

ШУЛУКЯН ЗЕПЮР ЕГИЗАРОВНА

**ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Балтер Регина Борисовна

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, советник группы советников и консультантов;

Давидян Лиана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра последипломного образования и семейной медицины Института медицины, экологии и физической культуры, профессор кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ года в _____ часов на заседании диссертационного Совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165«Б».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

**Ученый секретарь
диссертационного совета**

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В современной гинекологической эндокринологии широко обсуждаются различные нарушения, сопровождающие наступление менопаузы [В.Е. Балан, Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, О.Н. Ткачева, Е.А. Илюхин, 2020; L.R. Chen, N.Y. Ko, K.H. Chen, 2019 и др.]. Наиболее эффективно в настоящее время препаратами менопаузальной гормональной терапии корректируются так называемые приливы, частота которых определяет степень тяжести климактерического синдрома [С.А. Гаспарян, Л.Д. Дросова, С.М. Карпов, А.А. Хрипунова, 2018; H.L. Brown, J.J. Warner, E. Gianos, M. Gulati, A.J. Hill, L.M. Hollier, 2018 и др.].

Вместе с тем метаболическим нарушениям, которые довольно часто развиваются у женщин в менопаузе, уделяется недостаточное внимание [И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, 2021; L. De Oliveira, N.O. Câmara, T. Bonetti, E.G. Lo Turco, R.P. Bertolla, A.F. Moron, 2012]. Однако именно эти нарушения являются одним из ведущих факторов риска развития ишемических поражений сердца и сосудистой дистонии у женщин в менопаузе [О.И. Линева, Н.В. Сумина, 2013; Л.Д. Белоцерковцева, Е.В. Корнеева, 2011; O.H. Franco, T. Muka, V. Colpani, S. Kunutsor, S. Chowdhury, R. Chowdhury, M. Kavousi, 2015]. Проблема осложняется тем, что пациенткам с выраженными метаболическими нарушениями и склонности к тромбообразованию препараты, назначаемые в рамках менопаузальной гормональной терапии, противопоказаны [Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова, О.А. Ильченко, 2021; Э.Р. Довлетханова, А.Н. Мгерян, П.Р. Абакарова, 2019; М.Р. Кузнецов, О.В. Папышева, 2018; A. Johnson, L. Roberts, G.J. Elkins, 2019].

В связи с изложенным вопросы, касающиеся патогенеза, дифференциальной диагностики, путей профилактики и коррекции метаболических нарушений у женщин в менопаузе, являются актуальными.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время имеются исследования, подтверждающие участие лептина в развитии метаболических нарушений и связь этого белка с половыми гормонами и регуляцией менструального цикла [М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова, 2020; И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Э.Р. Веджижева, И.В. Васильева, 2015]. В работах в основном рассматривались репродуктивные нарушения у женщин с алиментарным ожирением [Е.В. Мишарина, Е.И. Абашова, В.В. Потин, 2016; Ю.А. Панков, 2015 и др.]. Имеются сведения, подтверждающие участие лептина в развитии системного воспалительного процесса, локального иммунного ответа и ангиогенеза [А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков и др., 2005]. В отдельных работах показано, что в эксперименте на животных с индуцированной

гиперлептинемией происходит торможение полового созревания, меняется уровень тропных гормонов, в тоже время введение лептина нормализует процессы полового созревания и способствует восстановлению гипоталамо-гипофизарно-яичниковых связей и репродуктивной функции [Е.М. Рязанцева, 2020]. Вместе с тем исследования, касающиеся развития метаболических нарушений в менопаузальном периоде и участия в этих процессах лептина как одного из важнейших гормонов-регуляторов, практически отсутствуют.

В связи с изложенным изучение патогенеза, разработка способов коррекции и профилактики развития метаболических нарушений в менопаузе представляет значительный интерес для медицины и практического здравоохранения.

Цель исследования – разработка мер профилактики и фармакологической коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с менопаузой.

Задачи исследования:

1. Проанализировать данные акушерско-гинекологического, соматического и социального анамнеза женщин, находящихся в менопаузе, распределенных в группы сравнения, выделив наиболее значимые в плане развития метаболического синдрома (МС) в менопаузе состояния.
2. Определить особенности композиционного состава тела женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы.
3. Оценить содержание лептина и инсулина как наиболее информативных показателей жирового обмена у женщин с МС в менопаузе в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).
4. Проанализировать содержание половых гормонов у пациенток с МС и различным ИМТ.
5. Изучить влияние щитовидной железы на ИМТ и содержание лептина у пациенток с МС.
6. Определить биохимический профиль женщин в обследуемых группах.
7. Оценить состояние сердечно-сосудистой системы женщин сравниваемых групп по результатам суточного мониторирования (СМАД).
8. Охарактеризовать эффективность мер коррекции метаболических нарушений у женщин в менопаузе.
9. Разработать балльную шкалу рисков развития метаболических нарушений у пациенток в менопаузе для выработки научно обоснованных подходов к профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна исследования.

Настоящее исследование представляет одно из современных направлений в гинекологической эндокринологии и направлено на определение одного из звеньев патогенеза развития метаболических нарушений у женщин в

менопаузе. Впервые выявлена взаимосвязь содержания лептина, инсулина и тиреоидных гормонов и их роль в развитии метаболического синдрома в период менопаузы. Впервые разработаны методы коррекции климактерического синдрома у женщин с ожирением, основанные на использовании фитоэстрогенов (изофлавонов, лигнанов и куместанов), агонистов имидазолиновых рецепторов при гипертензивных состояниях в сочетании с гипогликемическими препаратами (производными бигуанидов). Впервые разработаны механизмы проведения дифференциальной диагностики метаболического синдрома и алиментарного ожирения у женщин в менопаузе. Предложены пути профилактики метаболического синдрома у женщин в период менопаузы.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработаны и внедрены методы профилактики, дифференциальной диагностики причин ожирения и комплексного терапевтического воздействия на метаболические нарушения у женщин в менопаузе. Предложены конкретные терапевтические схемы коррекции выявленной патологии. Разработана и внедрена балльная шкала рисков развития метаболических нарушений у женщин в период менопаузы.

Методология и методы исследования.

Методология исследования основана на изучении и обобщении литературных сведений по проблеме метаболических нарушений в менопаузальный период. Определены индивидуальные риски развития ожирения и сердечно-сосудистых нарушений у женщин в менопаузе и возможности их профилактики. Проведены общеклинические, ультразвуковые, функциональные, гормональные, биоимпедансные и медико-статистические исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с МС повышение уровня лептина не пропорционально массе тела, при этом имеется прямая сильная корреляционная связь между уровнем лептина и инсулина, между массой тела и содержанием инсулина.
2. У женщин с МС статистически значимо выше, чем у женщин без МС, содержание свободного кортизола и свободного тестостерона, при этом статистически значимо ниже уровень эстрадиола, что свидетельствует о нарушении внегонадной гормональной конвертации. Эти данные подтверждаются изменениями показателей сердечно-сосудистой системы и биохимических параметров женщин с МС.
3. Для формирования менопаузального МС недостаточно алиментарного ожирения. Метаболические нарушения сопровождаются, помимо повышения массы тела, изменениями гормонального фона и биохимического профиля, что в результате приводит к нарушению работы печени и сердечно-сосудистой системы.

4. Подходы к терапии пациенток с высокой массой тела в менопаузе необходимо выбирать в зависимости от наличия или отсутствия МС, проявления которого необходимо дифференцировать с признаками алиментарного ожирения.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедральном совещании кафедры ультразвуковой диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет», Ученом совете ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики: Международной научно-практической конференции «Новая наука: история становления, современное состояние, перспективы развития» (г. Волгоград, 25 января 2021 года), Аспирантских чтениях «Молодые ученые: научные исследования и инновации» (г. Самара, 2020 год), Международной научно-практической конференции «Информационные технологии как основа прогрессивных научных исследований» (г. Новосибирск, 25 мая 2020 года), Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе» (г. Уфа, 10 октября 2020 года).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, ИПО и кафедры ультразвуковой диагностики ИПО 30 сентября 2021 года.

Внедрение результатов исследования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №1, на кафедре акушерства и гинекологии ИПО, на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также в лечебно-диагностической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», филиал «Родильный дом № 25», ГБУЗ «МЦ Династия» (г.

Самара), акушерско-гинекологического отделения ГБУЗ СО СГП №3 (г. Самара), гинекологического отделения № 2 ГБУЗ СО СГКБ № 8 (г. Самара).

Личный вклад автора заключается в проведении ретропроспективного обследования и лечения 184 женщин, находящихся в менопаузе, из которых у 87 развился метаболический синдром, ассоциированный с менопаузой. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе лабораторные и ультразвуковые. Все исследования проводились непосредственно автором либо при его активном участии.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры ультразвуковой диагностики ИПО и новой темой («Формирование и пренатальная УЗИ-диагностика нарушений репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиции инновационных подходов к факторам риска до, во время беременности и послеродового периода, а также внутриутробного состояния плода и новорожденного. Новые медико-организационные технологии профилактики и лечения», регистрационный номер 121051700031-9).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 13 работ в сборниках материалов областных и региональных научно-практических конференций, из них 2 работы – в научных журналах, включенных ВАК РФ в перечень рецензируемых научных изданий. Получено свидетельство о государственной регистрации компьютерной программы «Оптимизированная программа критериев профилактики и терапии метаболического синдрома у женщин в менопаузе» (№2119667032).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 4 глав, описывающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Работа изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 10 рисунками. Библиографический список содержит 208 наименований научных публикаций, из них 94 отечественных и 114 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация научного исследования, методы исследования. Для анализа причин формирования метаболического синдрома у женщин в менопаузе нами с 2016 по 2020 гг. в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И.

Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» было проведено обследование и коррекция состояния 184 женщин в возрасте от 52 до 57 лет, находившихся в менопаузе. Из них у 87 был диагностирован метаболический синдром – они составили основную группу. Критериями диагностики менопаузального метаболического синдрома считали развитие абдоминального ожирения (объем талии более 80 см) с повышением массы тела женщины в первые 6 месяцев постменопаузального периода более чем на 5 кг, в сочетании с увеличением уровня глюкозы (или повышением толерантности к глюкозе) и/или повышением артериального давления выше 130/90 мм рт. ст. и/или повышением уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л. Для постановки диагноза постменопаузального метаболического синдрома должны были присутствовать как минимум 3 указанных нарушения. В группу сравнения вошли 97 женщин в менопаузе без метаболических нарушений.

Критерии включения в группы: естественная менопауза в течение 1 – 5 лет, отсутствие хронических экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения, благоприятный онкологический анамнез.

Критерии исключения из групп: хирургическая менопауза, онкопатология любой локализации, обострение хронических соматических заболеваний.

Все женщины обследовались в соответствии с клиническими протоколами и стандартами оказания медицинской помощи, принятыми в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы».

По мере формирования групп проводился анализ карт амбулаторного пациента (форма 025у), в процессе наблюдения и коррекции состояния пациенток использовались данные ультразвуковых и лабораторных исследований.

Уровень пептидных (лептин), стероидных (кортизол, эстрадиол, свободный тестостерон, инсулин), гликопротеидных (тиротропин) гормонов, а также йодированных производных тирозина (свободный тироксин, антитела к тиропероксидазе) определяли иммуноферментным методом (иммуноферментный анализатор Stat Fax 4300 (ChroMate). Забор венозной крови осуществлялся дважды, с интервалом в 2 недели, утром натощак.

Биохимические исследования осуществлялись на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500 (США). Определялся уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина и его фракций, триглицеридов, АЛТ, АСТ, билирубина, содержание общего белка крови, СРБ. Исследование коагулограмм проводилось на автоматическом коагулометре CoaLAB 1000 (фирма “LABiTec – Labor BioMedical Technologies GmbH”, Германия), общий анализ крови проводился с помощью автоматического гематологического анализатора Elite 5 (Erba Mannheim, Россия).

Оценка сердечной деятельности и артериального давления пациенток осуществлялась при помощи комплекса суточного мониторирования ЭКГ и АД «Валента». Регистрация суточной записи ЭКГ велась по 3 отведениям, кроме того, осциллометрическим/аускультативным методом (определение тонов Короткова) проводилась регистрация систолического/диастолического давления и частоты сердечных сокращений. Программное обеспечение позволило выполнить анализ суточного профиля АД в режиме день/ночь, вариабельности АД с графической интерпретацией полученных результатов.

УЗИ сердца и сосудов проводилось на ультразвуковом аппарате S40Exp (SonoScape) с использованием монокристалльных датчиков.

Для статистической обработки результатов исследования использовался стандартный пакет для статистического анализа SPSS Statistica 6,0 (русскоязычная версия) для Windows (разработчик – компания StatSoft, США). Рассчитывалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Оценка значимости различий полученных количественных данных осуществлялась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При расчете корреляций по Пирсону использовалась шкала Чеддера с расчетом парной линейной регрессии, коэффициентом детерминации и средней ошибкой аппроксимации. Был проведен расчет отношения шансов (OR) развития метаболических нарушений (граница 95% ДИ (CI)). Величина уровня значимости p была определена как критическая при значениях $< 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы были рассмотрены социальные характеристики женщин выделенных групп и данные их соматического и гинекологического анамнеза, а также данные медицинского обследования, проведенного после включения пациенток в исследование.

Статистически значимых различий по социальному статусу и уровню образования женщин в группах не отмечалось.

Для оценки влияния климакса на состояние здоровья использовали опросник Грина. В основной группе почти половина женщин (52,9%) указала на наличие соматических расстройств, появившихся с началом менопаузы, в то время как в группе сравнения таких пациенток было статистически значимо меньше – 19,6% ($p < 0,001$). Что касается нарушений вазомоторной функции, таких как приливы, потливость, нарушения сна, то женщин с такими нарушениями было статистически значимо больше в группе сравнения: 43,3% против 18,4% женщин основной группы ($p = 0,0002$). К моменту включения в исследование избыточная масса тела определялась у 19,5% женщин основной группы и у 27,8% женщин группы сравнения ($p = 0,189$). У 77% и 43,2% женщин выделенных групп соответственно было выявлено ожирение той или иной степени ($p < 0,001$).

Анализ соотношения жировой и нежировой ткани в организме показал, что в основной группе общая жировая масса была почти в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения ($p = 0,000$), в то время как среднее содержание тощей массы не имело статистически значимых различий ($p = 0,237$).

Далее был рассмотрен акушерский анамнез. На бесплодие (в том числе эндокринное) не указывала ни одна женщина. Общее число беременностей, приходившихся на 1 пациентку основной группы, составило 4,6(0,7), на 1 пациентку группы сравнения – 4,9(0,4), ($p = 0,710$). Статистически значимые различия были получены только по поздним выкидышам – в основной группе их число на 1 женщину составило 0,04(0,001), в группе сравнения – 0,03 (0,001), ($p < 0,001$).

Анализ анамнестических данных свидетельствовал о том, что среднее число гинекологических заболеваний на 1 пациентку основной группы – 2,9(0,1) – было статистически значимо больше, чем аналогичный показатель в группе сравнения – 2,0(0,1), ($p < 0,001$). В структуре перенесенной гинекологической патологии на первом месте в основной группе находился синдром предменструального напряжения (СПМН), на который указали 74,7% пациенток, на втором месте были воспалительные заболевания шейки матки – у 56,3% женщин, далее следовали гиперпластические процессы. На миому матки, развившуюся в репродуктивном периоде, указали 33,3% женщин основной группы, на гиперпластические процессы эндометрия – 21,8%. В группе сравнения аналогичные показатели составили 22,7%, 45,4%, 34,0% и 2,1% соответственно.

Статистически значимые различия были получены по таким заболеваниям, как СПМН ($p < 0,001$) и полипы эндометрия ($p < 0,001$). По остальным нозологическим формам гинекологической патологии статистически значимых различий не выявлено.

При анализе данных о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях обращает на себя внимание значительное число пациенток с патологией нервной системы, особенно такими ее проявлениями, как остеохондроз различных отделов позвоночника и астено-невротический синдром. В основной группе таких пациенток было 71,2%, в группе сравнения – 48,5% ($p < 0,001$). Второе место занимали заболевания молочных желез: на фиброзно-кистозную мастопатию указывали 56,3% женщин основной группы и 26,8% женщин группы сравнения ($p < 0,001$). Далее следовали указания на заболевания сердечно-сосудистой системы: в частности, варикозную болезнь отмечали 47,1% и 12,4% пациенток соответственно ($p < 0,001$). О гипертонии, развившейся после 35 лет, сообщили 44,8% пациенток основной группы и только 4,1% группы сравнения ($p < 0,001$). Сахарным диабетом 2 типа страдали 16,1% женщин основной группы и 3,1% группы сравнения ($p = 0,003$). Имелись указания на гипотиреоз, по поводу которого

получали лечение 9,2% женщин основной группы. В группе сравнения пациенток с такой патологией не было.

На следующем этапе оценивалось состояние здоровья женщин в период проведения исследования. Данные о гинекологическом статусе женщин на момент включения в группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Гинекологический статус женщин сравниваемых групп на этапе обследования

Заболевания	Код МКБ-X	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	P
		Число женщин в группе – %		
Миома матки	D25	30 34,4(5,1)	33 34,0(4,8)	0,954
Воспалительные заболевания шейки матки	N86	47 54,0(5,3)	44 45,4(5,1)	0,243
Пролапс гениталий	N81	28 32,2(5,0)	31 31,9(4,8)	0,965

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Другая выявленная патология была характерна для комплекса метаболических расстройств. В основной группе у большинства женщин диагностировались нарушения толерантности к глюкозе, а у каждой 5-й пациентки был выявлен сахарный диабет 2 типа (20,7%). Кроме того, у 65,5% женщин группы регистрировалось повышение артериального давления, которое требовало систематической фармакологической коррекции. Гипотиреоз был диагностирован у 44,8%, неалкогольная жировая дистрофия печени - у 26,4% пациенток основной группы. Различные стадии ожирения регистрировались у 68,9% женщин.

В группе сравнения, несмотря на высокий удельный вес женщин с ожирением 1 и 2 степени (43,2%), других проявлений метаболического синдрома, кроме избыточной массы тела, не наблюдалось. 53,6% пациенток страдали остеохондрозом, у 9,2% была диагностирована желчекаменная болезнь. При этом поражений сердечно-сосудистой системы и гиперинсулинемии не выявлялось.

Для дифференциации патогенеза нарушений, развившихся в менопаузальном периоде у женщин сравниваемых групп, и выбора подхода к лечению был проведен сравнительный анализ функции эндокринных органов, отвечающих за метаболические процессы в организме, а также оценивалось влияние метаболических изменений на сердечно-сосудистую систему пациенток.

Исследования уровня лептина в выделенных группах позволили выявить особенности у женщин с метаболическим синдромом. Было установлено,

что у всех пациенток уровень лептина повышается с увеличением массы тела, однако в основной группе показатели статистически более значимы, чем в группе сравнения (рис. 1).

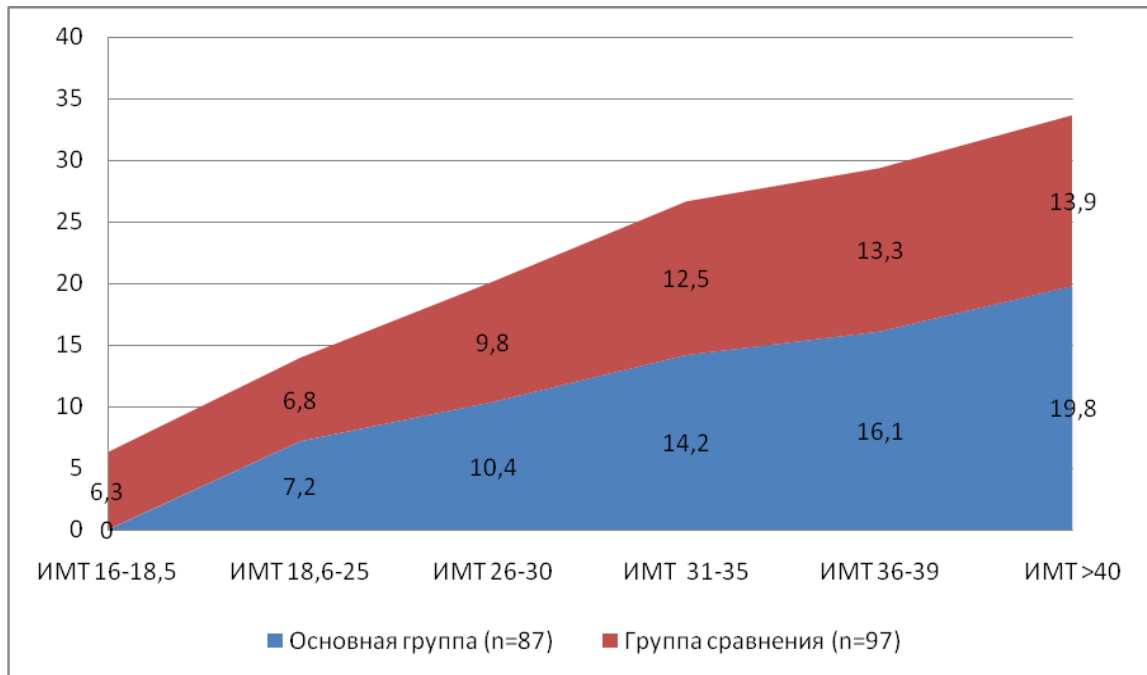


Рисунок 1 – Динамика содержания лептина в зависимости от массы тела пациенток выделенных групп

Учитывая тот факт, что уровень лептина физиологически связан с содержанием инсулина в крови, для получения более точного представления о формировании инсулинорезистентности у пациенток с МС нами было проведено сопоставление содержания инсулина, лептина и половых гормонов у женщин сравниваемых групп.

В основной группе при рассмотрении соотношения лептина и инсулина была выявлена прямая сильная корреляционная связь по шкале Чеддока ($r = 0,953$, $p = 0,031$). При рассмотрении зависимости содержания инсулина от массы тела женщин основной группы также установлена прямая сильная связь ($r = 0,933$, $p = 0,045$).

После проведения обследования сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 20,7(4,4)% пациенток основной группы, а у 79,3(4,4)% была выявлена толерантность к глюкозе. В группе сравнения пациенток с толерантностью к глюкозе не было.

В целом в основной группе содержание эстрадиола было в среднем в 2,2 – 2,7 раза ниже, а уровень тестостерона в 3-4 раза выше, чем в группе сравнения.

Полученные результаты позволили предположить, что в формировании МС в постменопаузе определяющее значение имеет не ИМТ и не

абсолютные показатели лептина как пускового механизма развития ожирения, а нарушения деятельности гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей секрецию как половых гормонов, так и периферических эндокринных органов. Для оценки периферической эндокринной регуляции обменных процессов было исследовано состояние тиреоидной системы и надпочечников.

Практически у всех пациенток группы сравнения функция щитовидной железы была нормальной, в то время как у 44,8% женщин основной группы имелись признаки гипотиреоидного состояния. В группе сравнения гипотиреоз был выявлен только у 2,1% женщин ($p = 0,000$). Первопричиной гипотиреоза являются гипоталамо-гипофизарные нарушения, о чем свидетельствует сильная корреляционная связь между уровнем лептина и показателем ТТГ в основной группе ($r = 0,956$ при $p = 0,0302$), не отмечаемая в группе сравнения.

Корреляционный анализ в основной группе позволил установить также заметную связь между содержанием лептина и Ат-ТПО ($r = 0,697$, $p = 0,326$) и между содержанием лептина и кортизолом ($r = 0,567$, $p = 0,355$) (по шкале Чеддока).

В группе сравнения корреляционный анализ показал обратную умеренную связь по Чеддоку между лептином и ТТГ ($r = -0,314$, $p = 0,624$), высокую прямую связь между лептином и Ат-ТПО ($r = 0,740$, $p = 0,197$), весьма высокую прямую связь – между лептином и кортизолом ($r = 0,938$, $p = 0,042$).

Отмечены статистически значимые различия у женщин с МС и без него по содержанию свободного Т4, который указывает непосредственно на функцию щитовидной железы ($p = 0,000$), а также по содержанию антител к тиреопероксидазе. У женщин основной группы уровень антител к тиреопероксидазе достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения, что свидетельствует о нарушении функции щитовидной железы.

У женщин с МС статистически значимо выше, чем в группе сравнения, уровень свободного кортизола и свободного тестостерона, при этом статистически значимо ниже уровень эстрадиола. Это может быть признаком нарушения внегонадной гормональной конвертации, на что могут указывать изменения сердечно-сосудистой системы и биохимических параметров.

Оценка деятельности сердечно-сосудистой системы женщин проводилась на основании суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Время мониторинга в обеих группах составило в среднем 23,4(0,7) часа. Всего измерений в основной группе проведено 52,4(0,4), в группе сравнения – 51,7(0,5). Гипертензивное состояние было диагностировано у 44,8(5,4)% женщин в основной группе и у 4,1(2,0)% в группе сравнения. Помимо гипертонии у 6,9% пациенток основной группы была обнаружена ишемическая болезнь сердца.

Биохимические показатели в основной группе подтверждали наличие изменений в сердечно-сосудистой системе и печени, у пациенток с повышенной массой тела средние показатели АЛТ и АСТ умеренно превышали лабораторные нормы.

Для оценки влияния ИМТ на биохимические показатели был проведен расчет корреляционных связей каждого показателя в группе. Была установлена прямая высокая связь по Чеддоку между АЛТ и ИМТ ($r = 0,780$, $p = 0,163$), между АСТ и ИМТ ($r = 0,867$, $p = 0,094$), между уровнем общего холестерина и ИМТ ($r = 0,876$, $p = 0,088$), между СРБ и ИМТ ($r = 0,910$, $p = 0,062$), коэффициентом атерогенности и ИМТ ($r = 0,935$, $p = 0,044$).

Практически у всех женщин группы сравнения биохимические показатели укладывались в лабораторную норму, за исключением холестерина: его уровень у пациенток с ИМТ 31-35 и выше составлял $6,1(0,2) - 6,3(0,2)$ ммоль/л. Достоверно значимые различия в сравниваемых группах отмечались по содержанию трансаминазы, холестерина и СРБ.

С учетом данных лабораторных и клинических исследований были определены основные патогенетические варианты развития метаболического синдрома у женщин в менопаузе: 1 вариант – МС у женщин с нормальным ИМТ, но композиционным преобладанием жировой ткани; 2 вариант – МС у женщин с ожирением различной степени выраженности. В обоих случаях имеет место лептино- и инсулинорезистентность.

Была разработана тактика терапии женщин с МС и алиментарным ожирением в менопаузе, основанная на лабораторных показателях с учетом риска возможных тромботических осложнений. Принципы выбора терапии для пациенток с алиментарным ожирением в менопаузе и женщин с МС были разными. В первом случае все методы были направлены на снижение веса и восполнение возрастного дефицита эстрадиола. Во втором случае терапия была направлена на лечение метаболического синдрома (независимо от выраженности ожирения), а ЗГТ усиливала эффект проводимой терапии.

Для женщин с алиментарным ожирением, клиническими проявлениями климактерического синдрома без изменений биохимического, гормонального профиля и стабильным состоянием сердечно-сосудистой системы (по данным СМАД) предлагалась схема терапии, включающая немедикаментозные и медикаментозные воздействия (сибутрамин, орлистат, флуоксетин, флувоксамин, агонисты имидазолиновых рецепторов при наличии гипертензивных состояний).

Для женщин с МС и проявлениями климактерического синдрома терапия строилась с учетом выявленной патологии печени, сердечно-сосудистой системы, инсулино- и лептинорезистентности и включала метформин (1000 мг), витамины группы В, кальциферол, фолиевую и аскорбиновую кислоту, препараты магния, кальция, гепатопротекторы, гормональные препараты для лечения

гипотиреоза (по рекомендации эндокринолога), гипотензивные препараты (по рекомендации кардиолога), статины (гиполипидемические препараты), по показаниям – левотироксин натрия в индивидуальных дозировках.

При сохранении тяжелых и среднетяжелых проявлений климактерического синдрома после нормализации сопутствующей патологии ряду женщин назначались короткими курсами монопрепараты ЗГТ (не более 3-х месяцев) в форме трансдермальной системы введения эстрадиола (Климара).

Через 6 месяцев терапии повторно оценивались показатели инсулина, ТТГ, Т4св, АТ-ТПО, глюкозы, печеночных ферментов, СМАД. У большинства пациенток как в основной, так и в сравниваемой группе были достигнуты положительные результаты: симптомы климактерического синдрома уменьшились или полностью исчезли. Тяжелых и среднетяжелых проявлений климакса после лечения не было выявлено ни у одной женщины.

Число женщин с крайними формами ожирения несколько снизилось в обеих группах. Однако нормальный ИМТ был зарегистрирован только у 8,0% пациенток основной группы и 21,6% женщин группы сравнения ($p = 0,008$). Композиционный состав тела женщин в обеих группах несколько улучшился. Отмечено общее снижение жировой массы в основной группе – до 28,2(2,3) кг/чел.

На фоне приема метформина и коррекции веса уровень лептина и инсулина в основной группе снизился. Превышение показателей сохранилось только у женщин с ожирением 2-3 степени. Статистически значимо ($p < 0,001$) во всех подгруппах повысились значения эстрадиола, что может быть связано с восстановлением гепатоцитов как проявлением конвертации гормонов на фоне системного приема метформина и снижения уровня сывороточного инсулина.

Анализ биохимических показателей через 6 месяцев лечения свидетельствовал о нормализации функции печени – снижении до нормальных лабораторных значений содержания трансаминаз, некотором снижении уровня холестерина, хотя у пациенток с ожирением его значения, даже на фоне приема статинов, были выше лабораторных норм. Снизился индекс атерогенности.

На фоне терапии существенно улучшились показатели сердечно-сосудистой системы женщин с гипертензивными состояниями и ишемическими поражениями сердца (рис. 2). В основной группе статистически значимо снизилось среднее систолическое и диастолическое давление – до 127,1(2,8) и 79,4(2,4) мм рт. ст. соответственно.

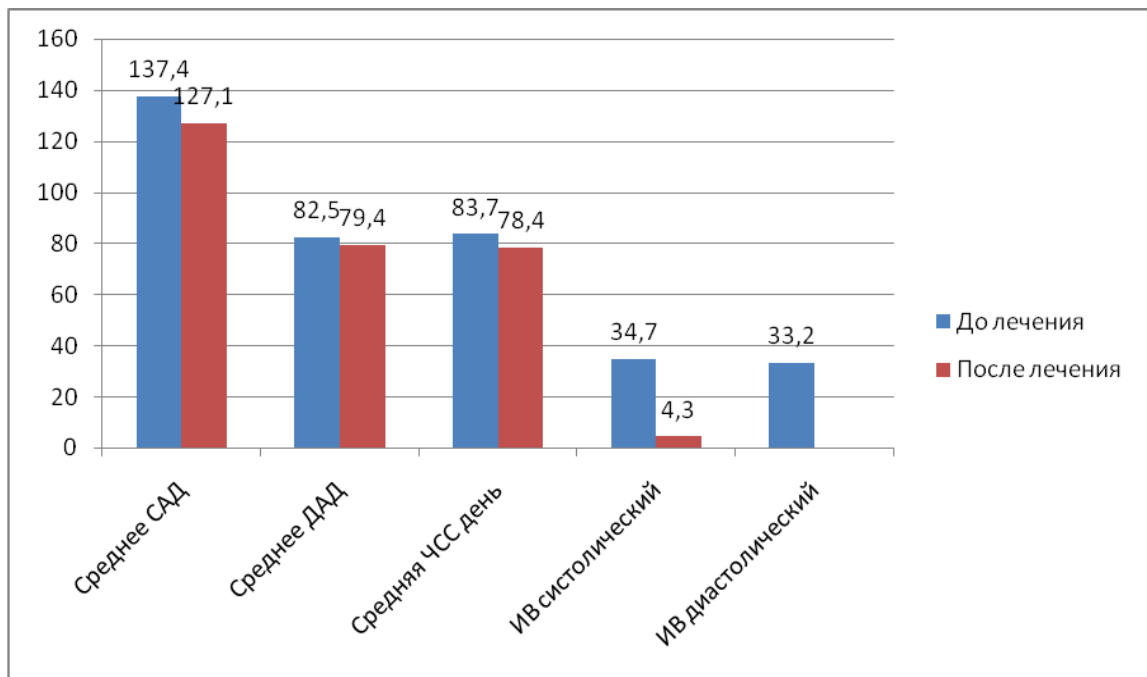


Рисунок 2 – Показатели СМАД у женщин основной группы до и после 6 месяцев гипотензивной комплексной терапии

Как показывают результаты исследования, предлагаемый нами дифференцированный подход к ведению женщин с патологической менопаузой позволяет практически полностью устранить проявления климактерического синдрома и адекватно скорректировать проявления МС. Вместе с тем выделение групп риска по развитию МС у женщин в менопаузе позволит существенно уменьшить фармакологическую нагрузку и предупредить развитие возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Для расчета факторов риска развития МС у пациенток использовали методику отношения шансов OR (C_i) с определением доверительного интервала. Согласно полученным результатам у пациенток с СПМН и полипами эндометрия риск развития метаболических нарушений в менопаузе в 10 раз выше, чем у женщин, не имеющих в анамнезе подобных патологий, а у пациенток с заболеваниями нервной системы (в частности астено-вегетативный синдром) - в 26 раз выше. Шансы развития МС у пациенток с гипертонией возрастали в 19 раз, с патологией сердечно-сосудистой системы - в 8 раз. Наибольшее значение в менопаузе имели такие состояния, как нарушение толерантности к глюкозе, – шансы развития МС у таких женщин повышались в 120 раз. Ожирение повышало шансы развития МС только в 3 раза.

На основе полученных результатов нами была сформирована балльная шкала оценки развития МС у женщин репродуктивного и менопаузального возраста (табл. 2).

Таблица 2 – Балльная оценка риска развития МС у женщин

Фактор риска	Код МКБ-Х	Число баллов
Гинекологическая патология в анамнезе		
Полип эндометрия	N84	2
Нарушения менструального цикла	N92	2
Синдром предменструального напряжения	N94.3	2
Соматическая патология в анамнезе		
Заболевания системы пищеварения	K00-K93	1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	I00-I99	1
Гипертония	I11.9	2
Заболевания нервной системы (астено-невротический синдром, остеохондроз позвоночника)	G55.1	2
Патология молочных желез	N60.1	1
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства	F40-F48	2
Сопутствующая соматическая патология		
Гипертония	I11.9	3
НАЖБП	K76.0	3
Нарушенная толерантность к глюкозе	R73.0	3
Гипотиреоз	E01	3
Желчекаменная болезнь	K80	1
Ожирение различной степени выраженности	E66.0	1
Ревматоидный артрит	M06.0	1
Общее число баллов		
Низкий риск – 1-5 баллов		
Средний риск – 6-9 баллов		
Высокий риск – 10 и более баллов		

Данная шкала легла в основу компьютерной программы критериев профилактики и терапии метаболического синдрома у женщин в менопаузе.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимой гинекологической патологией, кратно повышающей риск развития метаболического синдрома у женщин в менопаузе, явились СПМН и полипы эндометрия. Среди перенесенной экстрагенитальной патологии первостепенное значение имели заболевания нервной системы, в частности астено-вегетативный синдром, а также гипертония и патология сердечно-сосудистой системы. В менопаузе наибольшее значение имели нарушение толерантности к глюкозе, гипертония и гипотиреоз. Ожирение было менее значимым.

2. У женщин с МС общая жировая масса была почти в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p = 0,000$), в то время как среднее содержание тощей массы не имело статистически значимых различий в группах ($p = 0,237$). У женщин с МС содержание жировой ткани в области талии составило 41,3(1,4)%, а в группе сравнения только 32,7(1,2%) ($p = 0,000$). Аналогичная ситуация наблюдалась и при распределении жировой ткани в области бедер – в основной группе этот показатель составил 44,2(1,5)%, в группе сравнения – 26,9(1,3)% ($p = 0,000$). У женщин с нормальным ИМТ и МС среднее содержание жиров в композиционном составе тела составило 34,7(1,2)%, что статистически значимо выше аналогичного значения в группе сравнения – 25,3(2,1)% ($p < 0,001$).

3. Среднее значение инсулина в основной группе у женщин с ожирением 1 степени составило 34,1(0,3) мкЕд/мл, с ожирением 2 степени – 33,4(0,1) мкЕд/мл и ожирением 3 степени – 37,5(0,2). При рассмотрении соотношения лептина и инсулина была выявлена прямая сильная корреляционная связь по шкале Чеддока ($r = 0,953$, $p = 0,031$). Также была установлена прямая сильная связь ($r = 0,933$, $p = 0,045$) между содержанием инсулина и массой тела женщин с МС.

4. Независимо от ИМТ среднее содержание эстрадиола у всех пациенток с МС оказалось примерно одинаковым, в то время как уровень свободного тестостерона был статистически значимо выше у пациенток со 2 и 3 степенью ожирения. Если у пациенток с повышенным или нормальным ИМТ среднее содержание тестостерона составляло 1,4(0,2) и 1,5 (0,3), то у пациенток со 2-3 степенью ожирения эти значения увеличивались почти в 4 раза и достигали 6,4(0,2), ($p < 0,001$). У женщин без МС среднее содержание эстрадиола было достоверно выше, чем у пациенток основной группы при любой степени ожирения, а среднее содержание свободного тестостерона ни у одной женщины не превышало референтных значений.

5. Значимых различий по содержанию тиреоидных гормонов в зависимости от массы тела у женщин с МС не выявлялось. Однако имелась прямая сильная связь между содержанием лептина и уровнем ТТГ ($r = 0,956$, при $p = 0,0302$), заметная связь между содержанием лептина и Ат-ТПО ($r = 0,697$, $p = 0,326$) и заметная связь между содержанием лептина и кортизолом ($r = 0,567$, $p = 0,355$) (по шкале Чеддока). Корреляционный анализ в группе сравнения показал обратную умеренную связь по Чеддоку между уровнем лептина и ТТГ ($r = -0,314$, $p = 0,624$), высокую прямую связь между уровнем лептина и Ат-ТПО ($r = 0,740$, $p = 0,197$), весьма высокую прямую связь – между лептином и кортизолом ($r = 0,938$, $p = 0,042$).

6. У женщин с МС была установлена прямая высокая связь по Чеддоку между АЛТ и ИМТ ($r = 0,780$, $p = 0,163$), между АСТ и ИМТ ($r = 0,867$, $p = 0,094$), между уровнем общего холестерина и ИМТ ($r = 0,876$, $p = 0,088$), между СРБ и ИМТ ($r = 0,910$, $p = 0,062$), коэффициентом атерогенности и ИМТ ($r = 0,935$, $p = 0,044$). У пациенток без МС биохимические показатели укладывались в лабораторную норму, за исключением холестерина.

7. У женщин с МС максимальные значения систолического АД составляли 147(3,2) мм рт. ст., диастолического – 95,4(2,7) мм рт. ст., в группе сравнения эти показатели были статистически достоверно ниже – 125,4(2,8) мм рт. ст. и 85,3(1,9) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,002$). Частота снижения АД в течение дня у женщин с МС в среднем составляла 3,6(0,8)%, что было статистически значимо ниже показателей группы сравнения, которые приближались к нормальным и составляли 10,4(0,7)% ($p < 0,001$).

8. После 6 месяцев терапии у женщин с МС снизилось содержание лептина и инсулина. Превышение показателей отмечалось только у женщин с ожирением 2-3 степени. Свободный тестостерон во всех подгруппах был в пределах лабораторной нормы. Статистически значимо ($p < 0,001$) во всех подгруппах повысились значения эстрадиола. Биохимические показатели свидетельствовали о нормализации функции печени. Снизился индекс атерогенности, что наиболее статистически значимо было у женщин с 1-2-3 степенью ожирения: $p = 0,005$, $p = 0,008$, $p = 0,001$ соответственно.

9. Балльная шкала позволяет ранжировать женщин по группам риска развития МС. Женщинам со средним или высоким риском развития МС необходимо исследование композиционного состава тела, проведение общеклинических, гормональных и ультразвуковых исследований в перименопаузальном периоде. При выявлении отклонений от лабораторных норм показано углубленное обследование и терапия выявленных нарушений до наступления менопаузы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех женщин в перименопаузе, имеющих пограничный или высокий ИМТ, необходимо оценивать риск развития МС.

2. Женщинам со средним и высоким риском развития МС рекомендуется проведение обследования каждые 6 месяцев в первый год менопаузы в следующем объеме:

– определение ИМТ, соотношения ОТ/ОБ и исследование композиционного состава тела биоимпедансным методом;

– общеклинические исследования – общий анализ крови с определением ферритина; биохимический анализ (общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза крови, билирубин – прямой и общий, креатинин, холестерин и его фракции, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза);

– гормональное обследование: определение уровня лептина, инсулина, эстрадиола, ТТГ, Т4 свободного, антител к тиреопероксидазе;

– УЗИ брюшной полости, молочных желез, органов малого таза.

3. Комплексное лечение женщин с выявленным МС необходимо проводить совместно с эндокринологом, диетологом и кардиологом.

4. Перед назначением терапии климактерического синдрома женщинам с высокой массой тела необходимо проведение дифференциальной диагностики алиментарного ожирения и МС.

5. Климактерические симптомы, нередко сопровождающие период менопаузы, следует отличать от клинических проявлений МС и тех заболеваний, которые сопутствуют или осложняют имеющуюся патологию в этот период жизни женщины.

6. Терапия климактерического синдрома у женщин с алиментарным ожирением и патологическим ожирением, являющимся клиническим проявлением МС, различается: в первом случае возможно использование препаратов заместительной гормональной терапии, в случае МС предпочтительнее использовать фитоэстрогены, проводить адекватную терапию сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни и корректировать функциональное состояние печени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблематики, связанной с профилактикой и коррекцией метаболических нарушений у женщин в менопаузе. В связи с изложенным возможно дальнейшее продолжение работы по исследованию патогенеза ожирения, центральных механизмов регуляции гормонального обмена в период менопаузы, а также разработка мер коррекции возможных осложнений менопаузального периода, ассоциированных с ожирением. Кроме того, заслуживают внимания вопросы патогенеза сердечно-сосудистых и неврологических нарушений у женщин в менопаузе, возможности их профилактики и терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шулукиан, З.Е. Эффективность деятельности самарского перинатального центра и связь с научной школой / З.Е. Шулукиан, Р.Б. Балтер, В.Н. Балашова // Новая наука: история становления, современное состояние, перспектива развития: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Волгоград: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. - С. 138-140.
2. Шулукиан, З.Е. Роль медико-социальных характеристик женщин с СПКЯ в программе ЭКО / З.Е. Шулукиан, О.А. Ильченко, Р.Б. Балтер // Новая наука: история становления, современное состояние, перспектива развития: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Волгоград: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. - С. 141-145.
3. Шулукиан, З.Е. Медико-социальная характеристика женщин с ановуляторным бесплодием в зависимости от метаболических нарушений / З.Е. Шулукиан, О.А. Ильченко, А.Р. Ибрагимова // Новая наука: история становления, современное состояние, перспектива развития: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Волгоград: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. - С. 131-135.
4. Шулукиан, З.Е. Особенности содержания лептина, инсулина и половых гормонов у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом / З.Е. Шулукиан, Р.Б. Балтер, Э.Н. Малютина // Новая наука: история становления, современное состояние, перспектива развития: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Волгоград: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. - С. 145-148.
5. Шулукиан, З.Е. Роль тиреоидных и надпочечниковых гормонов в формировании метаболического синдрома у женщин в менопаузе / З.Е. Шулукиан, Л.С. Целкович, Т.В. Иванова // Новая наука: история становления, современное состояние, перспектива развития: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Волгоград: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. - С. 149-150.
6. Шулукиан, З.Е. Характер клинических проявлений климактерического синдрома и композиционного состава тела у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом / З.Е. Шулукиан, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова и др. // Медицинский совет. Т.13. – 2021. – С. 170-175.
7. Шулукиан, З.Е. Особенности анамнеза, состояния соматического и гинекологического здоровья женщин с менопаузальным метаболическим синдромом / З.Е. Шулукиан // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2021. – Т. 9. – С. 75-79.
8. Шулукиан, З.Е. Особенности гормонального статуса работниц нефтеперерабатывающего производства, страдающих вторичным бесплодием / З.Е. Шулукиан, О.А. Ильченко, Э.Н. Малютина, Т.В. Иванова и др. // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи: матер. научно-практ. конф., посвящ. 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2021. – С. 38-41.
9. Шулукиан, З.Е. Особенности течения беременности у женщин, перенесших ЭМА по данным доплерометрии / З.Е. Шулукиан, О.Н. Беленькая, Т.А. Пугачева, Т.В. Иванова и др. // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи: матер. научно-практ. конф., посвящ. 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2021. – С. 42-43.
10. Шулукиан, З.Е. Характер изменений содержания лептина у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы / З.Е. Шулукиан, Р.Б. Балтер, О.В. Буханова, А.Ю. Рябов и др. // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи: матер. научно-практ. конф.,

посвящ. 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2021. – С. 98-102.

11. Шулукийн, З.Е. Особенности клинического течения хронической ановуляции у женщин, страдающих метаболическими нарушениями / З.Е. Шулукийн, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович, Е.В. Кулагина и др. // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи: матер. научно-практ. конф., посвящ. 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2021. – С. 102-105.

12. Шулукийн, З.Е. Результаты микроскопического и бактериологического исследования органов репродуктивной системы женщин в бесплодной паре / З.Е. Шулукийн, О.А. Ильченко, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи: матер. научно-практ. конф., посвящ. 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2021. – С. 465-469.

13. Шулукийн, З.Е. Особенности уродинамических нарушений у женщин, перенесших гинекологические операции / З.Е. Шулукийн, А.Ю. Богдасаров, Л.Ю. Давидян, Т.А. Богдасаров // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи: матер. научно-практ. конф., посвящ. 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2021. – С. 469-472.

Авторские свидетельства

«Оптимизированная программа критериев профилактики и терапии метаболического синдрома у женщин в менопаузе». Свидетельство РФ о госрегистрации № 2119667032 З.Е. Шулукийн, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, О.А. Ильченко, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова, Т.А. Пугачева, А.Е. Диков; ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения РФ.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

Ат-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ИМТ – индекс массы тела

ИВ – индекс выброса

МС – метаболический синдром

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПМН - синдром предменструального напряжения

СРБ – С- реактивный белок

ТТГ – тиреотропный гормон щитовидной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ - электрокардиограмма

Шулюкян Зепюр Егизаровна

**ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Отпечатано в типографии