММС и АГ.

Таким образом, ММС и эндотелиальная дисфункция являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям [118]. В нашей работе результаты исследования наглядно иллюстрируют то, что дисфункция эндотелия со снижением ПЗВД более выражена и встречается чаще в группе больных с АГ, не достигших целевых значений, в сочетании с менопаузальным метаболическим синдромом.

Следует отметить, что у всех пациенток из группы наблюдения исходно были отмечены низкие показатели посткомпрессионных изменений диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о нарушениях системной эндотелиальной функции при ММС.

Нами были получены данные о том, что показатели сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения был достоверно выше у пациенток с ММС по сравнению с группой контроля. Выявленные нами результаты доказывают важную роль метаболических нарушений в развитии ММС [121].

Данные, полученные нами при анкетировании пациенток по шкале ММИ и опроснику Бека, еще раз подтвердили прямой эффект состояния гипоестрогении на психо-эмоциональный фон пациенток вследствие недостаточного эстрогенного влияния на структуры ЦНС [100].

У женщин в постменопаузе психические нарушения в той или иной степени обязательно присутствуют в структуре менопаузального синдрома, а в ряде случаев являются доминирующими [110]. Развитие психических расстройств, особенно аффективных, связывают со снижением уровня моноаминов, моноаминоксидазы, эндорфинов, что, в свою очередь, может

быть следствием возрастного снижения уровня эстрогенов [110]. Так, в исследовании The Pennsylvanian Ovarian Aging Study (PENNstudy) было выявлено, что депрессивные симптомы были самыми высокими в течение менопаузального перехода по сравнению с пременопаузой и постменопаузой [120].

Один общий фактор в отношениях между менопаузальным переходом, менопаузальными симптомами и депрессией – это гормональные изменения, которые происходят в этот период. Взаимосвязь между гормональными изменениями, вазомоторными симптомами и нарушениями сна было продемонстрировано в исследовании Joffe и др., который использовал ГнРГ индуцированную модель менопаузы, чтобы показать, что объективно измеряемые ночные приливы прерывают сон [24]. Эта модель также подтверждает биологическую взаимосвязь между вазомоторными симптомами и нарушением сна. Bromberger и др. показал связь между депрессивным настроением и высоким уровнем тестостерона у женщин [56], но эти наблюдения не были воспроизведены в других исследованиях [82, 108].

Итак, наиболее вероятная причина формирования депрессии у женщин с ММС — это изменение гормонального фона в связи со снижением овариальной функции и, как следствие, нестабильность концентрации половых стероидных гормонов в периферической крови. Половые стероиды, а именно эстрогены и прогестины, оказывают влияние на нейротрансмиттерные системы, имеют нейропротективное влияние посредством ограничения оксидативного стресса. Наибольшая склонность к формированию депрессии связана именно с нестабильностью уровня эстрогена и недостаточными адаптационными резервами организма, определяющими возможность функционировать в нестабильных условиях. В последние годы активно обсуждается роль гормона эпифиза мелатонина в формировании перименопаузальных депрессивных состояний [154].

Таким образом, метаболический синдром, ИР, АГ и эстрогендефицит,

вызванный менопаузой, тесно связаны друг с другом и участвуют в формировании порочного круга, приводящего к метаболическим и сердечно-сосудистым осложнениям.

На II этапе исследования для изучения влияния различных режимов терапии на исследуемые показатели у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом. В нашем исследовании все пациентки получали МГТ, для коррекции эстрогендефицита, и различные режимы терапии на компоненты ММС для комплексного лечения метаболических расстройств у пациенток с ММС и АГ.

Нами было проведено открытое проспективное сравнительное исследование в параллельных группах общей продолжительностью 36 недель. Рандомизация пациенток проводилась методом конвертов. Были включены 150 пациенток, составивших 2 группы.

Пациентки 1 группы (90 человек) с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, подтвержденной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ >25 Ед/л, уровни эстрадиола, АМГ и ингибина В снижены относительно референсных значений, число антральных фолликулов снижено, наличие симптомов преимущественно вазомоторного характера), артериальной гипертензией 1-2 ст., достигшие целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.

Пациентки 2 группы (60 человек) с диагнозом менопаузальный метаболический синдром, подтвержденной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ >25 Ед/л, уровни эстрадиола, АМГ и ингибина В снижены относительно референсных значений, число антральных фолликулов снижено, наличие симптомов преимущественно вазомоторного характера), АД 1-2 ст, не достигшие целевых уровней АД на предшествующей монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов.

Пациентки двух групп были разделены на подгруппы в зависимости от назначенных режимов терапии:

Пациентки первой группы были поделены на 3 подгруппы:

Пациентки подгруппы 1 (30 человек) - средний возраст $53,27 \pm 2,4$ лет, получали фиксированную комбинацию ситаглиптин/ метформин 50/1000 мг (Янумет®, Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) 2 раза в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель.

Пациентки подгруппы 2 (30 человек) - средний возраст $51,9 \pm 2,85$ лет, получали метформин 1000 мг (Глюкофаж®, Merck Sante) 2 раза в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель.

Пациентки подгруппы 3 (30 человек) - средний возраст $52,25 \pm 2,2$ года, получали комбинированный препарат сибутрамин/микрочисталлическая целлюлоза (Редуксин®, ООО Промомед, Россия) 10 мг 1 раз в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель.

Пациентки второй группы были поделены на 2 подгруппы:

Пациентки подгруппы 1, средний возраст $51,7 \pm 2,64$ лет, получали периндоприл (Престариум®, SERVIER) 5 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель.

Пациентки подгруппы 2, средний возраст $53,8 \pm 2,96$ лет, получали лозартан (Лориста, KRKA) 50 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 100 мг 1 раз в сутки и МГТ (1 мг 17β – эстадиол/2 мг дросперинона (Анжелик®, Bayer Pharma AG)) 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 36 недель.

При исследовании **эффективности терапии метформином и 17β – эстадиол/ дроспериноном у женщин с ММС в постменопаузе**, нами была

подтверждена эффективность и безопасность данной терапии. При анализе воздействия терапии метформином на антропометрические показатели выявлено уменьшение соотношения ОТ/ОБ. Это подтверждает положительное воздействие приема метформина на уменьшение массы висцерального жира [113], а также воздействие дросперинона на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира.

При оценке влияния на липидный спектр отмечено незначительное, однако достоверное снижение уровня общего холестерина крови, триглицеридов и ЛПНП в данной группе. Это подтверждает результаты других исследований, демонстрирующих гиполипидемический эффект метформина [12]. Также в группе 17 β – эстрадиол/дросперинон+метформин было выявлено достаточно значимое увеличение уровня ЛПВП (на 21,1%), что соответствует имеющимся данным о том, что благодаря метаболическим эффектам метформин вызывает повышение уровня ЛПВП. Так, мета-анализ 29 исследований продемонстрировал значительное повышение уровня ЛПВП на фоне приема метформина [109]. Дросперинон не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови, а именно, снижают уровень ОХ, главным образом, за счет уменьшения концентрации ЛПНП.

При оценке влияния терапии 17 β – эстрадиол/дросперинон+метформин на углеводный обмен показано незначительное, но достоверное снижение уровня тощаковой гликемии, что обусловлено основным механизмом действия метформина. Оценка влияния на выраженность ИР показала, что терапия метформином оказывает значимое положительное влияние на этот ключевой компонент МС. Снижение С-пептида на 28,2% после 36 недель терапии метформином было клинически выраженным и статистически достоверным. При анализе влияния терапии 17 β – эстрадиол/дросперинон+метформин на индекс инсулинорезистентности (НОМА - IR) выявлено статистически достоверное снижение данного

показателя – на 35,5 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении чувствительности периферических тканей к инсулину [96].

Выявлено достоверное снижение уровня аминотрансфераз сыворотки крови при приеме комбинированной терапии (АЛТ на 7,8%, АСТ на 8,2%), что является достоверным показателем улучшения функционального состояния печени у пациенток с ММС. На фоне терапии не зарегистрировано ни одного случая даже кратковременного повышения уровня аминотрансфераз.

При анализе полученных данных о влиянии на показатели МАУ и СКФ выявлено клинически незначительное улучшение.

Показано, что через 36 недель лечения в группе комбинированной терапии отмечалось небольшое, но статистически достоверное снижение офисного САД – с 112,5 мм рт.ст. до 108 мм рт.ст. ($p < 0,05$), что связано с антиминералокортикоидной активностью у дросперинона. Кроме того, на 15,3% увеличилась поток-зависимая дилатация плечевой артерии ($p < 0,05$).

При оценке динамики изменений СПВ выявлено достоверное снижение данного показателя на 19%, что подтверждает данные об улучшении эластичности сосудов на фоне приема комбинированной терапии [146].

При анализе полученных данных о влиянии комбинированной терапии на эхокардиографические показатели сердца выявлено улучшение, однако степень улучшения была клинически мало выражена.

При анализе данных выявлено небольшое, но статистически достоверное снижение сосудистого возраста после 36 недель терапии на 0,3% ($p < 0,05$) и снижение индекса висцерального ожирения в группе 17 β – эстрадиол/дросперинон+метформин на 15,2% ($p < 0,05$).

На момент завершения исследования пациентки на комбинированной терапии отмечали достоверное снижение уровня выраженности менопаузальных симптомов и уменьшение степени тревожности, депрессии по данным унифицированных опросников, что подтверждает эффективность

приема МГТ в лечении менопаузальных симптомов и остается терапией первой линии в лечении менопаузального синдрома.

Серьезных нежелательных явлений при приеме препаратов исследования за период исследования выявлено не было.

Таким образом, использование комбинированной терапии 17 β – эстрадиол/дрозперинон+метформин оказывает положительный эффект на метаболические параметры, показатели АД и психо-эмоциональный статус женщин в постменопаузе. Данный режим терапии показал свою эффективность и безопасность в проведенном нами исследовании.

При исследовании **эффективности терапии препаратами центрального действия (сIBUTРАМИН/МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА) и 17 β – эстрадиол/ дрозперинона у женщин с ММС в постменопаузе** показано, что назначение нашим пациенткам комбинированной терапии позволило потенцировать эффект этих препаратов на антропометрические показатели пациентов. Синергизм действия компонентов данной комбинации выразился в более интенсивном снижении массы тела, нежели при простом суммировании потенциальных эффектов отдельных препаратов.

Так, в данной группе наблюдалось достоверное снижение веса на 9,9% ($p < 0,05$). При анализе данных импедансометрии выявлено статистически значимое снижение процентного соотношения жировой ткани на 18,5% ($p < 0,05$).

Вышеперечисленное подтверждают выводы ряда клинических исследований длительностью до 1 года, в которых также для регуляции пищевого поведения и формирования правильного пищевого стереотипа назначался препарат, содержащий сIBUTРАМИН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Он снижает аппетит, повышает чувство насыщаемости, уменьшает количество потребляемой пищи, усиливает процессы термогенеза. Данный препарат подтвердил в крупных клинических исследованиях эффективность и благоприятный профиль безопасности [143].

С 2012 г. проводилась многоцентровая наблюдательная программа «ПримаВера». По результатам данного исследования выявлено, что через 6 месяцев лечения масса тела снизилась на 14 кг, окружность талии уменьшилась на 10 см. Через год лечения эти показатели составили соответственно 19 кг и 15 см [105].

Статистически значимое снижение веса в группе сибутрамин/МКЦ и 17 β – эстадиол/ дросперинона, возможно, связано с анорексигенным действием данной комбинации. Так, известно, что один из основных механизмов анорексигенного действия сибутрамин/МКЦ связан с его действием – он ингибирует обратный захват нейромедиаторов – серотонина и норадреналина из синаптической щели, потенцирует синергические взаимодействия центральных систем. Уменьшает аппетит, и количество потребляемой пищи (усиливает чувство насыщения), увеличивает термогенез (вследствие опосредованной активации β 3-адренорецепторов), оказывает влияние на бурю жировую ткань.

Динамика соотношения ОТ/ОБ, являющегося маркером абдоминального ожирения, в исследуемой группе составила – 1,9% ($p < 0.05$).

Это подтверждает положительное воздействие приема сибутрамин/микрористаллическая целлюлоза на уменьшение массы висцерального жира.

При оценке влияния терапии на липидный спектр на комбинированной терапии к концу терапии отмечено незначительное, однако достоверное снижение уровня общего холестерина крови, триглицеридов и ЛПНП. В данной группе отмечено снижение уровня ТГ на 9,8% ($p < 0,05$). При исследовании уровня ЛПВП отмечалась тенденция к повышению уровня данного показателя, видимо, связанная с коррекцией образа жизни.

Полученные нами данные позволяют говорить о положительном влиянии комбинированной терапии на липидный профиль пациенток с ММС. В исследовании V. Hainer et al. у пациентов с МС, принимавших сибутрамин, уменьшение окружности талии на 10,5 см сопровождалось

снижением уровня ТГ на 16,6%, при этом концентрация ХС ЛПВП повысилась на 21,7%. При суммарной оценке эффективности сибутрамина отмечено исчезновение некоторых признаков МС у 58% пациентов, принимавших препарат, а в группе контроля лишь у 40% пациентов [32].

При оценке влияния терапии на углеводный обмен нами были получены данные, полностью соответствующие результатам предшествующих исследований. В данной группе, несмотря на небольшое снижение уровня тощачковой гликемии, клинически значимого воздействия на исходно нормальные уровни глюкозы выявлено не было.

Согласно результатам исследования К. Fujioka et al., снижение массы тела на 4–5 кг на фоне приема сибутрамина сопровождалось уменьшением уровня HbA1c на 0,5%, а уровня гликемии натощак – на 1,1 ммоль/л [160]. В исследовании N. Finer et al. терапия сибутрамином сопровождалась положительным влиянием на постпрандиальную гликемию. Так, средние показатели постпрандиальной гликемии в группе больных СД 2-го типа, получавших сибутрамин, снизились на 1,1 ммоль/л, HbA1c – на 0,3%, а в группе плацебо эти показатели повысились на 0,5 ммоль/л и 1,4% соответственно [123].

При оценке влияния на уровень мочевой кислоты статистически значимых изменений не выявлено.

При анализе полученных данных о влиянии на САД и ДАД следует отметить, несмотря на то, что статистически значимых изменений данных показателей выявлено не было, коррекции дозы гипотензивных препаратов потребовалась 1 пациентке (5%) в группе терапии.

При оценке влияния на эхокардиографические показатели статистически значимых изменений не выявлено. Показано, что комбинированная терапия способствовала улучшению эластичности сосудов, что проявилось снижением СПВ на 15,5% ($p < 0.05$). Показатели эластичности амортизирующих сосудов (индекс аугментации) и ТИМ достоверно не изменились.

Экспериментальные данные о влиянии комбинированной терапии на эндотелиальную функцию также показали, что данный препарат, хотя и не значимо, но способствует восстановлению поврежденной эндотелиальной функции [141].

Динамика показателей опросника ММИ в группе наблюдения выявил достоверное снижение нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, что предположительно связано с более выраженным влиянием комбинации на метаболический профиль и гормональные параметры пациенток. Динамика показателей эмоционального состояния пациенток показала статистически достоверное уменьшение тревожности, депрессии и астении по соответствующей шкале на комбинированной терапии.

Серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов исследования, зарегистрировано не было. Эти данные совпадают с уже полученными результатами, показавшими, что при комбинированном назначении сибутрамин/МКЦ и 17 β – эстрадиол/ дросперинона по безопасном профиле применения данных препаратов [122].

Проведенное нами исследование доказало высокую эффективность, безопасность и удобство комбинации. В 2012 г. исследователи из Германии и Великобритании опубликовали результаты ретроспективного исследования безопасности сибутрамина в реальной клинической практике [85]. Суммарно выборка включала свыше 13 тысяч пациентов, получавших либо не получавших сибутрамин. Частота сердечно-сосудистых событий на фоне применения сибутрамина была не выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, комбинированная терапия препаратами сибутрамин/микрористаллическая целлюлоза и 17 β – эстрадиол/ дросперинона, расширяют возможности для проведения коррекции абдоминального ожирения у женщин в постменопаузе с ММС. Применение данной терапии облегчало пациенткам соблюдение рекомендаций по питанию, способствовало нормализации пищевого поведения, выработке и

закреплению правильных пищевых привычек. У всех пациенток не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Было проведено исследование **эффективности менопаузальной гормональной терапии в сочетании с препаратами инкретинового ряда (ситаглиптином) и метформином у женщин с ММС**. В нашем исследовании в качестве коррекции компонентов ММС, ассоциированного с эстрогендефицитом у женщин, рассматривалась коррекция образа жизни в сочетании с применением ситаглиптина и метформина. Назначение гормональной менопаузальной терапии в дополнение к лечению ММС проводилось в связи с патогенетической обоснованностью коррекции эстрогендефицита при данной патологии. Нами получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность гормональной менопаузальной терапии у пациенток с ММС в постменопаузе. Результаты большинства последних исследований совпадают с нашими и показывают позитивное влияние гормональной менопаузальной терапии на все компоненты ММС [103].

Компенсация эстрогендефицита сопровождается уменьшением выраженности ключевого компонента МС — абдоминального ожирения, что снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при МС [150]. Полученные нами результаты в очередной раз подтверждают необходимость коррекции эстрогендефицита в лечении ММС у женщин в постменопаузе, поскольку при нормализации уровня эстрогенов происходит более выраженное влияние на антропометрические, метаболические и гормональные параметры.

Назначение нашим пациенткам комбинированной терапии 17 β – эстрадиол/ дросперинон и ситаглиптин/метформин позволило потенцировать эффект этих препаратов на антропометрические показатели пациенток.

При оценке влияния комбинированной терапии на липидный спектр нами выявлена статистически достоверная положительная динамика снижения концентрации общего холестерина, ТГ и ЛПНП в данной группе.

При исследовании уровня ЛПВП статистически значимые изменения были отмечены только в группе 17 β – эстрадиол/ дросперинон и ситаглиптин/метформин - $0,99 \pm 0,22$ ммоль/л в начале лечения и $1,20 \pm 0,60$ ммоль/л к 36 неделе терапии (21,2% увеличения концентрации ($p < 0.05$)). Полученные данные позволяют говорить о положительном влиянии комбинированной терапии МГТ и сенситайзерами на липидный профиль пациенток с ММС [103].

Пациентки, получавшие в составе комбинированной терапии ММС ситаглиптин, отметили его положительное влияние на пищевое поведение и, как следствие, более тщательное следование диетическим рекомендациям. Большинство пациенток были согласны с утверждением, что при назначении ситаглиптина значительно снизились объемы потребляемой пищи и частота эпизодов компульсивного переедания. Это позволило не только снизить калораж питания, но и в большей степени нормализовать пищевой режим. Таким образом, назначение инкретинов может быть обосновано не только с позиций профилактики СД, но и за счет их плеiotропного действия на пищевое поведение и массу тела [86].

Полученные нами данные позволяют говорить о положительном влиянии комбинированной терапии 17 β – эстрадиол/ дросперинона, инкретинами и сенситайзерами на липидный профиль пациенток с ММС.

Нами получены результаты, доказывающие, что комбинированная терапия с добавлением менопаузальной гормональной терапии в большей степени, чем традиционная терапия, обоснована с позиции медикаментозной коррекции сосудистой жесткости. Это проявилось снижением каротидно-фemorальной СПВ на соответствующих режимах терапии. Индекс аугментации и ТИМ достоверно улучшились при терапии в группе, получающей комбинированную терапию МГТ в сочетании с препаратами инкретинового ряда (ситаглиптином) и метформином. Коррекция неблагоприятных факторов образа жизни и патогенетическая терапия обменных нарушений способствовали улучшению показателей

эндотелиальной функции у пациенток с ММС в постменопаузе. Согласно современным знаниям улучшение эластических свойств магистральных артерий и нормализация функции эндотелия — основные мишени медикаментозного вмешательства у пациенток с высоким кардиоваскулярным риском, положительное влияние МГТ на данные параметры является еще одним аргументом к своевременному назначению МГТ у женщин с ММС [98].

Нами еще раз подтверждена эффективность и адекватность 17 β – эстрадиол/ дросперина в лечении менопаузальных нарушений.

При анализе данных выявлено небольшое, но статистически достоверное снижение сосудистого возраста после 36 недель терапии в группе 17 β – эстрадиол/ дросперинон и ситаглиптин/метформин на 1,5% ($p < 0,05$).

При оценке данных выявлено снижение индекса висцерального ожирения в группе 17 β – эстрадиол/ дросперинон и ситаглиптин/метформин на 25% ($p < 0,05$).

У пациенток на фоне приема 17 β – эстрадиол/ дросперинон и ситаглиптин/метформин не было отмечено серьезных нежелательных явлений.

Таким образом, в нашем исследовании показана высокая эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы лечения МС у женщин в постменопаузе, а так же рассмотрены основные аспекты влияния каждого из препаратов на течение заболевания.

Все пациентки, вошедшие в исследование, на фоне приема одинаковой менопаузальной гормональной терапии получали различную антигипертензивную терапию. При исследовании нами **эффективности терапии АГ у женщин с ММС был проведен сравнительный анализ эффектов иАПФ периндоприла и БРА II лозартана.**

Очень мало проводилось клинических исследований, посвященных изучению эффективности антигипертензивной терапии у женщин с

эстрогендефицитом. В связи с этим представляет интерес использование препаратов, оказывающих патогенетическое воздействие, а именно, натрийуретический и вазодилатирующий эффекты.

Существенным при выборе препарата является наличие широкого спектра органопротективных эффектов и благоприятный профиль безопасности. Учитывая роль повышения активности РААС в поддержании повышенного АД, а также высокую частоту ожирения у женщин с АГ, ИАПФ и БРА (сартаны) приобретают высокую значимость в лечении АГ у женщин. Эти препараты оказывают мощный антигипертензивный эффект, по которому они сравнимы между собой при длительном применении [29].

Зачастую эти классы считают взаимозаменяемыми, однако результаты очередного метаанализа исследований ИАПФ и БРА у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без сердечной недостаточности (СН), опубликованные в 2013 г., свидетельствуют о преимуществах ИАПФ [52]. В метаанализ было включено 26 исследований с общим количеством пациентов более 108000. Было выявлено, что у пациентов без СН, но с высоким сердечно-сосудистым риском ИАПФ и БРА снижали риск объединенного исхода, включавшего сердечно-сосудистую смертность, заболеваемость инфарктом миокарда и инсультом. Помимо этого ИАПФ снижали риск смерти от всех причин, впервые возникшей СН и впервые выявленного СД, что определяет лидирующие позиции этого класса препаратов в сердечно-сосудистой профилактике.

ИАПФ и БРА обладают более выраженными, чем другие классы препаратов, органопротективными свойствами:

- препятствуют ремоделированию сосудов, нормализуют отношение толщины их стенки к просвету;
- уменьшают ГЛЖ, преимущественно концентрического типа;
- снижают толщину интима–медиа в сонных артериях;
- улучшают микроциркуляцию, уменьшая спазм артериол и венозный стаз;

– улучшают коронарный кровоток (в большей степени это относится к ИАПФ);

– снижают выраженность атеросклеротического повреждения артерий;
– не оказывают неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен;

– снижают уровень фибриногена.

Лозартан был выбран в качестве препарата, доказавшего свою эффективность и метаболическую нейтральность у данной группы пациенток [23].

Фармакологической особенностью периндоприла является его высокая тканевая специфичность и сродство к тканевому ангиотензинпревращающему ферменту [41]. Важной особенностью периндоприла является его способность восстанавливать эндотелиальную функцию сосудистой стенки, что продемонстрировано в исследовании PERTINENT (PERindopril Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Neuro hormonal Activation Trial) на примере 1200 больных ИБС [107]. Помимо этого у периндоприла выявляется наиболее низкая частота побочных эффектов, и в частности сухого кашля, среди ИАПФ [59].

В нашем исследовании в течение 36 недель лечения на фоне приема одинакового режима МГТ (17 β – эстадиол/ дросперинон) значимых различий влияния на показатели липидного спектра между периндоприлом и лозартаном выявлено не было, что позволяет считать оба препарата метаболически нейтральными. Как известно, что гиполипидемическое и антиатерогенное действия ИАПФ не являются класс-специфичным эффектом, а особым свойством отдельных препаратов, и прежде всего периндоприла, а именно, способность уменьшать гипертриглицеридемию объясняет благоприятное влияние препарата на процент жировых отложений. Улучшение липидного спектра крови при терапии периндоприлом является одним из ключевых механизмов, объясняющих улучшение эластичности крупных сосудов в широком спектре исследований, начиная от COMPLIOR и

заканчивая ASCOT-CAFÉ. В нашем исследовании при терапии 17β – эстадиол/ дросперинон+периндоприл достоверно ($p < 0,05$) снизились уровни ОХ, ЛПНП на 4,7% и 7,2% соответственно. В группе 17β – эстадиол/ дросперинон+лозартан также отмечалось достоверное, однако клинически мало выраженное снижение данных показателей. При оценке влияния на уровень ТГ отмечалось равнозначное и достоверное по сравнению с исходными показателями снижение ТГ в обеих группах.

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное снижение среднесуточной гликемии в обеих группах, что, по-видимому, связано со стабилизацией показателей АД.

По влиянию на антропометрические показатели оба препарата также оказались нейтральны и не вызывали статистически значимых изменений в весе, окружности талии, показателях импедансометрии в исследуемых группах.

Полученные данные подтверждают метаболическую нейтральность данных препаратов, а также плейотропное действие периндоприла.

Анализ полученных нами данных показал, что лечение АГ у пациенток с ММС как периндоприлом, так и лозартаном в сочетании с МГТ (17β – эстадиол/ дросперинон) привело к хорошему мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД. При исследовании влияния периндоприла и лозартана на АД при приеме этих препаратов на протяжении 36 недель выявлено, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД и одинаково хорошо переносятся, однако периндоприл обладает наиболее выраженным органопротективным действием, способны оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены, а также снижать риск развития сахарного диабета.

Выраженный кардио-, ангио- и нефропротективный эффект периндоприла доказан и его преимущества перед лозартаном в проведенном исследовании очевидны, но они лишь отчасти могут быть связаны с лучшим

контролем АД при его применении. Значительный вклад в органопroteкцию вносит влияние препарата на метаболические показатели, каждый из которых сам по себе (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия) является мощным фактором риска сосудистых поражений [52].

На фоне лечения было отмечено изменение скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке по сравнению с исходным уровнем в группе 17β – эстадиол/ дросперинон+ периндоприл на 24,9% ($p < 0,05$ во всех случаях) и в группе 17β – эстадиол/ дросперинон+лозартан на 18,5% ($p < 0,05$).

Индекс аугментации уменьшился на 17,4% в группе 17β – эстадиол/ дросперинон+ периндоприл и на 15,5% в группе 17β – эстадиол/ дросперинон+лозартан ($p < 0,05$ во всех случаях), различие между группами по этому показателю было статистически достоверным.

Поскольку последние несколько лет увеличился интерес к способности антигипертензивных препаратов влиять на снижение жесткости эластических сосудов и за счет этого снижать СС риск, проводилось множество исследований о влиянии антигипертензивной терапии на данный показатель у различных групп препаратов. ИАПФ (в частности, периндоприл) оказались одним из первых классов препаратов, доказавших в рандомизированных исследованиях наличие органопroteктивных свойств в отношении сосудистой стенки. Во-первых, даже минимальное, но стойкое снижение системного АД приводит к достоверному снижению риска развития ССО. Во-вторых, еще в экспериментальных моделях на животных показано, что применение ингибиторов АПФ препятствует прогрессированию атеросклероза [129].

Полученные в нашем исследовании данные показали, что периндоприл оказывает благоприятное воздействие на степень жесткости сосудистой стенки и связано с положительным влиянием данного препарата на эндотелий, и, как следствие, на общее состояние стенки сосудов.

Таким образом, периндоприл улучшает функцию эндотелия, а именно уменьшает апоптоз клеток эндотелия, увеличивает активность NO -

синтазы, снижает уровень фактора Виллебранда, известного маркера эндотелиальной дисфункции. Периндоприл обладает плеiotропными эффектами и может снижать риск возникновения сердечно-сосудистых событий с помощью механизмов, не связанных со снижением АД.

Механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса. Экспериментально продемонстрировано увеличение образования активных форм кислорода (супероксидный анион) под действием ангиотензина II. Механизмы действия ангиотензина II на продукцию супероксидного аниона связаны со стимуляцией НАДФН/НАДН-оксидаз.

Таким образом, снижение уровня ангиотензина II приводит к уменьшению оксидантного стресса, продукты которого снижают активность NO. Ангиотензин II во многом обладает противоположным эффектом по отношению к NO и в настоящее время признается практически его антагонистом. Ингибирование АПФ восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами.

По результатам нашего исследования выявлено статистически значимое влияние на психоэмоциональное состояние женщин с ММС в постменопаузе и артериальной гипертензией, что связано с приемом МГТ (17 β – эстрадиол/ дросперинон), а именно, с действием эстрогенов на устранение вазомоторных симптомов.

Различий по шкале, отражающей степень выраженности менопаузального синдрома у женщин, не было отмечено. По шкале депрессии отмечается достоверное снижение показателя в обеих группах ($p < 0,05$), различий между группами по степени снижения уровня депрессии не выявлено.

Таким образом, результаты нашей работы подтвердили высокую эффективность и безопасность применения периндоприла и лозартана в сочетании с адекватной МГТ у пациенток с метаболическим синдромом.

Метаболические эффекты периндоприла хорошо изучены к настоящему времени и подтверждены нашим исследованием. Полученные нами результаты можно объяснить класс-специфичность периндоприла, превышающую все другие известные препараты этой группы и его дополнительным механизмом действия, способным стимулировать синтез оксида азота эндотелием сосудов.

Периндоприл в настоящее время является высокоэффективным и безопасным представителем класса иАПФ для лечения АГ у пациенток с нарушением углеводного и липидного обмена в постменопаузе. С клинической точки зрения периндоприл показан в первую очередь пациенткам с эндотелиальной дисфункцией, метаболическими нарушениями.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность, хорошую переносимость и целесообразность применения комбинированной терапии в лечении больных метаболическим синдромом. Она достоверно оказала благоприятный эффект на углеводный и липидный обмен, массу тела, показатели артериального давления и степень выраженности менопаузального синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при наличии ММС у пациенток в постменопаузе в сравнении с пациентками в постменопаузе без ММС достоверно ухудшаются антропометрические показатели, чаще встречаются нарушения углеводного и липидного обмена, АГ, психоэмоциональные и нейровегетативные расстройства, а также наблюдается негативное влияние ММС на показатели, характеризующие эндотелиальную функцию и состояние сосудистой стенки.
2. Степень повышения САД и ДАД, выраженность эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности при ММС прямо коррелируют с длительностью менопаузы и степенью эстрогендефицита.
3. Применение МГТ в комбинации с метформином при ММС приводит к снижению ИР, улучшению показателей липидного, углеводного обмена, коррекции сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции.
4. При наличии выраженного ожирения показано добавление к комбинации МГТ сибутрамина, что приводит к более выраженному положительному влиянию на антропометрические показатели.
5. Сочетание МГТ с метформином и ситаглиптином при выявленных нарушениях углеводного обмена эффективно для коррекции ИР,

абдоминального ожирения и оказывает положительный эффект на эластические свойства артериальной стенки и эндотелиальную функцию.

6. Лечение АГ у пациенток с ММС на фоне МГТ периндоприлом и лозартаном эффективно и безопасно. Отмечено более выраженное благоприятное влияние периндоприла на снижение САД, улучшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки и коррекцию эндотелиальной дисфункции.

Практические рекомендации

1. Обследование пациенток с ММС должно включать в себя оценку антропометрических показателей, наследственности, пищевого поведения, биохимических показателей крови, уровня половых гормонов и ТТГ, состояния сосудистой стенки и эндотелиальной функции.
2. Рекомендовано назначение МГТ и метформина при отсутствии достижения терапевтических целей у пациенток с ММС. Добавление ситаглиптина рекомендовано при выявленном предиабете в качестве профилактики риска развития СД 2 типа. Добавление сибутрамин/микrokристаллическая целлюлоза рекомендовано для уменьшения выраженности ключевого компонента ММС — абдоминального ожирения.
3. Рекомендовано применение периндоприла в качестве гипотензивной терапии у женщин с ММС, в постменопаузе и АГ ввиду плейотропного влияния периндоприла (выраженный кардио-, ангио- и нефропротективный эффект).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Одним из направлений следует считать изучение перспектив

воздействия менопаузальной гормональной терапии на риски развития ССЗ и СД 2 типа у женщин с ММС, а также поиск наиболее эффективных режимов комбинированной терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ГУ – гиперурикемия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИА – индекс аугментации

ИВДАД – индекс времени диастолического артериального давления

ИВСАД – индекс времени систолического артериального давления

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК – мочевая кислота

МС – метаболический синдром

ОХ – общий холестерин

ОТ – объем талии

ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация

ПОМ – поражение органов-мишеней

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПВ – скорость распространения пульсовой волны

ТГ – триглицериды

ТИМ – толщина интима-медиа сонной артерии

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аметов А. С., Прудникова М. А. Метформин пролонгированного высвобождения - новый стандарт лечения сахарного диабета типа 2 //Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2015. – №. 1. – С. 19.)
2. Аметов А.С. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. 2013. С. 7.
3. Апетов С. С., Калинченко С. Ю. Влияние дефицита половых гормонов и его коррекции на заболеваемость и качество жизни у пациенток с хирургической менопаузой //Вопросы гинекологии. – 2012. – Т. 11. – №. 4. – С. 2-8
4. Аракелов С. Э., Дмитриева Е. В., Ордянец И. М. Особенности состояния здоровья и качества жизни женщин, получающих заместительную гормональную терапию в постменопаузе //Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №. 11. – С. 16-20
5. Балан В. Е. и др. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия //Гинекология. – 2017. – Т. 19. – №. 5. – С. 10-14
6. Балан В. Е. и др. Новые аспекты менопаузальной гормонотерапии: вновь о длительности терапии //Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1. – №. 7. – С. 6-9.

7. Васендин Д. В. Современные подходы к терапии ожирения (обзор литературы) //Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Биологические науки. – 2015. – №. 6 (151)
8. Верткин А. Сахарный диабет. – Litres, 2018
9. Галстян Г. Р., Каратаева Е. А., Юдович Е. А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа //Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №. 4
10. Горбатенко Н. В., Беженарь В. Ф., Фишман М. Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин//Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – №. 1
11. Григорян О. Р., Андреева Е. Н., Дедов И. И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена: науч.- практич. рук-во (2-е изд., доп.).М., 2011. 75 с
12. Дедов И. И. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) //Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №. 1
13. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» //Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – №. 1.
14. Длительность С. Д. Исследование TECOS //Артериальная гипертензия. – Т. 83. – №. 82. – С. 86.
15. Дорофеева Г. Б., Дорофеев И. В., Трофимова Ю. В. Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции //Consilium medicum. – 2014. – Т. 16. – №. 1. – С. 12-16.
16. Евсина М. Г., Вишнева Е. М., Чеписова М. В. Органопротективные свойства основных групп сахароснижающих

- лекарственных препаратов//Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 6-0. – С. 308-308.
17. Журавлева М.В. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. 2013. С. 12.
18. Зайдиева Я. З. Артериальная гипертензия у женщин в климактерии: роль дефицита половых гормонов//МЕДИЦИНСКИЙ АЛФАВИТ. – 2013. – Т. 2. – №. 13. – С. 16-23.
19. Зайдиева Я. З. Менопаузальная гормональная терапия: риск развития рака органов репродуктивной системы и его рецидивов //Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2016. – Т. 16. – №. 6.
20. Зеленина И. Н., Петросян С. Л., Попов С. В. Характеристика липидного обмена у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2016. – Т. 15. – №. 2. – С. 224-229.
21. Иноклим Т. И. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 2. – С. 42-47.
22. Калоева А. Э. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе //Фундаментальные исследования. – 2013. – №. 12-2.
23. Канорский С. Г. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении артериальной гипертензии: существующие доказательства и перспективы./Канорский СГ //Consilium medicum. – 2014. – №. 5. – С. 27-32.
24. Кантимирова Е. А. и др. Нарушения сна у женщин //Проблемы женского здоровья. – 2014. – Т. 9. – №. 4. – С. 57-62.
25. Киселёв А. Р., Нейфельд И. В., Балашов С. В. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе //Клиницист. – 2014. – №. 1.

26. Кобыляк Н. М., Кириенко Д. В. Лабораторная диагностика отдельных компонентов метаболического синдрома //Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №. 1 (65).
27. Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин //Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – №. 4.
28. Корнеева Е. В., Коваленко Л. В., Белоцерковцева Л. Д. Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов.- 2011.
29. Котовская Ю. В., Орлов А. В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе //РМЖ. – 2016. – Т. 24. – №. 19. – С. 1312-1316.
30. Кузнецова И. В. Экспертный круглый стол: как сохранить женское здоровье? Взгляд кардиолога и гинеколога //Медицинский совет. – 2014. – №. 12.
31. Куркин Д. В. и др. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии //Фарматека. – 2016. – №. 5. – С. 45-50.
32. Максимов М. Л. Сибутрамин и сибутраминсодержащие препараты в лечении пациентов с ожирением. Вопросы эффективности и безопасности //Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – №. 3.
33. Мамедов М. Н. и др. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8. – №. 1.
34. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции. – ГЭОТАР-Медиа, 2012.

35. Мисникова И. В. Сахарный диабет и рак //РМЖ. – 2016. – Т. 24. – №. 20. – С. 1346-1350.
36. Митьковская Н., Григоренко Е., Данилова Л. Сердце и метаболический риск. – Litres, 2014.
37. Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В., Морозова И. А. Эффективность и безопасность ситаглиптина: доказательная база для клинического применения и перспективы //Поликлиника. – 2015. – №. 1-2. – С. 63-70.
38. Мычка В. Б. и др. Влияние менопаузальной гормональной терапии на кардио-метаболические риски у женщин в постменопаузе //Врач скорой помощи. – 2014. – №. 9. – С. 36-46.
39. Мычка В. Б. и др. Возможности метаболической терапии в коррекции системных нарушений у женщин в постменопаузе //Врач скорой помощи. – 2014. – №. 8. – С. 38-44.
40. Мычка В. Б. и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 12. – №. 6. – С. 41-82.
41. Напалков Д. А. Периндоприл–ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с самой большой доказательной базой //Системные гипертензии. – 2014. – С. 75.
42. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6) Приложение 2: 1-35.
43. Недогода С. В. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна //Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23. – №. 2.
44. Недогода С. В. и др. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции //Лекарственный вестник. – 2014. – Т. 8. – №. 3. – С. 10-18.

45. Недогада С. В., Морозова Т. Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики //Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18. – №. 1.
46. Нейфельд И. В., Жирняков А. И., Скупова И. Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин //Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью Наука и инновации, 2012. – Т. 2. – №. 12.
47. Николенко Л. А. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постклимактерическом периоде и профилактические методы их снижения (обзор литературы) //Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24. – №. 5.
48. Остроумова О. Д. и др. Возможности периндоприла в лечении артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях //Лечебное дело. – 2018. – №. 1
49. Остроумова О. Д. и др. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике//Медицинский Совет. – 2014. – №. 12. – С. 86-91.
50. Панькив В. И. Плейотропные эффекты метформина: антионкогенное действие (обзор литературы) //Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №. 1 (49).
51. Паяниди Ю. Г., Жордания К. И. Менопаузальная гормональная терапия. Онкологические риски //Онкогинекология. – 2015. – №. 2. – С. 41-49.
52. Подзолков В. И., Брагина А. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на лечение женщин //Лечебное дело. – 2013. – №. 2.
53. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Коренная В. В. Гормональная терапия в пери - и постменопаузе. – 2012.

54. Репина М., Кузьмина-Крутецкая С. Метаболический синдром у женщин. – Litres, 2017.
55. Романцова Т. И. Основные принципы регуляции энергетического баланса //ТИ Романцова/Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16. – №. 4. – С. 75-79.
56. Семёнова Н. В. Гормонально-метаболический профиль у женщин с инсомническими расстройствами в менопаузе //Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – №. 5.
57. Сергиенко М. Ю., Круть Ю. Я., Сюсюка В. Г. Menopausal hormone therapy—a course on individuality //Reproductive Endocrinology. – 2016. – №. 28. – С. 75-79.
58. Соловьева А. В., Дубинина И. И. Особенности развития метаболического синдрома у женщин //Сахарный диабет. – 2012. – №. 1.
59. Стародубцев А. К. и др. Современные подходы к рациональному лечению артериальной гипертензии //Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – №. 15.
60. Сухих А. Т. Репродуктивное старение и возможности регенеративной медицины//Consilium medicum. – 2015. – Т. 15. – №. 6. – С. 5.
61. Тарасова М., Ярмолинская М. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери – и постменопаузе. – Litres, 2017.
62. Татарова Н. А., Айрапетян М. С., Жигалова Е. В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода //РМЖ. – 2017. – Т. 25. – №. 2. – С. 98-103.
63. Тепляков А., Нестеров Ю. Артериальная гипертензия: диагностика и лечение. – Litres, 2016.

64. Учамприна В. А., Романцова Т. И., Калашникова М. Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» //Ожирение и метаболизм. – 2012. – №. 2.
65. Хабибулина М. Терапия у женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде//ВРАЧ. – 2016. – №. 4. – С. 45-49.
66. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. – М.: StatusPraesens. – 2014. – 20 с
67. Чазова И. Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери - и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов //Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 4. – С. 61-78.
68. Чазова И. Е. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями //Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9. – №. 1. – С. 3-57.
69. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Клинические рекомендации: Диагностика и лечение артериальной гипертензии //Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10. – №. 1. – С. 3-30.
70. Чепурненко С. А., Микашинович З. О. Я. И., Булгакова Н. М. Возможности ранней диагностики нарушений метаболизма костной ткани в постменопаузе //Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – №. 1.
71. Чернышева Е. Н., Панова Т. Н. Роль инсулинорезистентности в развитии преждевременного старения у пациентов с метаболическим синдромом //Современные исследования социальных проблем. – 2013. – №. 9 (29).
72. Чернявская Т. К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией //Лечебное дело. – 2013. – №. 2.

73. Чорбинская С. А., Петунина Н. А., Трунина Е. Н. Современные возможности в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – №. 1. – С. 90-95.
74. Шилов А. М. Сартаны в практике врача первичного звена при лечении артериальной гипертензии //Фарматека. – 2014. – №. 9. – С. 39-44.
75. Шишкин А. Н. и др. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2013. – №. 3.
76. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Смирнов В. В. Менопаузальный метаболический синдром. Современные представления //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2013. – №. 2
77. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: «ГЭОТАР», 2013, 473.
78. Юренева С. В., Ильина Л. М. Ведение женщин в постменопаузе: на что опираться врачу в клинической практике? //Медицинский совет. – 2014. – №. 9.
79. Юренева С. В., Ильина Л. М. Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни //Эффективная фармакотерапия (эндокринология). – 2013. – №. 6. – С. 14-24.
80. Яковец С. М., Лызикова Ю. А. Медико-биологические аспекты климактерия //Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №. 1 (35).
81. Al-Daghri N. M. et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances //European journal of clinical investigation. – 2013. – Т. 43. – №. 2. – С. 183-189.

82. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104-112.
83. Al-Safi Z. A., Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms //Fertility and sterility. – 2014. – T. 101. – №. 4. – C. 905-915.
84. Amato M. C. et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population //Lipids Health Dis. – 2011. – T. 10. – №. 183. – C. 1-8.
85. Antel J. et al. Assessment of potential cardiovascular risks of methylphenidate in comparison with sibutramine: do we need a SCOUT (trial)? //European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2015. – T. 265. – №. 3. – C. 233-247.
86. Apovian C. M. et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – T. 100. – №. 2. – C. 342-362.
87. Ara R. et al. Clinical review analyses. – 2012.
88. Authors/Task Force Members et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) //European heart journal. – 2013. – T. 34. – №. 28. – C. 2159-2219
89. Baber R. J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy //Climacteric. – 2016. – T. 19. – №. 2. – C. 109-150.
90. Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004 Nov; 25(21):1880-90.

91. Bershteyn L.M. Diabetes, obesity and cancer: risk and anti-risk factors //Diabetes mellitus. – 2012. – T. 15. – №. 4. – C. 81-88
92. Bhatnagar P. et al. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014 //Heart. – 2015. – T. 101. – №. 15. – C. 1182-1189
93. Bhupathiraju S. N. et al. Exogenous hormone use: oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study //American journal of public health. – 2016. – T. 106. – №. 9. – C. 1631-1637
94. Bucholz E. M. et al. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review //Circulation. – 2014. – C. CIRCULATIONAHA.114.009480
95. Ceconi C., Fox K., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007; 73: 237–46
96. Chedraui P. et al. Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adipisin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome //Maturitas. – 2014. – T. 79. – №. 1. – C. 86-90
97. Chlebowski R. T. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial //Jama. – 2003. – T. 289. – №. 24. – C. 3243-3253.
98. Clarkson T. B., Meléndez G. C., Appt S. E. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future //Menopause. – 2013. – T. 20. – №. 3. – C. 342-353.
99. Collins R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy //The Lancet. – 2016. – T. 388. – №. 10059. – C. 2532-2561.

100. Coyoy A., Guerra-Araiza C., Camacho-Arroyo I. Metabolism Regulation by Estrogens and Their Receptors in the Central Nervous System Before and After Menopause //Hormone and Metabolic Research. – 2016
101. Cuende J.I., Cuende N., Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE projects scales: a new method of cardiovascular risk evaluation //European heart journal. – 2010. – T. 31. – №. 19. – C. 2351-2358.
102. De Fronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. Am J Med. 2010;123: S38–S48.
103. De Villiers T. J. et al. Updated 2013 international menopause society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health //Reproductive Endocrinology. – 2014. – №. 17. – C. 52-69.
104. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., Gambacciani M., Archer D.F., Baber R.J. et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric. 2013; 16(3): 316-37
105. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Tat'yana I. R. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program “Primavera” //Obesity and metabolism. – 2016. – T. 13. – №. 1. – C. 36-44.
106. Donndorf P. et al. Validating intramyocardial bone marrow stem cell therapy in combination with coronary artery bypass grafting, the PERFECT Phase III randomized multicenter trial: study protocol for a randomized controlled trial //Trials. – 2012. – T. 13. – №. 1. – C. 99
107. Ferrari R., Boersma E. The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review //Expert review of cardiovascular therapy. – 2013. – T. 11. – №. 6. – C. 705-717

108. Freeman E. W. Depression in the menopause transition: risks in the changing hormone milieu as observed in the general population //Women's Midlife Health. – 2015. – T. 1. – №. 1. – C. 1.
109. Goldberg R. et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program //The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98. – №. 10. – C. 3989-3998
110. Gordon J. L., Girdler S. S. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression //Current psychiatry reports. – 2014. – T. 16. – №. 12. – C. 1-7
111. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373.№ 3.P. 232–242
112. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Diabetol. 2015;14:133
113. Hansen M. et al. The effect of metformin on glucose homeostasis during moderate exercise //Diabetes care. – 2015. – T. 38. – №. 2. – C. 293-301
114. Heinemann K. et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices //Contraception. – 2015. – T. 91. – №. 4. – C. 274-279
115. Hodis H.N. et al. Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: the early versus late intervention trial with estradiol //Circulation. – 2014. – T. 130. – №. Suppl 2.– C. A13283-A13283
116. IDF atlas (7th edition update). Brussels, Belgium. International Diabetes Federation; 2015

117. Inzucchi S.V., Bergenstal R. M., Buse J. B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach *Diabetes Care* 2015;38: 140-149
118. Irace C. et al. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome //*European journal of clinical investigation*. – 2013. – T. 43. – №. 10. – C. 1025-1031
119. Ivan Dedov, Marina Shestakova, Massimo Massi Benedetti, Dominique Simon, Iakov Pakhomov, Gagik Galstyan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2016
120. Jiang B. et al. Modelling short- and long- term characteristics of follicle stimulating hormone as predictors of severe hot flashes in the Penn Ovarian Aging Study //*Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*. – 2015. – T. 64. – №. 5. – C. 731-753.
121. Jouyandeh Z. et al. Metabolic syndrome and menopause //*Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2013. – T. 12. – №. 1. – C. 1.
122. Junior H. P. L., Lemos A. L. A., Atallah A. N. Influence of sibutramine on heart rate in obese patients: systematic review //*Rev Bras Clin Med*. – 2013. – T. 11. – №. 3. – C. 274-9.
123. Kamil S. et al. Influence of sibutramine in addition to diet and exercise on the relationship between weight loss and blood glucose changes //*European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2016. – C. 134-139.
124. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome //*Cardiology research and practice*. – 2014. – T. 2014.
125. Lima R., Wofford M., Reckelhoff J. F. Hypertension in postmenopausal women //*Current hypertension reports*. – 2012. – T. 14. – №. 3. – C. 254-260.
126. Lobo R. A. et al. Prevention of diseases after menopause //*Climacteric*. – 2014. – T. 17. – №. 5. – C. 540-556.

127. Mancia G. et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension //Journal of hypertension. – 2013. – T. 31. – №. 10. – C. 1925-1938. Mauvais-Jarvis F., Clegg D. J., Hevener A. L. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis //Endocrine reviews. – 2013. – T. 34. – №. 3. – C. 309-338.
128. McCarty M. F., DiNicolantonio J. J., Glassman C. F. Angiotensin antagonist drugs as “source antioxidants”–down-regulation of NADPH oxidase activation mediates many of their protective benefits, independent of hypertension control //Oxidants and Antioxidants in Medical Science. – 2015. – T. 4. – №. 1. – C. 1-16
129. Mehta L. S. et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association //Circulation. – 2016. – T. 133. – №. 9. – C. 916-947.
130. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. JAMA. 2015;314(10):1021-1029.
131. Million Women Study Collaborators et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study //The Lancet. – 2003. – T. 362. – №. 9382. – C. 419-427.
132. Mohammadreza B. et al. Prognostic significance of the complex “Visceral Adiposity Index” vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study //Cardiovasc Diabetol. – 2012. – T. 11.–C. 20.
133. Mosca L., Benjamin E.J., BerraK. et al.Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American heart association.Circulation 2011;123(11): 1243–62

134. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4):e29-322.
135. Muniyappa R., Sowers J. R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2013. – T. 14. – №. 1. – C. 5-12.
136. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–21
137. National guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya I Profilaktika* 2007; 6 (6) suppl 2: 1-35.
138. Netjasov A. S. et al. Relationships between obesity, lipids and fasting glucose in the menopause //Srp Arh Celok Lek. – 2013. – T. 141. – №. 1-2. – C. 41-47.
139. Petersen K. S. et al. Effect of Weight Loss on Pulse Wave Velocity Systematic Review and Meta-Analysis //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2014. – C. ATVBAHA. 114.304798
140. R Araujo J., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis //Current neuropharmacology. – 2012. – T. 10. – №. 1. – C. 49-52
141. Rodriguez-Granillo G.A. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary atherosclerosis by Angiography and Intra Vascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J. Cardiol* 2007; 100: 159–63
142. Romantsova T. I. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice //Obesity and metabolism. – 2015. – T. 12. – №. 3. – C. 18-24.

143. Rydén L. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). – 2015. – №. 3. – C. 7-61.
144. Salov I.A., Tolstov S.N., Mychka V.B., Kirillova M. YU., Voichenko N.A., Zhernakova YU.V., Kuznetsova I.V. Menopausal metabolic syndrome and hormone replacement therapy //Obstetrics and Gynecology, 2011; 2: 24-101
145. Sánchez-Barajas M. et al. Influence of heart rate variability and psychosocial factors on carotid stiffness, elasticity and impedance at menopause //Archives of medical research. – 2015. – T. 46. – №. 2. – C. 118-126.
146. Santoro N. et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study //Menopause. – 2017. – T. 24. – №. 3. – C. 238-246.
147. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? BMC Med. 2014;12:123
148. Simon J. A. What if the Women's Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead? //Menopause. – 2014. – T. 21. – №. 7. – C. 769-783.
149. Stefanska A., Bergmann K., Sypniewska G. Chapter One-Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance //Advances in clinical chemistry. – 2015. – T. 72. – C. 1-75

150. Stuenkel C. A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – T. 100. – №. 11. – C. 3975-4011
151. The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes& Epidemiological data from 20 European studies.Diabetologia 1999; 42: 647-54
152. The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ 1998;317:371–75
153. Toffol E. et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life //Menopause. – 2014. – T. 21. – №. 5. – C. 493-500.
154. Udell J.A., Lu H., Redelmeier D. A. Long-term cardiovascular risk in women prescribed fertility therapy //Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – T. 62. – №. 18. – C. 1704-1712.
155. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. DiabetesMed 2002; 19:1-17
156. Valensi P., de Pouvourville G., Benard N. et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: Th e ODYSSEE observational study // Diabetes Metab. 2015. Vol. 4. № 3. P. 231–238
157. Varlamov O., Bethea C. L., Roberts C. T. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism //Frontiers in endocrinology. – 2015. – T. 5. – C. 241.
158. Wang L. et al. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis //Atherosclerosis. – 2012. – T. 224. – №. 1. – C. 228-234

159. Warkentin L. M. et al. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials //Obesity Reviews. – 2014. – Т. 15. – №. 3. – С. 169-182
160. Wilkins J. T. et al. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol //Journal of the American Heart Association. – 2014. – Т. 3. – №. 2. – С. e000519.
161. Yang F. et al. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness. – 2014.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1а

Менопаузальный индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1983)

Симптомы, баллы	1	2	3
Нейровегетативные			
Повышенное АД, мм.рт.ст.	150/90	160/100	>160/100
Пониженное 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/онемени е	+	++	+++
Гусиная кожа	изредка	ночью	всегда
Дермографизм	белый	красный	красный
Сухость кожи	умеренная	кератоз	короста

Потливость	+	++	+++
Отечность	лица, слабая	век	постоянно
Аллергические реакции	ринит	крапивница	отёк Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	утром	вечером	постоянно
Нарушение сна	при засыпании	прерывисто	бессонница
Приливы жара в день	< 10	10-20	>20
Приступы удушья в нед.	1-2	1-2	1-2
Симптоадреналовые кризы	1-2	1-2	1-2
Метаболические/эндокринные			
Ожирение, степень	1	2	3
Тиреоидная дисфункция	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Гиперплазия молочной железы	диффузная	узловатая	фиброаденоматоз
Мышечно-суставные боли	редко	периодически	постоянно
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
Психоэмоциональные			
Утомляемость	+	++	+++
Снижение памяти	+	++	+++
Слезливость, возбудимость	+	++	+++
Изменение аппетита	повышение	снижение	потеря
Навязчивые идеи	подозрительность	страхи	суицид
Настроение	лабильное	депрессии	меланхолия
Либи́до	угнетение	отсутствие	повышение

Приложение 16

Шкала депрессии Бека (BDI)

Инструкция. Этот опросник состоит из 21 групп утверждений. Прочтите внимательно и обведите кружком номер (0, 1, 2 или 3) утверждения, наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, включая СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде, чем сделать выбор.

1.

0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.

1 Я расстроен.

2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.

3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.

2.

0 Я не тревожусь о своем будущем.

1 Я чувствую, что озадачен будущим.

2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.

3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.

3.

0 Я не чувствую себя неудачником.

1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.

2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.

3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.

4.

0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.

3 Я полностью не удовлетворен жизнью.и мне все надоело.

5.

0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.

1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.

2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.

3 Я постоянно испытываю чувство вины.

6.

0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.

1 Я чувствую, что могу быть наказан.

2 Я ожидаю, что могу быть наказан.

3 Я чувствую себя уже наказанным.

7.

0 Я не разочаровался в себе.

1 Я разочаровался в себе.

2 Я себе противен.

3 Я себя ненавижу.

8.

0 Я знаю, что я не хуже других.

1 Я критикую себя за ошибки и слабости.

2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.

3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.

9.

0 Я никогда не думал покончить с собой.

1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.

2 Я хотел бы покончить с собой.

3 Я бы убил себя, если бы представился случай.

10.

0 Я плачу не больше, чем обычно.

1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.

2 Теперь я все время плачу.

3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11.

0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.

1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.

2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.

3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12.

0 Я не утратил интереса к другим людям.

1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.

2 Я почти потерял интерес к другим людям.

3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13.

0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.

1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.

2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.

3 Я больше не могу принимать решения.

14.

0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.

1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.

2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.

3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

15.

0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.

1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.

2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.

3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16.

0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.

1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.

2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.

3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.

17.

0 Я устаю не больше, чем обычно.

1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.

2 Я устаю почти от всего, что я делаю.

3 Я не могу ничего делать из-за усталости.

18.

0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.

1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.

2 Мой аппетит теперь значительно хуже.

3 У меня вообще нет аппетита.

19.

0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.

1 За последнее время я потерял более 2 кг.

2 Я потерял более 5 кг.

3 Я потерял более 7 кг.

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком).

ДА _____ НЕТ _____

20.

0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.

1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.

2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.

3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.