



ГБОУ ВПО  
«Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова»  
Минздрав-  
соцразвития России,  
кафедра акушерства,  
гинекологии,  
перинатологии  
и репродуктологии

# Влияние комбинированного применения заместительной гормональной и гепатопротекторной терапии на показатели метаболизма в перименопаузе

Н.П. ГАВРИЛОВА, д.м.н., проф. Н.А. ТАТАРОВА

*Авторами было проведено исследование с целью разработки программы ведения пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и холестаазом, а также оценки эффективности комбинированной заместительной гормональной и гепатопротекторной терапии. На фоне лечения были получены позитивные изменения нейроциркуляторных симптомов, липидного спектра, статистически значимое снижение уровня трансаминаз и модифицированного менопаузального индекса. Показатели коагулограммы остались практически неизменными. Был сделан вывод о том, что подобная комбинированная терапия положительно воздействует на проявления климактерического синдрома, нормализует липидный профиль, оказывая позитивное влияние на гепатобилиарную систему.*

## Введение

В последние годы было проведено немало исследований, посвященных качеству жизни женщин в перименопаузальном периоде. Это связано и с увеличением продолжительности жизни, и с возрастающей ролью женщины в обществе, а также с увеличением числа климактерических расстройств, их разнообразными проявлениями. Одним из них является метаболический синдром [1], который

привлекает все большее внимание эндокринологов, гинекологов, кардиологов, врачей общей практики. Это обусловлено в первую очередь широким распространением метаболического синдрома в популяции – от 10,6% в Китае до 24% в США [2].

Следует отметить, что сопутствующая патология, возникающая в перименопаузальном периоде, не является противопоказанием к назначению заместительной гор-

мональной терапии (ЗГТ). Основным принципом назначения ЗГТ является индивидуальный подбор средств и дозировки [3]. Однако женщины с нарушением обмена жиров или углеводов, с развившимся менопаузальным метаболическим синдромом обычно исключаются из протоколов коррекции климактерических нарушений. Как правило, это связано с относительными или абсолютными противопоказаниями, а также с предубеждением, что препараты для ЗГТ провоцируют дальнейшее нарушение обмена веществ, в частности ожирение, между тем, наоборот, грамотно подобранная комплексная терапия способна оказать положительный эффект [4].

Лекарственные средства для ЗГТ, принимаемые перорально, оказывают протективное действие на липидный спектр крови: проходя первичный пассаж через печень, они влияют на синтез белкового компонента липопротеинов высокой плотности, что снижает коэффициент атерогенности [5, 6]. Однако они же увеличивают уровень триглицеридов [7, 8]. Для



нивелирования негативных эффектов, вызванных как дефицитом эстрогенов, так и применением ЗГТ, возможно использовать лекарственные средства на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [9]. В ходе нескольких исследований было доказано, что на фоне приема УДХК происходит снижение уровня как общего холестерина, так и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови [10]. В исследовании G. Gelabert (2004) была показана высокая эффективность комбинированного применения УДХК и статинов у пациентов с первичной гиперхолестеринемией [11].

Учитывая имеющиеся данные об эффективности применения УДХК в терапии нарушений липидного обмена, логично назначать препараты УДХК в комплексной терапии проявлений климактерического синдрома и менопаузального метаболического синдрома.

Поднимая вопрос об индивидуальном подходе к назначению ЗГТ, стоит вспомнить, что женщинам с заболеваниями желчевыводящих путей, как правило, не назначают эстрогенсодержащие препараты, в результате чего большая группа пациентов страдает от проявлений климактерического синдрома, не получая надлежащую коррекцию. Это убеждение основано на описанных в литературе данных о повышении концентрации холестерина в желчи и его преципитации, повышении литогенности желчи путем ингибирования синтеза желчных кислот [12]. Таким образом, терапией выбора у пациенток с климактерическим синдромом, страдающих холестазом, или сладж-синдромом, являются ЗГТ и УДХК.

### Цель исследования

Разработать комплексную программу поэтапной тактики ведения пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и холестазом, сладж-синдромом, выявить эффективность применения низкодозированной ЗГТ в сочетании с УДХК.

### Материалы и методы

Было проведено нерандомизированное плацебонеконтролируемое проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 71 женщины (в возрасте 43–56 лет) с симптомами климактерического синдрома, ожирением и холестазом. Обследование включало общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные, ультразвуковые методы исследования, определение уровня фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, глюкозы натощак, липидограммы после 14-часового ночного голодания, трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина общего, прямого и непрямого, коагулограммы. Антропометрические исследования включали данные о росте, весе, окружности талии и бедер, соотношении окружности талии / окружности бедер. Степень тяжести климактерического синдрома оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса. Критерии включения были следующими:

- перименопаузальный возраст (от 43 до 56 лет);
- климактерический синдром средней степени тяжести;
- наличие абдоминального ожирения, индекс массы тела  $\geq 26 \text{ кг/м}^2$ , окружность талии  $\geq 88 \text{ см}$ , коэффициент «окружность талии / окружность бедер»  $\geq 0,85$ ;
- холестаза и гиперхолестеринемия;
- отсутствие конкрементов в желчном пузыре, возможно сладж-синдром;
- отсутствие ЗГТ в течение 12 предшествующих исследованию месяцев;
- согласие пациенток на участие в исследовании;
- отсутствие противопоказаний для проведения терапии.

Критериями исключения из исследования были:

- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели;
- недавно перенесенные хирургические вмешательства;
- перенесенный инфаркт миокарда;

- онкологические заболевания;
- патология молочных желез;
- калькулезный холецистит;
- ЗГТ в течение 12 месяцев до начала исследования;
- прием каких-либо других гормональных препаратов;
- отказ женщины от участия в исследовании.

Всем пациенткам был назначен циклический комбинированный препарат Фемостон 2/10, в каждой упаковке которого 28 таблеток: из них первые 14 содержат 2 мг 17-бета-эстрадиола, а последние 14 – комбинацию 2 мг 17-бета-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Одновременно с началом приема ЗГТ они принимали препарат Урсофальк (8 мг/кг веса). Длительность курса лечения составила 6 месяцев.

### Результаты

На фоне проводимого лечения был отмечен положительный эффект, который выражался в значительном уменьшении количества и выраженности приливов жара, снижении выраженности других нейроциркуляторных симптомов, нормализации настроения и повышении жизненного тонуса.

Было получено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение модифицированного менопаузального индекса с  $45,52 \pm 1,27$  балла (до лечения) до  $36,13 \pm 1,24$  балла (после лечения) (табл.).

Значительного изменения массы тела на протяжении исследования выявить не удалось, хотя обнаружена тенденция к снижению веса: средняя масса тела  $79,24 \pm 0,92 \text{ кг}$  после терапии по сравнению с  $79,6 \pm 0,95 \text{ кг}$  до начала терапии ( $p > 0,05$ ).

К концу терапии были выявлены статистически значимые изменения в липидном спектре пациенток. Так, достоверно снизился уровень общего холестерина ( $p < 0,05$ ), который составлял  $6,02 \pm 0,08 \text{ ммоль/л}$  до лечения, а после прохождения курса терапии уменьшился до  $5,39 \pm 0,07 \text{ ммоль/л}$ . Уровень триглицеридов также снизился с  $1,96 \pm 0,12$  до  $1,46 \pm 0,08 \text{ ммоль/л}$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица. Данные обследования женщин с климактерическим синдромом, ожирением и холестазом до лечения и спустя 6 месяцев терапии

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	45,52 ± 1,27	36,13 ± 1,24*
Масса тела, кг	79,68 ± 0,95	79,24 ± 0,92
Общий холестерин, ммоль/л	6,02 ± 0,08	5,39 ± 0,07*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,37 ± 0,04	1,59 ± 0,03*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,38 ± 0,07	2,98 ± 0,06*
Коэффициент атерогенности	3,74 ± 0,18	2,48 ± 0,08*
Триглицериды, ммоль/л	1,96 ± 0,12	1,46 ± 0,08*
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,68 ± 0,11	4,34 ± 0,09*
АЛТ, ед/л	26,68 ± 1,02	18,58 ± 0,90*
АСТ, ед/л	20,49 ± 0,85	17,07 ± 0,67*
Щелочная фосфатаза, ед/л	150,32 ± 6,15	107,56 ± 5,62*
Билирубин общ., мкмоль/л	9,37 ± 0,52	7,04 ± 0,36*
Билирубин прям., мкмоль/л	1,76 ± 0,12	1,28 ± 0,09*
Билирубин непрямы., мкмоль/л	7,61 ± 0,43	5,76 ± 0,30*
Протромбиновый индекс, %	95,3 ± 1,72	94,28 ± 1,10
Фибриноген, г/л	2,82 ± 0,06	2,73 ± 0,06
Тромбиновое время, сек	16,59 ± 0,18	16,45 ± 0,13

ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза. \*  $p < 0,05$  – разница показателей статистически значима.

Произошло статистически значимое повышение концентрации липопротеинов высокой плотности с  $1,37 \pm 0,04$  до  $1,59 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), при этом уровень липопротеинов низкой плотности снизился с  $3,38 \pm 0,07$  до  $2,98 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Коэффициент атерогенности также достоверно снизился: с  $3,74 \pm 0,18$  до  $2,48 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ).

Проводимая терапия оказала положительное влияние на уровень трансаминаз: уровень аланинаминотрансферазы снизился с  $26,68 \pm 1,02$  до  $18,58 \pm 0,9$  ед/л, аспартатаминотрансферазы – с  $20,49 \pm 0,85$  до  $17,07 \pm 0,67$  ед/л ( $p < 0,05$ ). Концентрация щелочной фосфатазы в крови уменьшилась с  $150,32 \pm 6,15$  до  $107,56 \pm 5,62$  ед/л ( $p < 0,05$ ).

Исследование уровня билирубина и его фракций выявило статистически значимое снижение концентрации общего билирубина в крови с  $9,37 \pm 0,52$  до  $7,04 \pm$

$0,36$  мкмоль/л, прямого билирубина – с  $1,76 \pm 0,12$  до  $1,28 \pm 0,09$  мкмоль/л, непрямого – с  $7,61 \pm 0,43$  до  $5,76 \pm 0,3$  мкмоль/л.

Проводимая терапия не оказала достоверно значимого влияния на компоненты свертывающей системы крови. Так, протромбиновый индекс, фибриноген, тромбиновое время остались практически неизменными ( $p > 0,05$ ).

При ультразвуковом исследовании органов малого таза динамики пролиферативных процессов в эндометрии не выявлено. Толщина эндометрия статистически значимо не отличалась в начале исследования и через 6 месяцев терапии.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что комплексная терапия препаратами ЗГТ и лекарственными средствами на основе урсодезоксихолевой кислоты оказывает многогранное воздействие на проявления климактерического синдрома, при этом нормализует-

ся липидный профиль пациентов, оказывая положительное влияние на гепатобилиарную систему.

### Заключение

Выбор препарата для ЗГТ должен осуществляться строго индивидуально с учетом различных показателей организма (особое внимание следует уделять данным жирового и углеводного обмена). Экзогенные и эндогенные гормоны способны значительно изменять уровень метаболизма, причем это влияние может иметь двоякий характер. Изучив особенность взаимодействия Фемостона и Урсофалька, их синергическое действие на уровень липидов крови, а также положительное влияние на пациенток с некоторыми заболеваниями гепатобилиарной системы, можно рекомендовать комбинацию этих препаратов пациенткам с менопаузальным метаболическим синдромом и холестазом, а также сладж-синдромом. ♡