



# Клинический подход к метаболическому синдрому в менопаузальном периоде

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; А.А. Тамамшева<sup>2</sup>, заведующая кардиологическим отделением; В.В. Радченко<sup>3</sup>; Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, к.мед.н., главный врач; Н.В. Воленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДООС

<sup>3</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины»

*В обзоре раскрыты современные представления о метаболическом синдроме в менопаузальном периоде. Проанализированы взаимосвязи эстрогенного дефицита у женщин в ранние сроки менопаузального периода с развитием метаболического синдрома, артериальной гипертензии и атеросклероза.*

*Проведена оценка различных методов лечения. Особое внимание уделено заместительной гормональной терапии, комплексному лечению фитогормонами, нетрадиционным методам лечения, в частности лазеро-магниторефлексотерапии, и их влиянию на сердечно-сосудистую систему.*

*Предложенный способ лечения приводит к нормализации артериального давления, улучшает реологические свойства крови, оказывает гепатопротективное и гиполипидемическое действие, способствует восстановлению гипоталамо-гипофизарных связей у пациенток со спонтанной менопаузой, улучшает функцию яичников и, следовательно, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при патологическом течении климактерического периода.*

*Ключевые слова: метаболический синдром, менопаузальный период, менопаузальная гормональная терапия, климакс, лазеромагниторефлексотерапия, биологически активные точки.*

**К**линический подход к ведению женщин в менопаузальном периоде определяется комплексом, включающим рациональный режим питания, регулярную физическую активность, а также заместительную гормональную терапию (ЗГТ) аналогами половых стероидных гормонов, являющуюся основным методом профилактики и лечения менопаузальных симптомов.

Согласно Всемирному консенсусу по ЗГТ (2013), таковая наиболее эффективна для лечения вазомоторных менопаузальных симптомов, которые связаны с климактерической дисфункцией у пациенток 45-60 лет.

Весьма распространенным является мнение о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) чаще являются уделом мужчин, однако это не совсем верно. По данным I. Stevenson et al., в структуре смертности в Европе удельный вес ССЗ составляет 55% у женщин и 43% у мужчин [1].

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. На долю других ССЗ приходится 15% случаев смерти женщин и 11% – мужчин [2].

Также доказано, что при инфаркте миокарда (ИМ) и остром коронарном синдроме у женщин наблюдается более высокая летальность [9]. Риск смерти пациенток после первого приступа стенокардии достигает 50%, в то время как у мужчин этот показатель составляет 25-30%.

В исследовании K. Pyorola et al. [3] отмечено, что из тех пациенток, которые выжили после первого приступа стенокардии, в течение первого года умирают 38%, тогда как среди мужчин – 25%. Госпитальная смертность при ИМ у женщин составляет 19% против 12% у мужчин. У женщин старше 45 лет сахарный диабет (СД) диагностируется в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Следует отметить, что результаты многих наблюдательных исследований [1, 10] свидетельствуют о том, что в отличие от регистрируемого в последние 15 лет снижения летальности от ИБС у мужчин, у женщин она сохраняется на прежнем уровне или устойчиво повышается. K. MacIntyre,

J. Murabito et al. [4, 11] 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. Поэтому действующие практические рекомендации по диагностике и лечению ССЗ базируются в основном «на модели болезни» у мужчин.

C. Walton et al. [5] в рамках конгресса Европейского общества кардиологов акцентировали внимание на наличии значительных пробелов в научном понимании различных аспектов ССЗ у женщин, в связи с чем его эксперты способствовали созданию программы «Женское сердце».

В настоящее время исследователи все чаще обращают внимание на изучение метаболического синдрома (МС) у женщин, который расценивается как менопаузальный МС и является важной медико-социальной проблемой.

Это обусловлено тем, что МС часто выступает причиной развития таких грозных осложнений, как ИБС, ИМ, острый коронарный синдром и др. Одним из составляющих МС является ожирение, которое разделяют на абдоминальное (основная часть жира расположена в брюшной полости, в области передней брюшной стенки, туловища, шеи и лица) и глутеофemorальное (преимущественное отложение жира на ягодицах и бедрах). Целесообразность данного разделения заключается в том, что при абдоминальном ожирении различные осложнения наблюдаются значительно чаще, чем при глутеофemorальном, даже при сравнительно меньшем избытке массы тела. Это объясняется главным образом более выраженными гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, которые обуславливают развитие СД 2-го типа и метаболические нарушения. Вследствие этого у женщин развиваются нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальная гипертензия (АГ). Генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности, как правило, проявляется под воздействием соответствующих факторов, таких как высококалорийное питание с избыточным содержанием жиров в сочетании с недостаточной физической активностью.

В 2005 г. A. Atsma et al. [12] были предложены новые критерии диагностики МС, включающие центральное ожирение (величина окружности талии для европейцев:  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин) в сочетании с любыми двумя из следующих признаков:

- повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови ( $> 1,7$  ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,3$  ммоль/л у женщин);
- повышенное артериальное давление (АД) ( $> 130/85$  мм рт. ст);

- повышенная концентрация глюкозы в сыворотке крови ( $> 5,6$  ммоль/л) или ранее диагностированный СД 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе.

Во многих литературных источниках отмечено, что старение женщин является физиологическим инсулинорезистентным состоянием. Это связано с тем, что с возрастом развиваются изменения углеводного обмена, такие как нарушение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и снижение чувствительности периферических тканей к нему. С наступлением менопаузы риск ССЗ повышается независимо от возраста пациентки.

В своей работе G. Biondi-Zoccai et al. [6] указывают, что в отличие от мужчин у женщин выявляются множественные факторы риска ССЗ, такие как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, атерогенная дислипидемия, АГ. Авторы отмечают, что все перечисленные симптомы являются составляющими МС, а пусковым механизмом в развитии данного комплекса взаимосвязанных нарушений выступает непосредственный дефицит эстрогенов.

Наиболее ранним и частым признаком дефицита эстрогенов являются вазомоторные симптомы в виде приливов, на которые жалуются 70% женщин в менопаузальном периоде [13, 35].

T. Rosental, S. Oparil [8] сообщают, что клиническая значимость выявляемых метаболических нарушений, объединенных рамками синдрома, определяется высоким риском развития ССЗ и СД 2-го типа. При этом у женщин МС является более значимым фактором риска ССЗ, чем у мужчин.

У женщин репродуктивного возраста ССЗ, вызванные атеросклерозом, отмечаются крайне редко. Это обусловлено защитным действием половых стероидов на сердечно-сосудистую систему [14]. Протективное действие эстрогенов во многом обусловлено их положительным влиянием на липидный профиль. Оно проявляется снижением уровня общего холестерина, липопротеина (а) и аполипопротеина В, ускорением метаболизма холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), увеличением продукции жирных кислот и замедлением распада ХС ЛПВП [15]. При этом кардиопротективное действие эстрогенов лишь частично обусловлено их влиянием на содержание липидов в плазме крови [9]. Известны и другие механизмы их воздействия.

Так, в исследованиях S. Peterson et al. показано, что эстрогены вызывают подавление процессов апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосудов в ответ на повреждение, оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, увеличивают продукцию простациклина и оксида азота, блокируют кальциевые каналы. В исследованиях выявлено увеличение секреции



инсулина и повышение чувствительности к нему тканей под действием эстрогенов [16]. Также эстрогены снижают содержание ангиотензинпревращающего фермента в плазме крови и принимают непосредственное участие в регуляции активности симпатической нервной системы [17].

Согласно данным научной литературы, гормон желтого тела прогестерон снижает тонус артериол, пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, блокирует медленные кальциевые каналы. В почках прогестерон уменьшает реабсорбцию ионов натрия. Этот гормон оказывает положительное влияние на липидный обмен, снижает уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [14,18]. В исследованиях С. Spencer et al. [19] отмечено, что прогестерон, участвуя в регуляции свертывающей системы крови, снижает уровень антитромбина III и концентрацию фактора VIII. Прогестерон взаимодействует с PPAR $\gamma$ -рецепторами адипоцитов висцерального жира, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, задействован в дифференцировке адипоцитов, препятствуя развитию висцерального ожирения.

По мнению ряда исследователей, в менопаузальном периоде изменяется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и женских половых гормонов [14, 16, 18]. На этом фоне повышается активность ренина и связанная с ним продукция ангиотензина II, снижается ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа, развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является важным механизмом формирования АГ у пациенток в менопаузальном периоде.

Наряду с этим в генезе АГ у женщин важная роль принадлежит повышению активности симпатической нервной системы и дисфункции эндотелия сосудов вследствие эстрогенного дефицита [18]. Так, повышение активности симпатической нервной системы вызывает увеличение секреции норадреналина и спазм сосудов, вследствие чего повышается общее периферическое сосудистое сопротивление [9]. На фоне дисфункции эндотелия нарушается баланс вазоактивных медиаторов, что способствует повышению выработки вазоконстрикторов и снижению секреции вазодилаторов, особенно оксида азота. Это в свою очередь приводит к еще большему повышению периферического сосудистого сопротивления и АД.

Повышенная активность симпатической нервной системы определяет особенности течения АГ у пациенток в климактерическом периоде. Так, при этом характерным является преимущественное повышение систолического АД, более высокие уровни пульсового АД, повышение частоты сердечных сокращений, сердечного индекса

и вариабельности АД [9]. Такая повышенная реактивность сосудов вызывает чрезмерное повышение АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность АД в течение суток [18].

Практическому врачу необходимо помнить, что с наступлением климакса отмечается резкое снижение уровня эстрогенов, в то же время секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Таким образом, развивается относительная гиперандрогения.

На этом фоне происходит развитие андроидного ожирения и перераспределение жировой ткани с глутеофemorального на абдоминальный (висцеральный) тип.

Прогрессированию висцерального ожирения способствует снижение уровня соматотропного гормона вследствие дефицита эстрогенов, что в дальнейшем приводит к формированию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Снижение уровня прогестерона обуславливает снижение активности PPAR $\gamma$ - и PPAR $\alpha$ -рецепторов, инсулинорезистентность а также увеличение объема абдоминального жира.

В менопаузальном периоде с возрастом происходит изменение соотношения минерало- и глюкокортикоидов в гиппокампе и гипоталамусе в пользу повышения уровня глюкокортикоидов. Усиление глюкокортикоидной стимуляции ведет к увеличению размеров абдоминальных адипоцитов и абдоминальному перераспределению жировой ткани. Нарушается механизм обратной связи и в ответ на любую, даже незначительную стрессовую ситуацию. Замедляется восстановление исходного уровня стрессовых гормонов, в частности глюкокортикоидов, концентрация которых длительное время держится на высоком уровне.

Целесообразно акцентировать внимание практического врача на регуляции аппетита у пациенток в менопаузе.

Согласно результатам исследований, женщины репродуктивного возраста в овуляторный период (максимальный выброс эстрогенов) принимают менее калорийную пищу и в меньшем объеме, чем в лютеиновой фазе, когда секреция половых стероидов снижается. В менопаузальном периоде наблюдается изменение пищевого поведения в сторону повышения аппетита, что способствует увеличению массы тела и прогрессированию МС.

В основе всех проявлений МС лежат инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия. По мнению J. Rossouw et al. [17], причиной развития инсулинорезистентности может быть висцеральное ожирение вследствие конкуренции свободных жирных кислот и глюкозы за входение в клетку. А с другой стороны, инсулинорезистентность с сопутствующей гиперинсулинемией обуславливает развитие и прогрессирование абдоминального ожирения. Наряду

с этим данные нарушения углеводного обмена способствуют развитию дисфункции эндотелия, повышению секреции вазоконстрикторных медиаторов и возникновению АГ. Наряду с этим возрастает активность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышается общее периферическое сосудистое сопротивление.

Вследствие длительной гиперинсулинемии истощается секреторный аппарат  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе, а впоследствии и к СД 2-го типа [9].

Проведенные рядом авторов исследования [14, 20] показывают, что при абдоминальном ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену, что в сочетании с повышенным уровнем глюкозы крови приводит к повышению синтеза в печени триглицеридов, аполипопротеина В, ЛПОНП, ЛПНП, снижению ЛПВП.

В абдоминальной жировой ткани при ожирении адипоциты в избытке синтезируют ряд гормонально-активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены.

Лептин – гормон, продуцируемый адипоцитами висцеральной жировой ткани, в норме регулирует чувство насыщения. Однако при МС, несмотря на повышенное его содержание в плазме крови, утрачивается чувствительность к нему гипоталамических центров. На этом фоне развивается относительная лептинорезистентность. Как отмечают И.Е. Чазова и В.Б. Мычка, лептин оказывает сходное с инсулином действие на гипоталамус и почки, что приводит к повышению активности симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [20].

На фоне МС в менопаузальном периоде вследствие дефицита эстрогенов активируются процессы гиперкоагуляции и снижается фибринолитическая активность крови, что в значительной степени повышает риск тромбообразования [14]. Следовательно, практически все метаболические нарушения, возникающие в менопаузальном периоде, взаимосвязаны между собой и еще более усиливают неблагоприятное влияние дефицита половых гормонов на сердечно-сосудистую систему.

На сегодняшний день ЗГТ является патогенетически обоснованной терапией первой линии и самым эффективным методом лечения симптомов менопаузального периода. Так, в исследованиях с хорошим дизайном получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности ЗГТ, если она начата в ранней постменопаузе [9].

Однако до настоящего времени вопрос назначения ЗГТ остается дискуссионным вследствие возможного повышения сердечно-сосудистых рисков. Ключевым моментом стала публикация основных результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщины» (WHI), которые свидетельствовали о повышении риска ИБС и рака молочной железы среди женщин, получавших в составе ЗГТ эстрогены и синтетический прогестин [21]. Однако проведенный С. Spencer et al. более детальный анализ результатов данного исследования показал, что повышение риска ИБС не было статистически значимым [19].

Более того, следует отметить, что на старте ЗГТ в сроки, близкие ко времени наступления менопаузы, не было выявлено никакого существенного риска и даже, наоборот, отмечался кардиопротективный эффект. Повторные результаты исследований, полученные у более молодых женщин авторами WHI, не были достаточно освещены в литературе. Эксперты – критики ЗГТ – выражают сомнение относительно возможности делать заключения, основанные на столь небольшом количестве событий. Эти сомнения представляются неоправданными, поскольку в большинстве случаев ЗГТ назначается именно женщинам репродуктивного возраста для лечения наступивших ранних менопаузальных симптомов, в то время как таковая лицам старшего возраста не показана.

В Италии, в г. Пиза в феврале 2009 г. проходил 8-й Международный семинар общества по менопаузе с участием целевой группы по изучению половых различий Европейского общества кардиологов. Цель этого семинара заключалась в том, чтобы представить современный взгляд касательно сердечно-сосудистых аспектов менопаузы и существующих методов ЗГТ, основанный на последних достижениях науки. В резолюции, принятой по завершении семинара, сказано, что каждой женщине, страдающей менопаузальной дисфункцией, должна быть предоставлена возможность самостоятельного принятия решения о применении или неприменении ЗГТ, основанного на особенностях ее клинической ситуации. При этом необходимо учитывать наличие коморбидных состояний, перенесенные заболевания, отягощенный наследственный анамнез, возраст и многое другое.

При этом лечащему врачу необходимо предвидеть эффективность и безопасность назначаемой пациенткам в постменопаузе ЗГТ по следующим параметрам:

- определение степени влияния на выраженность и купирование различных симптомов менопаузы;
- наличие МС, который наряду с эндотелиальной дисфункцией играет существенную роль в повышении сердечно-сосудистого риска в постменопаузе;



- отсутствие кровянистых выделений и наличие аменореи на фоне ЗГТ;
- отсутствие признаков гиперпластических процессов эндометрия (на основании УЗИ органов малого таза через 1 и 6 мес от начала применения заместительной терапии);
- влияние различных схем ЗГТ на индекс массы тела, уровень АД, биохимические и гемостазиологические показатели через 3 и 6 мес терапии;
- переносимость различных схем гормональной терапии.

АГ, дислипидемия, СД, высокий индекс массы тела, курение и МС являются мощными предикторами сердечно-сосудистых событий. Поэтому при ведении пациентки в менопаузальном периоде должна быть использована любая возможность для снижения степени кардиоваскулярного риска [21]. Учитывая тот факт, что у женщин в менопаузальном периоде с большой долей вероятности развивается АГ [9], даже незначительное повышение уровня АД и высокое нормальное АД представляет потенциальную угрозу и должно быть взято во внимание. Лица, у которых выявлены факторы сердечно-сосудистого риска, подлежат активному ведению. В менопаузальном периоде им следует рекомендовать изменение образа жизни и назначить медикаментозную терапию с целью минимизации сердечно-сосудистого риска.

По мнению W. Elger et al. [7], у здоровых женщин в возрасте 50-59 лет ЗГТ не повышает риск ИБС (уровень доказательности [УД] А). В исследовании WHI назначение гормонотерапии в этой возрастной группе коррелировало со значительно менее выраженной кальцификацией коронарных артерий (эквивалентно меньшему количеству атеросклеротических бляшек) (УД А). Согласно выводам M. Mendelsohn, R. Karas [22], ранний вред (больше число коронарных событий в течение первых 2 лет ЗГТ) не наблюдался в период ранней постменопаузы. Частота событий, связанных с ИБС, снижалась с увеличением продолжительности приема ЗГТ в обоих клинических исследованиях WHI [31]. Результаты рандомизированных контролируемых испытаний [23] у женщин в возрастной группе 50-59 лет свидетельствуют о защитном эффекте ЗГТ в отношении заболеваний коронарных сосудов (УД А, В).

В настоящее время остается неясным, наблюдается ли повышение риска ишемического инсульта при использовании стандартных доз препаратов ЗГТ у здоровых женщин в возрасте 50-59 лет. Как полагают R. Lobo, S. Hendrix et al. [24, 25], результаты WHI не показали статистически достоверного повышения такого риска. Тем не менее даже если статистически значимый риск существует, как было обнаружено в «Исследовании здоровья медсестер», низкая распространенность такой патологии в этой возрастной группе делает дополнительный риск чрезвычайно низким.

K. Fox et al. [26] считают, что при назначении стандартных доз пероральных форм ЗГТ риск венозного тромбоза повышается приблизительно в 2 раза, но является крайне редким осложнением. В популяции здоровых женщин моложе 60 лет, не принимающих ЗГТ, распространенность этой патологии крайне низкая. Согласно выводам P. Collins et al. [27], риск венозного тромбоза, возможно, ниже при назначении трансдермальных форм по сравнению с пероральной эстрогенной терапией (УД В).

Выбор конкретного препарата для ЗГТ определяется характером менопаузы (хирургическая или естественная), длительностью периода постменопаузы, а также степенью выраженности метаболических нарушений и наличием различной сопутствующей патологии. Если у женщин имеются дополнительные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (отягощенный семейный анамнез, курение), повышение коагуляционного потенциала крови, заболевания печени, выраженная гипертриглицеридемия, показано назначение парентеральных эстрогенов в виде пластыря (климара) и геля (дивигель, эстрожел). При необходимости их дополняют назначением гестагенного компонента (дидрогестерон). Применение ЗГТ независимо от способа введения препарата ассоциируется с уменьшением массы тела и объема абдоминального висцерального жира, что особенно важно для пациенток с менопаузальным МС [9, 14].

Современный фармацевтический рынок предоставляет широкий выбор эффективных гормональных препаратов. Среди них есть монофазные, такие как анжелик, который обеспечивает комплексный подход к ведению женщин в постменопаузе и благодаря дополнительным терапевтическим свойствам имеет преимущества по сравнению с другими препаратами этой группы. В клинической практике также используется множество двухфазных эстроген-гестагенных лекарственных средств, таких как климонорм, климен, фемостон, дивина и др.

В 2013 г. на Всемирном консенсусе по менопаузе был принят термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ). Согласно заключению экспертов, доза и длительность МГТ должны быть согласованы с целями лечения и вопросами безопасности, а также индивидуализированы [28, 29]. Кроме того, важным является вопрос о выборе эстрогенного и прогестагенного компонентов в составе МГТ и способе их введения.

В исследовании M. Yarmolinskaya (2014) [30] проводила МГТ в двух группах женщин в менопаузальном периоде. Пациенткам в перименопаузе в возрасте 45-53 лет назначали эстрадиола гемигидрат в виде геля для наружного применения в дозе 1,0 или 0,5 мг трансдермально ежедневно непрерывно. Его сочетали с назначением микроинъекционного прогестерона в дозе 200 мг интравагинально с 14-го по 28-й день ежемесячно.

У женщин в постменопаузе в возрасте 52–58 лет использовали постоянный монофазный режим применения МГТ – эстрадиола гемигидрат (в дозе 1,0 или 0,5 мг) трансдермально ежедневно на фоне непрерывного ежедневного применения микронизированного прогестерона в дозе 200 мг. Продолжительность наблюдения в обеих группах составила 6 мес. Согласно выводам автора, такая схема лечения менопаузальных симптомов является эффективной и сопровождается низкой частотой побочных эффектов.

Следует иметь в виду, что на фоне приема гормональных эстрогенных препаратов снижается уровень магния. При этом, как указывают А. Nameed et al. [34], при магнидефицитном состоянии усугубляется нежелательное воздействие эстрогенов. Это приводит к изменениям метаболизма печени, нарушению абсорбции магния в кишечнике, повышению активности парашитовидной железы и развитию дефицита важного синергиста магния витамина В<sub>6</sub>, а также напряжению систем адаптации. Как известно, дефицит магния вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, создавая провоспалительные, протромботические и проатерогенные условия. Концентрация внеклеточного магния играет важную роль в регуляции активности эндотелиальных клеток. Как отмечают В. Dickens et al. [31], недостаток магния усиливает цитотоксическое действие свободных радикалов в эндотелиальных клетках. В этих условиях индуцируется ингибитор активатора плазминогена 1, повышается уровень провоспалительных цитокинов. В рандомизированном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на примере пациенток с ИБС показано, что применение пероральных препаратов магния ингибирует тромбоцитозависимый тромбоз [32]. Это происходит вследствие ингибирования магнием как ряда агонистов агрегации тромбоцитов (тромбоксана А<sub>2</sub>), так и фибриногенопосредованной агрегации тромбоцитов, играющей ключевую роль в развитии острых тромботических состояний.

Следовательно, восполнение дефицита магния, развивающегося в климактерическом периоде и усугубляющегося приемом МГТ, необходимо

не только для нормализации его уровня в организме, но и с целью предотвращения возможных осложнений этой терапии у здоровых женщин [32].

Разработка альтернативных методов негормональной терапии представляет большой практический интерес. Ряд исследователей [32, 33] указывает, что широкий спектр негормональных средств лечения климактерических расстройств, включающий фитоэстрогены, нейротропные препараты, адаптогены, витаминно-минеральные комплексы, гомеопатию, физиотерапию, нетрадиционные методы лечения, при правильном подборе может сопровождаться выраженными положительными результатами.

Физиотерапевтические методы лечения привлекают все большее внимание врачей различных специальностей, поскольку такая терапия практически не вызывает осложнений, выраженных побочных действий и весьма эффективна. При анализе нетрадиционных методов лечения мы обратили внимание на иглорефлексотерапию, суть которой заключается в воздействии на биологически активные точки (БАТ) кожи и подкожной структуры в нервно-рецепторных зонах. При указанном способе воздействия возникает поток импульсов в соответствующие отделы ЦНС (ствол мозга, ретикулярную формацию, подкорковые центры, кору) и развивается общая реакция. В то же время следует отметить, что при введении иглы не исключены кровоизлияния и болезненность, попадание ее в кровеносный сосуд или нерв. Возможность такого рода осложнений в значительной мере ограничивает применение акупунктуры у пациенток с климактерическим синдромом, так как у них отмечается повышенная нервно-психическая лабильность, и зачастую такие пациентки отказываются от нее. Кроме того, сеанс акупунктуры длится достаточно долго – от 1 до 2 ч.

Указанные недостатки можно исключить, воздействуя на БАТ методом лазеромагниторефлексотерапии (ЛМРТ), проводимым с применением фотонно-вакуумно-магнитно-лазерного массажера, разработанного в НИИ лазерной биологии и лазерной медицины Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина (рис. 1).

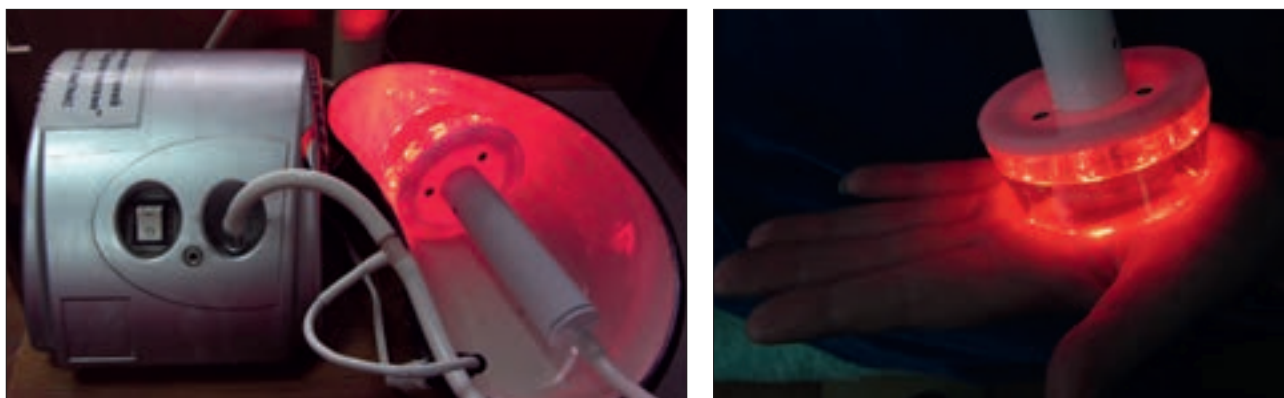


Рис. 1. Аппарат «Барва-Пневмо»



Согласно исследованиям Д. Максвелла, при перемещении магнитных полей в пространстве возникает электрическое поле с замкнутыми линиями напряженности. Воздействие постоянным магнитным полем на биологическую ткань изменяет электронный потенциал молекул. Магнитотерапия относится к числу наиболее щадящих и легко переносимых методов физического лечения и не связана с какими-либо сложными процедурами.

Воздействие электромагнитного поля на систему крови сопровождается уменьшением адгезии и агрегации тромбоцитов, реакцией освобождения тромбоцитарных факторов, повышением содержания гепарина, базофильных гранулоцитов и ее фибринолитической активности.

Цель данного исследования состояла в оценке эффективности патогенетически обоснованного лечения методом ЛМРТ в комплексе с фитогормоном климадином у пациенток с патологическим климаксом.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 77 пациенток с патологическим течением климактерического периода. Возраст обследуемых колебался от 45 до 65 лет. Все они были разделены на две группы. Первая группа (n=38) принимала фитостероид климадин по 30 капель 2 раза в сутки. Второй группе (n=39) назначали нетрадиционное лечение – ЛМРТ в комплексе с климадином (по 30 капель 2 раза в день). Общий курс лечения в обеих группах составил 45 дней.

У пациенток наблюдались клинические проявления расстройств гипоталамической системы: приливы и повышенная потливость, нейроциркуляторная дистония по смешанному типу, у некоторых обнаружилось ожирение. У ряда лиц отмечались перемены настроения, беспокойство, депрессия, головная боль, изменение познавательных функций, отражающие нарушение в функционировании лимбической системы.

Всем участницам проведено полное клиническое обследование, включающее клинико-генеалогическое исследование, общий и биохимический анализы крови, мочи, ЭКГ, эхокардиографию, электроэнцефалографию с расчетом индекса Купермана.

Изучение вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения физической деятельности проводили в состоянии покоя, при выполнении функциональных проб, а также на основании спектрального и временного анализа вариабельности сердечного ритма в условиях свободной активности обследуемого – суточное мониторирование по Холтеру. Это позволяет анализировать вариабельность ритма сердца. Исследование вариабельности ритма сердца является одним из наиболее распространенных методов неинвазивного контроля за гуморальной и автономной нервной регуляцией в самых разных клинических ситуациях.

Процедуры ЛМРТ пациенткам второй группы проводили по следующей методике: в течение первого сеанса продолжительностью 20-25 мин воздействовали не больше чем на 6-8 БАТ, включая и так называемые точки общего действия. Процедуры проводили 4 раза в неделю (понедельник, вторник, четверг, пятница). Общий курс лечения составлял 18-22 процедуры. Воздействие начинали с симметричных точек общего действия – цзу-сань-ли (E36), хе-гу (GI4), цюй-чи (GI11). Затем сеанс продолжали путем влияния на БАТ сердечно-сосудистой системы.

На меридиане сердца находятся 9 БАТ (рис. 2):

- точка цзи-цюань (C1) определяется в подмышечной ямке, где пальпируется пульсация артерии;
- цин-лин (C2) – на передне-внутренней поверхности плеча, на одной горизонтали с точкой C1, выше локтевого сгиба на 3 цуня\*;
- шао-хай (C3) – в области локтевого сгиба, у внутреннего края двуглавой мышцы;
- лин-дао (C4) – на 1,5 цуня выше запястья;
- тун-ли (C5) – выше лучезапястной складки на 1 цунь, в углублении между сухожилиями;
- инь-си (C6) – выше лучезапястной складки на 0,5 цуня, в углублении между сухожилиями;
- шэнь-мэнь (C7) – у края головки локтевой кости, на уровне сгиба лучезапястного сустава;
- шао-фу (C8) – на ладони в углублении между IV и V пястными костями, немного кзади от пястно-фаланговых суставов;
- шао-чун (C9) – у лучевого края ногтевого ложа V пальца, выше от угла ногтя на 0,3 см.

Наружный ход меридиана перикарда начинается в четвертом межреберье, поднимается к третьему межреберью, переходит на переднюю сторону плечевого сустава, плеча, локтевого сустава (ладонно-срединная линия), лучезапястного сустава, проходит по ладони, заканчиваясь на конце 3-го пальца.

На меридиане перикарда находятся 9 стандартных БАТ:

- тянь-чи (MC1) – в четвертом межреберье, на 1 цунь кнаружи от соска;
- тянь-цюань (MC2) – на 2 цуня ниже подмышечной складки, на середине между головками двуглавой мышцы плеча;
- цюй-цзе (MC3) – в середине локтевого сгиба;
- си-мэнь (MC4) – выше проксимальной лучезапястной складки на 5 цуней;
- цзянь-ши (MC5) – выше проксимальной лучезапястной складки на 3 цуня;
- нэй-гуань (MC6) – выше проксимальной лучезапястной складки на 2 цуня, между сухожилиями;
- да-лин (MC7) – на середине лучезапястной складки, в углублении между сухожилиями;

\*1 цунь=3,73 см

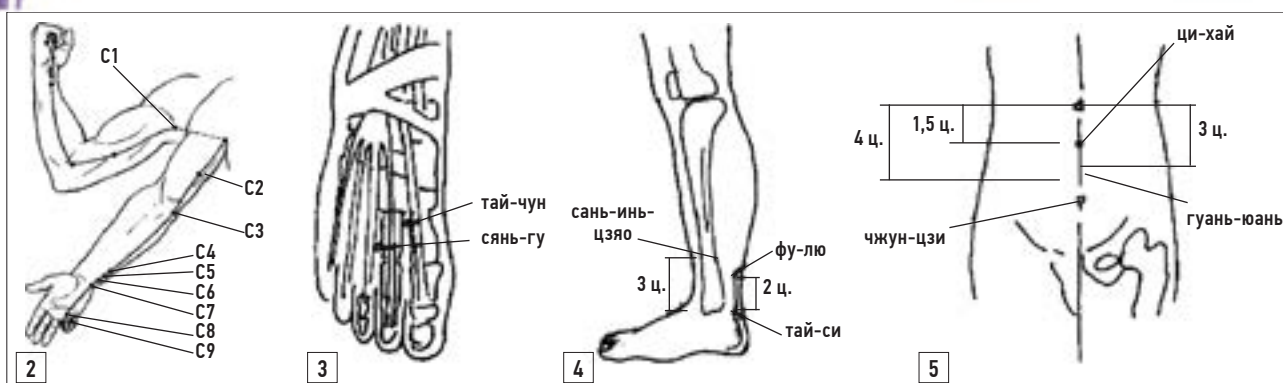


Рис. 2, 3, 4, 5. Расположение БАТ, на которые проводится воздействие при лечении климактерического синдрома

- лао-гун (МС8) – на середине ладони между III и IV пястными костями (при согнутых пальцах – между кончиками 3-го и 4-го пальцев);
- чжун-чун (МС9) – на конце (в середине) ногтевой фаланги 3-го пальца, отступ от корня ногтя – 0,3 см.

Также при лечении климактерического синдрома проводят воздействие на БАТ:

- тай-чун («великий перекресток»), расположенную на верхней плоскости стопы, в переднем углублении между I и II плюсневыми костями (рис. 3);
- фу-лю («возвратное стремительное течение»), расположенную у переднего края пяточного сухожилия (рис. 4);
- гуань-юань («ключ к первичной ци»), расположенную на срединной линии живота, на 3 цуня ниже пупка;
- ци-хай («море ци») расположенную на срединной линии живота, на 1,5 цуня ниже пупка (рис. 5).

### Результаты исследования и их обсуждение

У одной пациентки первой и у двух – второй группы клиническая картина нейроциркуляторной дистонии характеризовалась наличием кардиалгий. Боль, как правило, была эмоционально окрашена. После первого, максимум второго сеанса ЛМРТ болевые приступы прекратились.

При определении гормонального статуса обращает на себя внимание повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (более чем на 25 мМЕ/мл). У 11 пациенток со спонтанной менопаузой в первой и у 13 во второй группе средний уровень ФСГ равнялся 15,7 мМЕ/мл; у 9 женщин с хирургической менопаузой первой и у 14 второй группы – 17,7 мМЕ/мл.

Дефицит половых гормонов в климактерическом периоде оказывает прямое и опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему. Терапию эстрогенами не назначали по причине наличия противопоказаний к ЗГТ, а также из-за негативного отношения женщин к гормональной терапии.

Пациентки первой группы получали только фитогормон климадинон. Всем женщинам второй

группы назначали климадинон и нетрадиционный метод лечения – ЛМРТ. Пациенткам обеих групп рекомендовали придерживаться диеты с преобладанием овощей, фруктов, нежирных сортов мяса и рыбы, морепродуктов, бобовых; ограничивать потребление соли, сахара, специй и исключить из рациона наваристые бульоны, копчености, сдобу. Участницам исследования также было предложено отказаться от курения и употребления алкоголя.

Сравнительные результаты исследования свидетельствуют об успешности комплексного лечения ЛМРТ и фитогормонами. Эффективность комплексной терапии доказана изменением концентрации липидов и холестерина, снижением уровня ЛПНП (на  $31,7 \pm 4,2\%$  во второй группе по сравнению с  $17,7 \pm 4,2\%$  в первой). Наиболее значимое снижение уровня общего холестерина на  $67,7\%$  отмечено у пациенток с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому и на  $59,7\%$  – по кардиальному типу. Нормализация уровня ЛПВП также была более выраженной у пациенток второй группы по сравнению с первой.

Влияние предложенной комплексной терапии на активность процесса перекисного окисления липидов в ЛПНП у пациенток климактерического периода оценивали по уровню окисленных липопротеинов. При этом было установлено, что исследуемый показатель у пациенток второй группы снизился по сравнению с первой на  $47,7\%$  одновременно с улучшением показателей гемореологии. Так, к 2-3-й неделе проводимой ЛМРТ с климадиноном происходило снижение кажущейся вязкости крови, а также коэффициента агрегации эритроцитов, предела текучести. Оказалось, что при приеме предложенной комплексной терапии наблюдалось снижение уровня висцерального жира на  $6,7\%$ , индекса инсулинорезистентности – на  $14,7\%$ .

Кроме того, следует отметить, что данная терапия сопровождалась анксиолитическим, стресс-протективным, мягким психостимулирующим и коронаролитическим эффектом. При изучении вегетативного тонуса и реактивности положительные эффекты были получены в обеих исследуемых





группах, однако намного более значимый достоверный результат отмечен во второй основной группе пациенток, получавших комплексное лечение (ЛМРТ, климадинон).

Максимально выраженные результаты лечения были достигнуты в отношении снижения частоты приливов и уменьшения психоэмоциональных нарушений у 32 (82%) пациенток второй группы по сравнению с 14 (36,8%) в первой. У большинства (57,7%) женщин обеих групп после наступления менопаузы отмечались эпизоды повышения АД, которые сопровождались головной болью, особенно в области затылка, иногда тошнотой и даже носовыми кровотечениями. К сожалению, сами пациентки не всегда знали о повышении АД, объясняя появление головной боли другими причинами. Поэтому при проведении своевременной комплексной терапии, способствующей нормализации уровня АД (более выражено во второй группе), снижается риск возникновения ИБС, ИМ и мозгового инсульта.

Улучшение объективных показателей состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса на фоне проведенного лечения способствует нормализации психовегетативного профиля пациенток. Его характеристики соответствуют таковому у женщин с физиологическим течением климактерия.

### Выводы

Приведенный обзор литературы и результаты собственных исследований демонстрируют, что необходимым условием успешной терапии и профилактики МС, АГ и других ССЗ, обусловленных дефицитом эстрогенов у пациенток в менопаузальном периоде, является активное выявление факторов риска сердечно-сосудистой патологии и своевременная их коррекция.

На сегодняшний день доказано, что ЗГТ, являясь эффективным методом коррекции менопаузальных расстройств, имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний, осложняющих ее применение. Игнорирование факторов риска и бесконтрольное назначение гормональных препаратов приводит к возникновению осложнений, в т.ч. тромботических, и в конечном итоге к дискредитации метода и усугубления гормонофобии.

Учитывая анализ многочисленных публикаций и результаты собственных исследований, при необходимости мы рекомендуем проводить альтернативную комплексную негормональную терапию. Таким перспективным методом, с нашей точки зрения, является применение ЛМРТ в комплексе с назначением фитоэстрогенов.

Этот метод коррекции приводит к снижению уровня АД, способствует улучшению реологических свойств крови. Его гиполипидемическое действие оказывает анксиолитический, стресс-протективный, мягкий психостимулирующий и коронаролитический эффект, способствует

восстановлению гипоталамо-гипофизарных взаимосвязей у пациенток со спонтанной менопаузой, улучшает функцию яичников. Все это в комплексе обуславливает снижение риска ССЗ при патологическом течении климактерического периода.

Важнейшей задачей будущих клинических исследований является длительное изучение различных фитоэстрогенов и фитогормонов, оказывающих положительное влияние на все симптомы менопаузального периода на фоне МС.

Одной из главных и первостепенных задач, стоящих перед кардиологами и гинекологами, является решение вопроса о необходимости и возможности назначения ЛМРТ, нетрадиционных методов лечения и менопаузальной фитогормональной терапии как можно в более ранние сроки после наступления менопаузы, т.е. до развития необратимых атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе, обусловленных дефицитом эстрогенов.

### Список использованной литературы

1. Stevenson J.Q., Crook D., Godslan I.F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 98. – P. 83-90.
2. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer J., Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 861-866.
3. Pyorala K., Lehto S., De Bacquer D. et al. Euroaspire I Group; Euroaspire II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the Euroaspire I and II surveys // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – P. 1257-1265.
4. Murabito J.M. et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 2548-2555.
5. Walton C., Goldslan I., Proudler A. et al. The effects of menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women // *Eur. J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 23. P. 466-473.
6. Biondi-Zoccai G.G. L., Baldi A., Biasucci L.M., Abbate A. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: are women protected from increased myocardial cell apoptosis // *Ital. Heart J.* 2004. Vol. 5. P. 498-504.
7. Elger W.I. et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone // *Steroids*. 2003. -Vol. 68, № 10-13. – P. 891-905.
8. Rosental T., Oparil S. Hypertension in women // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – Vol. 14. – P. 691-704.
9. 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.
10. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. – Vol. 37. – P. 1595-1607.
11. MacIntyre K., Stewart S., Capewell S. et al. Gender and survival: a population-based study of 201 144 men and women following a first acute myocardial infarction // *J.A. M. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 729-735.
12. Atsma F., Bartelink M.L. E. L., Grobbee D.E. et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis // *Menopause*. – 2006. – Vol. 13. – P. 265-279.
13. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Синица А.Л., Ельчанинова Н.С., Костинцев И.В. Серцево-судинні захворювання у жінок при клімаксі та їх корекція за допомогою комплексної терапії // *ПАГ*. – 2008. – № 5. – С. 94-99.

14. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Тер. арх. – 1999. – Т. 71, № 10. – С. 61-65.

15. Vaccarino V., Parsons L., Every N.R. et al. For the national registry of myocardial infarction 2 parti pants. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 217-225.

16. Peterson S. et al. European cardiovascular disease statistics. – 2nd ed. – London: British Heart Foundation, 2005.

17. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women // J. A. M. A. – 2002. – Vol. 288. – P. 321-33.

18. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Лечение артериальной гипертензии при менопаузальном метаболическом синдроме: осталось ли место для β-адреноблокаторов? // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 11. – С. 5-11.

19. Spencer C., Goldsland I., Stevenson J. Is there a menopausal metabolic syndrome? // Gynecol. Endocrinol. – 1997. – Vol. 11. – P. 341-345.

20. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008.

21. Simon T., Jaillon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 22, № 2, suppl. G. – P. G2-G6.

22. Mendelsohn M., Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1801-1811.

23. Jessup M., Pina I. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2004. – Vol. 127, № 5. – P. 1247-1252.

24. Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 482-484.

25. Hendrix S.L., Wassertheil-Smoller S., Johnson K.C., et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2425-2434.

26. Fox K.F., Cowie M.R., Coats A.J. S. et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22, № 3. – P. 228-236.

27. Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2028-2040.

28. Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F., Baber R.J., Barlow D., Birkhauser M.H. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric. 2011; 14: 302-20.

29. De Villiers T.J., Gass M.L. S., Haines C.J., Lobo R.A., Piers D.D., Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2013; 16 (2): 203-204.

30. Yarmolinskaya M.I. Experience with micronized progesterone used in combined hormone therapy in peri- and postmenopausal women // Obstetrics and Gynecology, 2014; 9: 108-113.

31. Dickens B.F., Weglicki W.B., Li Y.S., Mak I.T. Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. FEBS Lett. 1992; 311 (3): 187-91.

32. Shechter M., Merz C.N., Paul-Labrador M., Meisel S.R., Rude R.K., Molloy M.D. et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1999; 84 (2): 152-6.

33. Van Laecke S., Nagler E.V., Vanholder R. Thrombotic microangiopathy: a role for magnesium? Thromb. Haemost. 2012; 107 (3): 399-408. doi: 10.1160/TH11-08-0593.

34. Hameed A., Majeed T., Rauf S., Ashraf M., Jalil M.A., Nasrullah M. et al. Effect of oral and injectable contraceptives on serum calcium, magnesium and phosphorus in women. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2001; 13 (3): 24-5.

35. П.Н. Веропотвелян, А.Л. Сеница, Н.П. Веропотвелян, В.Н. Костинев. Менопауза и сердечно-сосудистые заболевания // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 102-106.

## Клінічний підхід до метаболічного синдрому у менопаузальному періоді

**П.М. Веропотвелян, А.А. Тамамшева, В.В. Радченко, М.П. Веропотвелян, Н.В. Воленко**

В огляді представлено сучасний погляд на метаболічний синдром у менопаузальному періоді. Проаналізовано взаємозв'язок естрогенного дефіциту у жінок у ранні строки менопаузального періоду з розвитком метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії та атеросклерозу.

Проведено оцінку різних методів лікування. Особливу увагу приділено замісній гормональній терапії, комплексному лікуванню фітогормонами, нетрадиційними методами, зокрема лазеромагніторексотерапією, та їх впливу на серцево-судинну систему.

Запропонований спосіб лікування приводить до нормалізації артеріального тиску, покращує реологічні властивості крові, має гепатопротективну та гіполіпідемічну дію, сприяє відновленню гіпоталамо-гіпофізарних зв'язків у пацієнток зі спонтанною менопаузою, покращує функцію яєчників і отже, знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань при патологічному перебігу клімактеричного періоду.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, менопаузальний період, менопаузальна гормональна терапія, клімакс, лазеромагніторексотерапія, біологічно активні точки.

## Clinical approach to the metabolic syndrome in menopausal period

**P.N. Veropotvelyan, A.A. Tamamsheva, V.V. Radchenko, N.P. Veropotvelyan, N.V. Volenko**

The present article represents a modern view on metabolic syndromes in menopausal period. Interrelationship of estrogen insufficiency in women in early stages of menopausal period with the development of metabolic syndrome, arterial hypertension and atherosclerosis are analyzed.

The evaluation of different treatments. Particular attention is given hormone replacement therapy, comprehensive treatment phytohormones, non-traditional methods of treatment, in particular laseromagnitorefleotherapy, and their effect on the cardiovascular system.

The proposed method of treatment leads to normalization of blood pressure, improves blood rheology, has hepatoprotective and hypolipidemic action, the recovery of the hypothalamic-pituitary relationships in patients with spontaneous menopause, improves ovarian function and, therefore, reduces the risk of cardiovascular disease in the pathological course of menopause period.

**Keywords:** metabolic syndrome, menopausal period, menopausal hormone therapy, menopause, laseromagnitorefleotherapy, biologically active points.