



¹ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский государственный социальный университет

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

⁴ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

⁵ ООО «Поликлиника .ru на Доружной»

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Оценка состояния здоровья женщин с сердечно-сосудистыми и гормонально-метаболическими рисками в постменопаузе и способы кардиопротективной коррекции

О.Ш. Ойноткинова^{1, 2, 3}, С.Т. Мацкеплишвили⁴, О.М. Масленникова³, В.И. Комедина⁵, А.А. Ершов³, С.И. Глазунова⁶

Адрес для переписки: Ольга Шонкоровна Ойноткинова, olga-oynotkinova@yandex.ru.

Для цитирования: Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Масленникова О.М. и др. Оценка состояния здоровья женщин с сердечно-сосудистыми и гормонально-метаболическими рисками в постменопаузе и способы кардиопротективной коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 24–33.

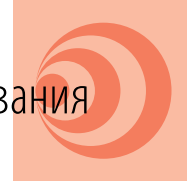
DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-24-33

Увеличение количества пациенток с тягостным климактерическим синдромом (КС) и сердечно-сосудистыми нарушениями в виде раннего развития ишемической болезни сердца, нарушений его ритма и проводимости, дисгормональной кардиомиопатии требует раннего выявления маркеров риска и проведения таргетной коррекции.

Цель – изучить особенности изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы в зависимости от тяжести гормональных и метаболических нарушений у женщин на этапах менопаузального периода (МП) и разработать протокол таргетной адъювантной терапии.

Материал и методы. В открытое одномоментное клиническое исследование по типу «серия случаев» включены 133 женщины в возрасте 45–55 лет (средний возраст – $49,0 \pm 3,2$ года) в перименопаузальном периоде, которые обращались к кардиологу с жалобами на боль в области сердца как типичного при стенокардии, так и атипичного характера, тахикардию, колебания артериального давления. Проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценка гормонального и метаболического статуса, гемореологического состояния крови, процессов перекисидации, антиоксидантной защиты, состояния сократительной способности миокарда методом ЭКГ-картирования, мониторингирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоЭКГ и для анализа перфузии миокарда – сцинтиграфия с нагрузочными пробами. Скрининг вероятного КС проводили с использованием опросника MENQOL (The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – качество жизни, ассоциированное с менопаузой).

Результаты. В зависимости от степени тяжести КС пациентки были разделены на три группы с помощью шкалы оценки нейровегетативного блока: со слабой степенью выраженности КС, средней степенью выраженности КС, тяжелой формой КС. У 30 (48,4%) женщин в ранней фазе МП чаще диагностирован КС легкой степени тяжести, с меньшей частотой КС средней степени – у 22 (35,5%) и тяжелой степени – у 10 (16,1%). В поздней фазе МП чаще диагностировали КС тяжелой степени – 29 (46%) случаев.



Проявления средней и легкой степени тяжести встречались с одинаковой частотой – 17 (27%) случаев ($p = 0,009$). Выделено шесть типов изменений перфузии миокарда, что расценивалось как проявления ранней ишемической болезни или дисгормональной кардиомиопатии, обусловленных гормональной и метаболической дисфункцией, гемореологическими и микроциркуляторными нарушениями. Проводимая комплексная симптоматическая терапия, включая таргетный адъювантный препарат фосфокреатин (Неотон), положительно влияет на митохондриальный аппарат через процессы пероксидации, антиоксидантную систему и микроциркуляцию, улучшает перфузию и сократительную способность миокарда.

Заключение. Пациентки в МП требуют раннего скрининга КС, дисгормональных, метаболических, сердечно-сосудистых факторов риска и их своевременной коррекции.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые риски, ишемическая болезнь сердца, дисгормональная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, метаболический синдром, менопаузальный период, климактерический синдром, дислипидемия, митохондриальная терапия, креатинфосфат, Неотон

Согласно данным Европейской программы сердца, на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре ранней заболеваемости и летальности приходится более 50%. При этом у 2/3 женщин в возрасте до 50 лет ССЗ возникают внезапно, без каких-либо предшествующих симптомов [1, 2], а смертность достигает 55% [3–5]. Сердечно-сосудистая система (ССС) женщин отличается от таковой у мужчин анатомо-физиологическими характеристиками: камеры сердца меньшего размера, на 10% меньше масса левого желудочка (ЛЖ), более мелкие коронарные артерии [6, 4], при нагрузке медленнее увеличивается фракция выброса (ФВ) и в ответ на нагрузку более выражен подъем систолического и диастолического давления крови [5], более высокий уровень фибриногена. В периоде физиологической менопаузы отмечается более позднее манифестирование ишемической болезни сердца (ИБС), чаще выявляется безболезненная ишемия, что приводит к несвоевременной ее диагностике [6–8], наблюдаются достоверный рост случаев ИБС и острого инфаркта миокарда с ранним наступлением менопаузы или после овариэктомии [9–12], более частое развитие синдрома Х [13].

В последние годы возрос интерес к проблемам постменопаузального периода в связи с тенденцией к увеличению сердечно-сосудистых рисков. Менопаузальный переход начинается в возрасте 40–45 лет и определяется с момента увеличения продолжительности последовательных менструальных циклов [14]. Одним из аспектов, осложняющих физиологическое течение перименопаузы, является климактерический синдром (КС).

По данным Всемирной организации здравоохранения, климактерический период состоит из нескольких фаз: пременопаузы, менопаузы, перименопаузы и постменопаузы [14]. Менопауза обусловлена гормональной функцией яичников и отмечается у женщин в среднем в 50 лет. Пременопауза – период от начала снижения функции яичников до менопаузы, средний возраст – 45,0–47,5 года, длится около четырех лет [15, 16]. Перименопауза – период от появления первых климактерических симптомов в виде изменения менструального цикла и симптомов эстроген-дефицитного состояния –

длится почти до полного прекращения функции яичников и переходит в КС.

Климактерический синдром представляет собой симптомокомплекс, развивающийся в период угасания функции репродуктивной системы на фоне возрастной инволюции организма, и характеризуется вазомоторными, гормональными, минерально-метаболическими, гемодинамическими, сердечно-сосудистыми и психоэмоциональными нарушениями. В периоде менопаузального перехода (МП) крайне динамична продукция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола.

В проспективном национальном исследовании состояния здоровья женщин (Study of Women's Health Across the Nation, SWAN) выявлено четыре паттерна изменения уровня эстрадиола и три паттерна изменения уровня ФСГ [17, 18]. Уровень эстрадиола увеличивался в течение 5,5 года с последующим резким падением за год до последней менструации у 31,5% женщин (преимущественно с нормальным индексом массы тела (ИМТ)) или медленным снижением в течение первых двух лет ранней постменопаузы у 13,1% женщин (преимущественно с избыточной массой тела). В 26,9% случаев наблюдалось медленное снижение, в 28,6% – ограниченное снижение (плоская траектория) уровня эстрадиола без предшествующего подъема, что было характерно для женщин с ожирением [17, 18]. Постепенный рост уровня ФСГ начинается за семь лет до наступления менопаузы. Увеличение темпов повышения данного показателя отмечается в течение двух лет до и после последней менструации, затем он стабилизируется. Низкий рост уровня ФСГ зафиксирован у 10,6% женщин (преимущественно с ожирением), средний – у 48,7% (как правило, с избыточной массой тела/ожирением), высокий – у 40,7% (в основном с нормальным ИМТ) [18]. По данным SWAN, более низкий уровень эстрадиола и высокий уровень ФСГ у женщин в поздней фазе МП связаны с ускоренным прогрессированием субклинического атеросклероза: утолщением комплекса «интима – медиа», диаметра адвентиции сонных артерий независимо от наличия факторов риска ССЗ [18, 19].

В условиях нарастающего дефицита эстрогенов у большинства женщин на этапе репродуктивного старения



возникают климактерические симптомы. До 80% женщин испытывают вазомоторные симптомы, нарушение сна, симптомы тревоги и депрессии [8, 13, 14]. Имеют место дислипидемии, инсулинорезистентность, нарушения минерального обмена, ускоренное накопление жировой и снижение мышечной массы, перераспределение жировой ткани с формированием висцерального ожирения и развитием эндотелиальной дисфункции как дополнительного женского сердечно-сосудистого риска независимо от возраста [20]. Пре- и постменопаузальный периоды характеризуются наличием определенного паттерна липидов, относящихся преимущественно к классам церамидов, фосфатидилхолинов и фосфатидилэтаноламинов [21–25], дигидроцерамидов Cer(d18:0) с длинноцепочечными жирными кислотами и церамидов Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/22:0), коррелирующих с показателями углеводного обмена и дислипидемией. Эстрогенный дефицит, развивающийся вследствие избытка андрогенов и абсолютного дефицита эстрогенов, повышения содержания ЭТ-1 и тромбоспандина-А2, снижения синтеза оксида азота (NO) и уровня простагландина, влияет на ССС, что делает возможным их использование в качестве ранних биомаркеров. Синтез липидов у женщин в период МП отражает, с одной стороны, возрастные, с другой – гормональные и метаболические перестройки. Вместе с тем после 48 лет скорость метаболизма замедляется на 4–5% каждые последующие десять лет, что объясняется не только фактором хронологического возраста, но и гормональными нарушениями на протяжении всего периода МП. Гормональный дисбаланс в периоде пери- и постменопаузы ассоциирован с влиянием эстрогенов на симпатическую нервную систему путем подавления фермента тирозин-гидроксилазы, участвующего в синтезе катехоламинов, увеличения плотности и функции альфа-2-адренорецепторов на развитие стресс-индуцированного повышения норадреналина, концентрации свободного тестостерона, гиперандрогении как независимых гормональных факторов сердечно-сосудистого риска. Учет этих факторов позволяет обосновать концепцию менопаузального (климактерического) сердечно-сосудистого синдрома [26].

Ключевую роль в модуляции сосудистого тонуса играет сосудистый эндотелий, продуцируя различные вазоактивные вещества в виде NO, высвобождаемого эндотелиальными клетками во время катаболизма L-аргинина. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, вероятно, является первым этапом в развитии атеросклероза на фоне дефицита эстрогенов. Эстрогены воздействуют на сосудистую стенку в основном за счет двух механизмов [27, 28]: геномного влияния посредством связывания со специфическими ядерными эстрогеновыми рецепторами, которые обнаружены в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, и быстрого негеномного чрезмембранного влияния, включающего активацию ферментов, связанных с мембраной, или изменение ее проницаемости для ионов. Эстрогены оказывают прямое неметаболическое воздействие на клетки эндотелия, стимулируя прикрепление эндотелиальных клеток

к компонентам внеклеточного матрикса и миграцию и пролиферацию, сохраняют эндотелий и защищают его от апоптоза в условиях дисгормонального и метаболического климактерия. Эстрогены воздействуют на структуру и функцию эндотелия, угнетение эндотелий-зависимой вазодилатации при гипоестрогении, ренин-ангиотензиновую систему. Подавляя превращение ангиотензина 1 в ангиотензин 2, эстрогены снижают чувствительность AT₂-рецепторов, что сопровождается повышением общего периферического сосудистого сопротивления и гемодинамическими колебаниями. Активность ренина в плазме у женщин ниже, чем у мужчин, однако она повышается после наступления менопаузы за счет усиления симпатического активности и проявляется в виде наблюдаемых приливов, обусловленных вазоконстрикцией и симпатической гиперактивностью [28]. До сих пор непонятно, что лежит в основе нарушения функции миокарда в процессе эндокринного старения женщины. Тонкие механизмы перехода эстроген-дефицита в поражение ССС отражают противовоспалительные эффекты эстрогенов. При этом активация протеинкиназы приводит к длительной NO-зависимой вазодилатации, микрососудистой поражению капиллярной сети и микроциркуляции в отсутствие значимого атеросклеротического процесса. Развивающаяся при абсолютном или относительном дефиците эстрогенов дисгормональная кардиомиопатия характеризуется глубинными молекулярными нарушениями в миокарде невоспалительного характера. Дисфункция клеточного метаболизма в сердечной мышце на уровне митохондрий кардиомиоцитов проявляется ремоделированием, нарушением электрофизиологической и сократительной функции миокарда [29]. Именно метаболическое, эстрогенное влияние на митохондрии через звено свободнорадикального окисления оказывает повреждающее действие на митохондриальную ДНК, снижение макроэргических фосфатов в миокарде и энергетическую митохондриальную функцию. Нарушение гемореологии крови сопряжено с транскапиллярными и микроциркуляторными нарушениями на фоне дислипидемии. Важной особенностью развития коронарных проявлений у женщин в пери- и постменопаузе с дефицитом эстрогенов является снижение локального кровотока с поражением мелких сосудов и формированием клеточно-метаболического субстрата. Воздействие на системную эндотелиальную дисфункцию, митохондриальный аппарат кардиомиоцитов служит основой для развития микрососудистой ишемии, коронарного синдрома Х или ранней ИБС и дисгормональной кардиомиопатии [30].

Устранение митохондриально-клеточной дисфункции вследствие развивающегося окислительного стресса и энергетического метаболизма в кардиомиоцитах необходимо рассматривать как важную таргетную терапевтическую мишень в коррекции дисгормонального поражения миокарда при МП и КС. Долгое время считалось, что главным источником энергии, необходимой для мышечного сокращения и сократительной способности миокарда, является аденозинтрифосфат (АТФ). Фосфокреатин (ФК) отводилась



роль резервуара, из которого посредством креатинкиназной реакции пополняются клеточные запасы АТФ. Играя ведущую роль в энергообмене кардиомиоцита, фосфокреатин служит ключевым компонентом внутриклеточной системы энергетической буферизации, обеспечивающим транспортную функцию энергии и перенос фосфатных групп с места синтеза – от миофибрилл к месту использования – к митохондриям, в виде так называемого фосфокреатинового челнока. Это позволяет быстро и плавно пополнять расходимые запасы АТФ. Кардиомиоцит, утрачивая запасы креатинфосфата, не способен сокращаться, даже при сохранении до 80% АТФ. В условиях гормонального метаболического повреждения кардиомиоцитов снижение внутриклеточной концентрации креатина и ФК приводит к нарушению сократительной способности сердечной мышцы. Ситуация усугубляется на фоне нарушения перфузии миокарда [29]. В основе патофизиологических механизмов эстроген-зависимого КС лежат разноуровневые универсальные «сетевые» узлы взаимодействия (hub), на которые можно влиять через митохондриальные клеточные, антиоксидантные механизмы [5–7] и терапию off-label. Фактически речь идет о методах и классе препаратов с «наднозологическим» действием, корректирующих нарушения баланса между процессами окислительного стресса и активностью антиоксидантов на метаболическом митохондриальном уровне [9, 29]. При этом в качестве кандидата для «узловой», или «наднозологической», фармакотерапии [10, 11] рассматриваются цитопротективные, митохондриальные антиоксидантные антигипоксанты. Один из широко изученных цитопротекторов — ФК N-фосфорил(N-метил)-гуанидино-уксусная кислота. Препаратом выбора является Неотон, относящийся к парциальным ингибиторам бета-окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Таргетный механизм действия ФК обусловлен мембранопротекцией и энергетической стабилизацией сарколеммы кардиомиоцитов, способностью повышать устойчивость ишемизированного миокарда на трех уровнях – мембранном, внутриклеточном и внеклеточном. ФК препятствует накоплению в мышце сердца продуктов его деградации, ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшает функциональное состояние эритроцитов и локальную микроциркуляцию. Играя важную роль в регуляции мышечной энергетике и сократительной способности, накопление фосфолипидов в ишемизированном миокарде поддерживает локальный пул АТФ, способствуя стабилизации клеточной мембраны [29–31]. Нормализуя внутриклеточный метаболизм и уменьшая продукцию лизофосфолипидов, ФК оказывает защитное действие на сарколемму кардиомиоцитов от гипоксического и ишемического повреждения [30, 31]. Будучи митохондропротектором, ФК как переносчик кислорода переключает процессы анаэробного гликолиза на аэробный тип и защищает ткани от последствий окислительного стресса, тем самым уменьшая митохондриальную дисфункцию [29, 32–34]. Именно этот механизм считается объединяющим в развитии метаболической и сосудистой ко-

морбидности при дисгормональном метаболическом континууме у женщин в климактерическом периоде. Таким образом, у женщин на этапах гормонального МП с целью метаболической защиты миокарда и нивелирования сердечно-сосудистых нарушений применение ФК целесообразно рассматривать как таргетную адъювантную терапию.

Цель – изучить особенности изменений функционального состояния ССС в зависимости от тяжести гормональных и метаболических нарушений у женщин на этапах МП и разработать протокол таргетной адъювантной терапии.

Материал и методы

Выполнено открытое одномоментное клиническое исследование по типу «серия случаев». Сплошным методом в течение 2022–2024 гг. проведен набор женщин с метаболическим синдромом (МС) в климактерическом периоде. Всего обследовано 133 женщины в возрасте 45–55 лет (средний возраст – $49,0 \pm 3,2$ года) в перименопаузальном периоде, которые обращались к кардиологу с жалобами на боль в области сердца как типичного, так и атипичного характера, тахикардию, колебания артериального давления (АД). Критериями включения в исследование служили: вазомоторные признаки (приливы жара, стойкий красный дермографизм), повышенная потливость, приступы выраженной головной боли, эпизоды артериальной гипотонии или пароксизмальное повышение АД, тахикардия, эмоционально-вегетативная лабильность: раздражительность, сонливость, астенизация в виде слабости, утомляемости, депрессия, невнимательность, снижение либидо и памяти. В зависимости от степени тяжести КС пациентки были разделены на три группы по шкале оценки нейровегетативного блока модифицированного менопаузального индекса Kupperman в модификации Е.В. Уваровой. В первую группу вошли 27 женщин (средний возраст – $48,7 \pm 2,2$ года) со слабой степенью выраженности КС, во вторую – 44 пациентки (средний возраст – $49,7 \pm 2,7$ года) со средней степенью выраженности КС, в третью – 28 женщин (средний возраст – $48,6 \pm 4,4$ года) с тяжелой формой КС.

Качество жизни женщин оценивали с помощью опросника MENQOL (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – качество жизни, ассоциированное с менопаузой) [16]. Для оценки уровня физической активности использовали короткий международный опросник для определения физической активности IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) [28]. Контрольную группу составили 28 пациенток в возрасте $52,2 \pm 3,1$ года без КС.

Содержание ФСГ, эстрадиола, общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и инсулина определяли с помощью иммунохимического анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Уровни общего холестерина (ОХС), ХС триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности, АпоА1, АпоВ, мочевой кислоты, глюкозы, гликирован-



ного гемоглобина (HbA1c) определяли на биохимическом анализаторе FP-901 Lab System. Идентификация липидов проводилась средствами скриптов LipidMatch. Перфузию миокарда изучали на ротационной томографической гамма-камере FORTE (Phillips, США) и DIGIRAD 2020tc (США) в два этапа – в покое и после нагрузки. Радиофармпрепарат (^{99m}Tc -Технетрил) вводился двукратно, сцинтиграфические изображения регистрировали спустя 30–60 минут и через три часа после введения фармпрепарата согласно однодневному протоколу. Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферменты антиоксидантной защиты оценивали методом спектрального ПЦР-исследования. Статистический анализ осуществляли с использованием программных пакетов Statistica 13.5.0, MedCalc, v. 20. Все количественные показатели оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных параметров в динамике использовали t-критерий Стьюдента, применяли ранговый t-критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили методом Пирсона или с использованием непараметрического критерия Спирмена.

Результаты

При внутригрупповом анализе установлено, что в ранней фазе МП чаще диагностировали КС легкой степени тяжести – 30 (48,4%) случаев, реже КС средней степени – 22 (35,5%) и КС тяжелой степени – 10 (16,1%) случаев. В поздней фазе МП чаще диагностировали КС тяжелой степени – 29 (46%) женщин. Проявления средней и легкой степени тяжести встречались с одинаковой частотой – 17 (27%) случаев ($p = 0,009$).

Гормональная характеристика женщин в ранней и поздней фазах МП представлена в табл. 1.

Сравниваемые группы достоверно различались по уровням ФСГ и эстрадиола, которые в ранней фазе были выше в четыре раза. У женщин в поздней фазе все менопаузальные симптомы были более выражены ($p < 0,05$). В ранней фазе МП наибольшее негативное влияние на качество жизни оказывали психоэмоциональные и физические симптомы ($p < 0,0125$). В поздней фазе все симптомы (вазомоторные, психоэмоциональные, физические, сексуальные) были выражены в равной степени. У 77,6% женщин перименопаузального периода отмечалось появление ноющей или сжимающей боли в области сердца. При проведении многополосного ЭКГ-картирования и нагрузочной сцинтиграфии миокарда (ОФЭКТ) у 22,4% пациенток, преимущественно с легкой степенью КС, отсутствовали очаговые

нарушения перфузии миокарда. У 2/3 пациенток имели место менее выраженные признаки локальной гипоперфузии миокарда, выявляемые в покое и/или при нагрузке, скорее всего обусловленные наличием очаговых микроциркуляторных нарушений кровообращения в сердечной мышце вследствие дисгормональной кардиомиопатии или свидетельствующие о начальной стадии формирования ИБС (Х-синдрома). У 1/3 пациенток выявлялись очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ, которые соответствовали типичным сцинтиграфическим и ЭКГ-картографическим признакам ИБС (стресс-индуцированная ишемия, интрамуральные рубцовые изменения миокарда, площадь которых превышала 10–12% общей площади ЛЖ). В результате количественного анализа электрического поля сердца выделены наиболее информативные ЭКГ-картографические критерии экспресс-диагностики: нарушение реполяризации миокарда, выраженные очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ в виде увеличения нарушения длительности электрической негомогенности миокарда ($t3\text{HrM} > 14$ мс), времени левожелудочкового эпикардального прорыва (> 59 мс), амплитуды отрицательного экстремума картограммы в момент окончания деполяризации желудочков ($-A_j < 0,08$ мВ). Аналогичные данные получены и в более ранних исследованиях [35]. В большинстве наблюдений сцинтиграфическая картина соответствовала признакам сформированной ИБС независимо от наличия или отсутствия типичных клинических проявлений заболевания. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру зафиксировано статистически значимое увеличение количества пациенток с частыми наджелудочковыми экстрасистолиями (НЖЭС) и желудочковыми экстрасистолиями (ЖЭС), депрессией сегмента ST по мере нарастания тяжести КС, что, вероятно, обусловлено дисфункцией вегетативной регуляции сердца, активацией симпатического и относительным снижением активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС). При этом посленагрузочная депрессия сегмента ST более 1 мм при проведении велоэргометрии (ВЭМ) или холтеровского мониторингирования ЭКГ отмечалась при выраженных очаговых нарушениях перфузии миокарда, преимущественно у женщин с тяжелым течением КС (третья группа). У 98 женщин раннего постменопаузального периода выделено шесть типов изменений перфузии миокарда (электрическое поле сердца, ЭПС), что позволило классифицировать их по виду и степени нарушения перфузии миокарда. При первом типе у 25% женщин с диффузным увеличением электрической активности передней или/и задней стенки ЛЖ, особенно выраженной у больных с сопутствующей артериальной гипертензией, отсутствовали какие-либо признаки очагового нарушения перфузии миокарда ЛЖ. При втором типе в 9% случаев выявлены локальные интрамуральные рубцовые изменения миокарда, при третьем типе в 12% случаев в покое зафиксированы локальные нарушения перфузии миокарда, которые значительно увеличивались после нагрузки. Это расценено как стресс-индуцированная ишемия миокарда на фоне выраженной хронической ишемии

Таблица 1. Гормональная характеристика женщин в ранней и поздней фазах менопаузального периода

Показатель	Ранняя фаза МП (n = 63)	Поздняя фаза МП (n = 63)	p
ФСГ, мМЕд/мл	11,8 (6,7; 19,38)	42,0 (20,9; 66,3)	< 0,001
Эстрадиол	189,0 (81,6)	74,4(23,5; 142,0)	< 0,001
ГСПГ, нмоль/л			< 0,001
Тестостерон общий, нмоль/л	0,93 (0,59; 1,25)	0,4979	< 0,001
ИСТ, %	1,45 (0,82; 2,35)	1,25 (0,70; 1,85)	< 0,001



или интрамуральных очагов фиброза. При четвертом типе у 7% обследованных наблюдались стресс-индуцированные нарушения перфузии миокарда при отсутствии в покое признаков хронической ишемии или очагового фиброза. При пятом типе у 46% обследованных пациенток область очагового нарушения перфузии миокарда выявлялась как в покое, так и после нагрузки, но общая площадь ишемии была менее 5% от площади ЛЖ и отсутствовали признаки стресс-индуцированной ишемии. Изменения ЭПС характеризовались локальным снижением электрической активности отдельных сегментов ЛЖ с сохранением в этих зонах жизнеспособного миокарда, что, как правило, сопровождалось локальным увеличением электрической активности миокарда ЛЖ при нагрузке. При шестом типе у 6% обследованных имело место расширение полости ЛЖ, а также диффузное снижение накопления радиофармпрепарата и диффузное снижение электрической активности по всему миокарду ЛЖ [35]. У 23% больных выявлены вероятные признаки ИБС, у 50% – признаки регионарного нарушения перфузии миокарда, которые не укладывались полностью в концепцию коронарогенных нарушений кровообращения, как при ИБС. Вероятно, это обусловлено локальным нарушением перфузии дисгормонального генеза или признаками начальной стадии формирования коронарной болезни сердца на транскапиллярном и микроциркуляторном уровнях.

У 78,6% женщин с КС очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ представляют электрофизиологический субстрат для возникновения нарушений сердечной деятельности, в том числе болевого синдрома в области сердца и аритмий в виде НЖЭС и ЖЭС. При классификации пациенток по степени тяжести сформировано две подгруппы. В первую подгруппу включены 27 женщин с признаками выраженных очаговых нарушений перфузии, соответствующими изменениям типов II (интрамуральные рубцы), III и IV (стресс-индуцированная ишемия), VI (выраженное диффузно-очаговое нарушение перфузии). Вторую подгруппу составили 22 пациентки с типом I (отсутствие очаговой гипоперфузии) и 49 женщин с типом V (умеренная очаговая гипоперфузия). При среднетяжелом и тяжелом течении КС с болевым и аритмогенным синдромом (вторая и третья группы) в 20–30% случаев выявлены частые НЖЭС, ЖЭС, неспецифическое снижение толерантности к физической нагрузке, а у женщин с ИМТ более 30 кг/м² наблюдалось достоверное увеличение индекса массы миокарда ЛЖ. При тяжелом течении КС (третья группа) достоверно увеличивались диастолические размеры ЛЖ (конечный диастолический размер, конечный диастолический объем) в отсутствие систолической дисфункции ЛЖ. У женщин с легким течением (первая группа) наблюдались умеренная активация симпатического звена ВНС и компенсаторное увеличение маркеров парасимпатической активности. Это способствовало стабильному течению заболевания и отсутствию признаков электрической нестабильности сердца и снижения толерантности к физической нагрузке. У пациенток со среднетяжелым и тяжелым

течением на фоне более значительной активации симпатической активности, особенно у женщин с ИМТ более 30 кг/м², отсутствовало компенсаторное увеличение парасимпатической активности, в результате чего миокард в большей степени был подвержен влиянию метаболических и гормональных нарушений.

У 77,6% женщин перименопаузального периода выявлены очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ с типичными признаками рубцовых изменений миокарда и/или стресс-индуцированной ишемии сердечной мышцы, площадь которых превышала 10–12% общей площади ЛЖ, что соответствовало типичным скинтиграфическим и ЭКГ-картографическим признакам ИБС. У половины женщин с КС как до, так и после нагрузочного теста выявлены менее распространенные очаговые нарушения перфузии (менее 10% площади ЛЖ), вероятно свидетельствовавшие о наличии дисгормональной кардиомиопатии или начальной стадии формирующихся микроваскулярных расстройств коронарного кровообращения. Только у 23,2% пациенток с легкой степенью тяжести КС очаговые нарушения перфузии миокарда отсутствовали. Выраженность скинтиграфических и ЭКГ-картографических признаков очаговой гипоперфузии миокарда у женщин в перименопаузальном периоде взаимосвязана с тяжестью КС, нарушениями вегетативной регуляции сердца и частотой возникновения НЖЭС и ЖЭС. Посленагрузочная депрессия сегмента БТ более 1 мм при выполнении ВЭМ или холтеровском мониторинге ЭКГ выявлена лишь у части обследованных с выраженными очаговыми нарушениями перфузии миокарда, преимущественно на фоне тяжелого течения КС (третья группа). Вместе с тем при верифицированной умеренной гипоперфузии сердечной мышцы эти методы исследования малоинформативны, хотя и отражают неспецифическое снижение толерантности к физической нагрузке у таких больных.

При оценке метаболических показателей у пациенток первой группы с КС показатели липидного спектра крови достоверно ниже по сравнению с таковыми во второй и третьей группах. Так, содержание ОХС у пациенток первой группы в среднем составило $4,72 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$), во второй и третьей – $5,95 \pm 0,09$ ммоль/л, ХС ЛПНП в первой группе – $2,23 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$), во второй и третьей – $3,51 \pm 0,08$ ммоль/л, триглицеридов – $0,74 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$) и $1,79 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно. ХС ЛПВП был достоверно выше у пациенток первой группы по сравнению с пациентками второй и третьей групп ($1,55 \pm 0,04$ против $1,10 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,001$). В третьей группе выявлен более высокий уровень мочевой кислоты – $351,7 \pm 9,1$ мкмоль/л против $289,0 \pm 9,8$ мкмоль/л во второй группе, ($p < 0,001$) и С-реактивного белка (СРБ) – $5,6 \pm 0,5$ против $2,9 \pm 0,5$ мг/л в группе сравнения ($p < 0,001$). В третьей группе отмечалась корреляционная зависимость между уровнем СРБ и содержанием ОХС ($r = 0,380$; $p < 0,01$) и ХС ЛПВП ($r = -0,330$; $p < 0,01$). Следует отметить достоверно повышенный базальный и постпрандиальный уровень гликемии в третьей группе по сравнению с первой и вто-



рой группами ($5,56 \pm 0,09$ и $7,26 \pm 0,21$ против $4,80 \pm 0,06$ и $5,45 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно; $p < 0,001$). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR значительно превышал норму в третьей группе и достоверно отличался от показателей в первой и второй группах – $4,87 \pm 0,43$ и $2,19 \pm 0,28$ ($p < 0,001$). Уровень ГСПГ в третьей группе был достоверно ниже, чем в первой и второй группах: $52,5 \pm 3,8$ против $94,6 \pm 8,3$ нмоль/л ($p < 0,001$). Таким образом, оценка гормонального и метаболического статуса у женщин с КС без МС и у женщин с КС и МС выявила наличие существенных различий между изучаемыми показателями, играющих важную роль в развитии сердечно-сосудистых нарушений и отражающихся на тяжести течения КС.

Протокол лечения включал назначение инфузионной терапии экзогенным ФК (натриевая соль ФК – Неотон) по 2 г/сут в течение 15 дней (табл. 2). Как видим,

Таблица 2. Влияние Неотона на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациенток с климактерическим сердечно-сосудистым синдромом в зависимости от типа перфузионных нарушений (n = 68), Ме [25%; 75%]

Показатель	Контрольная группа без КС	Тип перфузионных нарушений			
		I	II	III–IV	V–VI
Диеновые конъюгаты, $\Delta D233$ /мг-мл	0,62 [0,51; 0,66]	До лечения После лечения	1,54 ¹ [1,08; 2,12]	1,63 ¹ [1,46; 2,16]	0,86 ² [1,64; 2,12]
Шиффовые основания, у.е.	0,99 [0,49; 1,12]	До лечения После лечения	2,54 ¹ [2,12; 2,98]	2,76 ¹ [2,12; 3,18]	1,22 ^{2,3} [0,86; 1,64]
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 [1,08; 1,46]	До лечения После лечения	2,14 ¹ [1,26; 3,04]	2,58 ¹ [1,46; 3,24]	1,66 ^{2,3} [1,24; 2,02]
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 [0,28; 0,76]	До лечения После лечения	0,98 ¹ [0,58; 1,32]	1,02 ¹ (0,58; 1,28)	0,68 ² (0,42; 0,88)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 [77; 112,4]	До лечения После лечения	84,6 [66,4; 90,2]	77,2 ¹ [53,4; 91,8]	92,8 ² [81,2; 104,2]
Супероксиддисмутаза, у.е.	1605 [1268; 1887]	До лечения После лечения	1156 ¹ [904; 1315]	1062 ¹ [886; 1272]	1566 ² [1264; 1856]
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 [37,8; 41,2]	До лечения После лечения	32,6 ¹ [29,8; 36,2]	31,5 ¹ [29,3; 34,2]	37,8 ^{2,3} [34,4; 40,8]
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 [30,2; 36,5]	До лечения После лечения	3,16 [2,98; 3,86]	37,2 ¹ [35,0; 38,6]	35,2 ¹ [33,4; 37,2]
K, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	До лечения После лечения	46,0 ¹ [41,8; 50,8]	1,52 ¹ [1,28; 1,88]	1,24 ^{2,3} [0,98; 1,44]
		До лечения После лечения	52,8 ¹ [46,8; 62,2]	1,51 ¹ [1,23; 1,91]	1,40 ¹ [1,16; 1,72]

¹ $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к норме.

² $p < 0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа (метод Манна – Уитни).

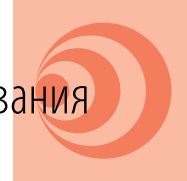
³ $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

при климактерическом сердечно-сосудистом синдроме исходно нарушен баланс прооксидантно-антиоксидантной системы. На фоне терапии Неотоном во всех группах наблюдалась тенденция к нормализации: активность супероксиддисмутазы (СОД) увеличилась в среднем на 47,5% ($p < 0,05$) и приблизилась к нормальным значениям, уровень церулоплазмينا снижился на 5,4% ($p > 0,05$), концентрация диеновых конъюгатов – на 51,3% ($p < 0,05$), шиффовых оснований – на 44,2% ($p < 0,05$). Активность малонового диальдегида снизилась на 28,4% ($p < 0,05$), концентрация гидроперекисей – на 28,9% ($p < 0,05$). Уровень каталазы увеличился на 24,8% ($p < 0,05$), термостабильной фракции – на 19,5% ($p < 0,05$). Нормализация нарушенного соотношения прооксидантно-антиоксидантной системы на фоне введения Неотона в течение 15 дней сопровождалась снижением интенсивности окислительного стресса на 18,4% ($p < 0,05$) во второй и на 7,3% в третьей группе ($p > 0,05$), что способствовало улучшению перфузии миокарда.

Активизация окислительных процессов на фоне нарушения барьерных функций клеточных мембран, напряжения регуляторных систем и усиления ишемических повреждений становится причиной некоронарного адренергического повреждения неишемизированных отделов миокарда. Зафиксировано влияние окислительного стресса на гемореологические показатели. При неосложненном течении КС в первой группе показатели вязкости не отличались от нормальных значений. Имел место умеренно выраженный гиперреологический синдром: во второй группе вязкость крови возросла на 18,9%, в третьей – на 20% ($p < 0,05$). Увеличение предела текучести и агрегации эритроцитов была более выраженной в третьей группе при четвертом, пятом и шестом типах перфузионных нарушений у пациенток с климатическими проявлениями дисгормональной кардиомиопатии и ИБС.

На фоне терапии Неотоном наблюдалось снижение вязкости крови на 6,2% ($p < 0,05$) во второй группе и на 5,1% ($p > 0,05$) – в третьей, уровня фибриногена – на 15,6% ($p < 0,05$) и 14,6% ($p < 0,05$) соответственно. Установлены достоверные корреляционные связи между пределом текучести и СОД ($r = -0,43$; $p < 0,05$), активностью термостабильной фракции каталазы ($r = 0,51$; $p < 0,05$), агрегацией эритроцитов и показателем термостабильной фракции каталазы ($r = -0,49$; $p < 0,05$).

На фоне применения Неотона зарегистрировано улучшение сократительной способности миокарда (табл. 3). При сопоставлении ударного объема сердца с величиной предела текучести, агрегации эритроцитов отмечалась высокая обратная корреляционная связь ($r = -0,62$; $p < 0,05$). Наличие гипервязкости затрудняет коронарный кровоток, приводя к снижению перфузии и сократительной способности миокарда. Развивающиеся трансапиллярные микроциркуляторные нарушения на фоне дисгормональной ангиопатии сопровождаются неоднородностью ишемии миокарда у пациенток в период МП, тем самым отражая состояние апоптоза и тяжесть поражения сердечной мышцы на этапах климактерии.



Таким образом, полученные результаты оценки состояния ССС в зависимости от тяжести КС обосновывают целесообразность проведения ранней митохондриальной терапии у женщин в периоде МП, что оказывает наиболее значимый клинический эффект в виде восстановления перфузии и сократительной способности миокарда.

Заключение

Период МП, наряду с изменением продукции половых гормонов, нарушением менструального цикла и возникновением климактерических симптомов, ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых нарушений. Основные трудности при верификации КС в перименопаузе связаны со значительной вариабельностью клинических проявлений, иногда с бессимптомным течением заболевания, а также с большим количеством ложноположительных диагностических тестов. Представленные данные указывают на необходимость комплексного изучения функционально-морфологического и гемодинамического состояния ССС у женщин с КС. Поскольку у женщин в перименопаузе преобладают нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства, обращает на себя внимание неспецифичность состояния ССС. При анализе данных холтеровского мониторинга ЭКГ, ЭКГ-картирования, ЭхоКГ и сцинтиграфии миокарда и ВНС выявлены признаки определенной разбалансировки вегетативного контроля над функцией ССС и преобладание симпатических влияний на сердечный ритм у пациенток с различной тяжестью течения КС. Это может иметь прямое отношение к возникновению клинических проявлений. Выделен ряд типов изменений ЭПС. При выполнении нагрузочной ОФЭКТ и многополюсного ЭКГ-картирования сердца у женщин перименопаузального периода зафиксированы очаговые нарушения перфузии миокарда, типичные признаки рубцовых изменений миокарда или стресс-индуцированной ишемии сердечной мышцы ЛЖ, что соответствует признакам ИБС. У половины женщин с КС как до, так и после нагрузочного теста обнаружены менее распространенные очаговые нарушения перфузии – менее 10% площади ЛЖ, что, скорее всего, указывает на наличие у пациенток дисгормональной кардиомиопатии или начальной стадии формирующихся микроваскулярных расстройств коронарного кровообращения. Нарушения вегетативной регуляции сердца сопровождаются частым возникновением НЖЭС и ЖЭС с выраженными очаговыми нарушениями перфузии миокарда, преимущественно на фоне тяжелого течения КС [35]. Развитие КС сопровождается окислительным дистрессом, нарушением липидного обмена, дислипидемией, изменением реологических свойств крови и микроциркуляции [32–34]. Нарастание концентраций вторичных продуктов ПОЛ и интенсивности окислительного стресса служит прогностически неблагоприятным признаком для развития дисгормональных и ишемических сердечно-сосудистых нарушений и коррелирует с тяжестью течения

Таблица 3. Влияние Неотона на показатели гемодинамики и сократительную функцию миокарда (n = 68), Ме [25%; 75%]

Показатель	Подгруппы КС (n = 36)	Группа	
		вторая	третья
ДАД, мм рт. ст.	До лечения	58,8 [52,4; 66,6]	54,4 [50,6; 60,2]
	После лечения	60,7 [55,7; 69,1]	56,4 [51,4; 61,0]
САД, мм рт. ст.	До лечения	84,2 [76,4; 89,6]	74,8 [68,8; 82,2]
	После лечения	88,4 [79,2; 96,8]	76,4 [69,8; 84,2]
КСО, мл	До лечения	64,2 [49,8; 74,4]	60,7 [47,4; 69,8]
	После лечения	68,4 [52,1; 78,8]	64,3 [49,6; 78,2]
КДО, мл	До лечения	138,8 [122,6; 156,8]	130,3 [98,5; 166,9]
	После лечения	144,8 [132,2; 164,8]	137,4 [106,2; 171,8]
УО, мл	До лечения	74,6 [60,8; 84,2]	69,6 [56,8; 84,4]
	После лечения	76,4 [59,6; 84,0]	73,1 [58,4; 86,2]
МО, л/мин	До лечения	5,6 [5,1; 5,9]	4,9 [4,4; 5,4]
	После лечения	5,8 [5,2; 6,1]	5,1 [4,5; 5,6]
СИ, л/мин/м	До лечения	2,8 [2,6; 3,0]	2,58 [2,36; 2,88]
	После лечения	2,9 [2,6; 3,2]	2,68 [2,38; 2,9]
ЧСС, уд/мин	До лечения	75,1 [68,6; 81,2]	70,4 [66,4; 77,6]
	После лечения	74,6 [68,4; 80,6]	69,8 [64,6; 76,9]
ФВ, %	До лечения	63,7 [50,4; 56,8]	53,4 [50,6; 56,4]
	После лечения	66,8 [49,8; 55,8]	56,2 [50,2; 56,2]

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление. САД – систолическое артериальное давление. КСО – конечный систолический объем. КДО – конечный диастолический объем. УО – ударный объем. МО – минутный объем. СИ – сердечный индекс. ЧСС – частота сердечных сокращений. ФВ – фракция выброса.

КС. Метаболические и гормональные нарушения, характеризующиеся гипергликемией, дислипидемией, окислительным дистрессом и активацией процессов ПОЛ, угнетением антиоксидантной системы, оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны вследствие изменения агрегационных и вязкостных показателей крови [32, 33].

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что в протокол комплексной симптоматической, психотропной [36], гиполипидемической терапии пациенток с климактерическим сердечно-сосудистым синдромом, отягощенным кардиологическим анамнезом по ИБС, нарушениями ритма и проводимости, дисгормональной кардиопатией, хронической сердечной недостаточностью, необходимо включать таргетные адъювантные митохондриальные метаболические кардиопротекторы. Представителем данной группы препаратов является ФК (Неотон), который благодаря механизму действия и фармакокинетическим свойствам корректирует митохондриальную дисфункцию [29] и облегчает клиническое течение КС. Окончательная верификация диагноза требует комплексной оценки как гормонального, метаболического статуса, так и функционального состояния миокарда, включая проведение нагрузочной сцинтиграфии миокарда. ☺

Конфликт интересов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.



Литература

1. Carson-Jurica M.A., Schander W.T., QMalley B.W. Steroid receptor family structure and functions. *Endocr.Rev.* 1990; 11 (2): 201–220.
2. Gottlieb S., Harpaz D., Shotan A., et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: a prospective observational community-based study. Israeli Thrombolytic Survey Group. *Circulation.* 2000; 102 (20): 2484–2490.
3. Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин. РМЖ. Избранные лекции для семейных врачей. 2011; 19 (2): 79.
4. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007; 28 (19): 2375–2414.
5. Peterson S., Peto V., Rayner M. et al. *European cardiovascular disease statistics, 2nd edn.* London British Heart Foundation, 2005.
6. Глезер М.Г. Женское здоровье. *Consilium Provisorum.* 2003; 4 (1).
7. Гуревич М.А., Архипова Е.Н. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин. *Consilium Medicum.* 2009; 11 (6): 13–18.
8. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания. Учебное пособие для врачей. Челябинск: УГМФДО, 2005; 75.
9. Волков В.И., Строна В.И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца. *Здоровье Украины.* 2007; 12 (1): 33–35.
10. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288 (3): 321–333.
11. Astma F., Bartelink M.L.E.L., Globbee D.E., et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a metaanalysis. *Menopause.* 2006; 13 (2): 265–279.
12. Bugiardini R., Bairey Merz N.C. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005; 293 (4): 7477–7484.
13. Руководство по климактерии / под ред. В.И. Кулаковой, В.П. Сметник. М., 2001.
14. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2021; 33.
15. Tchernof A., Després J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (1): 359–404.
16. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (24): 2257–2266.
17. Tepper P.G., Randolph J.F.Jr., McConnell D.S., et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2872–2880.
18. Van Rooijen M., Hansson L.O., Frostegård J., et al. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (1): 77–82.
19. Кириченко А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе (проблемы и пути их решения). *Фарматека.* 2009; 1: 7.
20. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Гендерные аспекты артериальной гипертензии. *Справочник поликлинического врача.* 2007; 5 (3).
21. Barbukhatti K., Belash S., Boldyrev S. Coronary artery bypass graft surgery in patient with acute coronary syndrome: 5 years experience. *Int. Card. Vasc. Thorac. Surg.* 2009; 8 (suppl): S33.
22. Fretts A.M., Jensen P.N., Hoofnagle A., et al. Plasma ceramide species are associated with diabetes risk in participants of the strong heart study. *J. Nutr.* 2020; 150 (5): 1214–1222.
23. Mielke M.M., Haughey N.J., Bandaru V.V.R., et al. Plasma ceramides are altered in mild cognitive impairment and predict cognitive decline and hippocampal volume loss. *Alzheimers Dement.* 2010; 6 (5): 378–385.
24. Haus J.M., Kashyap S.R., Kasumov T., et al. Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance. *Diabetes.* 2009; 58 (2): 337–343.
25. Laaksonen R., Ekroos K., Sysi-Aho M., et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (25): 1967–1976.
26. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство. Изд. 2-е, доп. М., 2011; 60–69.
27. Im S.-S., Park H.Y., Shon J.C., et al. Plasma sphingomyelins increase in pre-diabetic Korean men with abdominal obesity. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213285.
28. Bochkov V., Gesslbauer B., Mauerhofer C., et al. Pleiotropic effects of oxidized phospholipids. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 111: 6–24.
29. Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Масленникова О.М., Ершов А.А. Комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых показателей и митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме методом гипо-гипероксических тренировок. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 14–23.



30. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Therapy*. 2012; 29 (2): 99–123.
31. Tokarska-Schlattner M., Epan R.F., Meiler F., et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43178.
32. Ойноткинова О.Ш., Никулин А.И., Белякин С.А., Шкловский Б.Л. Значение гемореологических и транскapиллярных нарушений при остром коронарном синдроме. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009; 2 (26): 16–22.
33. Шкловский Б.Л., Хухрев А.Л., Ойноткинова О.Ш. Динамика показателей перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы до и на этапах аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Военно-медицинский журнал*. 2011; 4: 73–74.
34. Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А. Влияние инфузии реамберина на динамику окислительного стресса и реологические показатели крови при остром инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операции чрескожной транскapиллярной ангиопластики. *FOCUS. Эндокринология*. 2021; 2 (2): 31–37.
35. Глазунова С.И. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы, нарушений вегетативной регуляции и электрической активности миокарда левого желудочка у женщин с климактерическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
36. Ойноткинова О.Ш., Спасский А.А., Баранов А.П. и др. Психотропная и антиоксидантная терапия в реабилитации кардиохирургических больных. *Архив внутренней медицины*. 2013; 2 (10): 65–70.

Assessment of the Health Status of Postmenopausal Women with Cardiovascular and Hormonal-Metabolic Risks and Methods of Cardioprotective Correction

O.Sh. Oynotkinova^{1,2,3}, S.T. Matskeplishvili⁴, O.M. Maslennikova³, V.I. Komedina⁵, A.A. Ershov³, S.I. Glazunova⁶

¹ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow

² Russian State Social University

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

⁴ Medical Scientific and Educational Center of M.V. Lomonosov Moscow State University

⁵ LLC 'Polyclinic.ru on the Road'

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Olga Sh. Oynotkinova, olga-oynotkinova@yandex.ru

An increase in the number of patients with menopausal syndrome (MS) and cardiovascular disorders in the form of early development of coronary heart disease, rhythm and conduction disorders, dishormonal cardiopathy requires a cautious attitude and early detection of risk markers, targeted correction.

Purpose to study the features of changes in the functional state of the cardiovascular system depending on the severity of hormonal and metabolic disorders in women at the stages of the menopausal period (MP) and to develop a protocol for targeted adjuvant therapy.

Material and methods. The open-stage clinical trial of the 'series of cases' type included 133 women aged 45 to 55 years (average age 49.0 ± 3.2 years) in the perimenopausal period who went to a cardiologist with complaints of pain in the heart area both typical for angina pectoris and atypical, tachycardia, fluctuations in blood pressure. anamnesis collection, physical examination, assessment of hormonal and metabolic status, hemorheological state of blood, processes of peroxidation, antioxidant protection, state of myocardial contractility by ECG mapping, ECG monitoring by Holter, EchoKG and to assess myocardial perfusion – scintigraphy with stress tests, screening of probable menopausal syndrome was carried out using the questionnaire MENQOL (the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire) is the quality of life associated with menopause.

Results. Depending on the severity of MS, the patients were divided into 3 groups using a neurovegetative block assessment scale. There are 3 groups allocated: with a mild degree of MS severity, with an average degree of MS severity, in the 3rd group there were 28 women with severe MS. In 30 (48.4%) women in the early phase of MP, menopausal syndrome of mild severity was more often diagnosed, with a lower frequency of COP in 22 (35.5%) and severe in 10 (16.1%), respectively. In the late phase of MP, severe MS was more often diagnosed in 29 (46%) women, manifestations of moderate and mild severity occurred with the same frequency in 17 (27%) ($p = 0.009$). 6 types of changes in myocardial perfusion were identified, which were regarded as manifestations of early coronary artery disease or dishormonal cardiomyopathy due to hormonal and metabolic dysfunction, hemorheological and microcirculatory disorders. Comprehensive symptomatic therapy including targeted adjuvant drug phosphocreatin (neotone) It has a positive effect on the mitochondrial apparatus through peroxidation processes, the antioxidant system and microcirculation, improves myocardial perfusion and myocardial contractility.

Conclusion. Patients in MP require early screening of menopausal syndrome, dishormonal, metabolic, and cardiovascular risk factors and timely correction.

Keywords: cardiovascular risks, ischemic heart disease, dishormonal cardiomyopathy, heart failure, metabolic syndrome, menopausal period, menopausal syndrome, dyslipidemia, mitochondrial therapy, creatine phosphate, Neoton