

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ШУЛУКЯН ЗЕПЮР ЕГИЗАРОВНА

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Р.Б. Балтер

Самара – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МЕНОПАУЗОЙ.....	11
1.1. Современный взгляд на механизм развития метаболических нарушений у женщин в менопаузе.....	11
1.2. Возможности дифференциальной диагностики менопаузальных метаболических расстройств и патологий, вызванных соматическими причинами	17
1.3. Варианты фармакологической коррекции метаболических нарушений у женщин в менопаузе.....	22
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Материал исследования.....	30
2.2. Методы иммуноферментного анализа периферической крови (определение уровня лептина, надпочечниковых, тиреоидных и половых гормонов).....	31
2.3. Общеклинические исследования периферической крови: биохимическое исследование, общий анализ крови и коагулограмма	32
2.4. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы (холтеровское мониторирование, УЗ-исследование сердца и сосудов).....	32
2.5. Статистическая обработка материала	33
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	34
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И СОЦИАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И БЕЗ НЕГО В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ	34

3.1. Социальные характеристики женщин выделенных групп	34
3.2. Проявления метаболического синдрома у женщин выделенных групп	35
3.3. Акушерско-гинекологический анамнез женщин выделенных групп.....	40
3.4. Соматический анамнез женщин сравниваемых групп.....	43
3.5. Гинекологическая патология, выявленная в период обследования женщин выделенных групп	46
3.6. Экстрагенитальная патология, выявленная в период обследования женщин выделенных групп	47
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ	49
4.1. Сравнительный анализ содержания лептина, инсулина и половых гормонов у женщин выделенных групп.....	49
4.2. Сравнительный анализ содержания тиреоидных и надпочечниковых гормонов у женщин выделенных групп.....	54
4.3. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы и биохимических показателей женщин сравниваемых групп.....	57
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ, ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В МЕНОПАУЗЕ.....	63
Глава 6. ПРОФИЛАКТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ	75
Заключение.....	79
Выводы.....	101
Практические рекомендации.....	104
Перспективы дальнейшей разработки темы	105
Список литературы	106
Список сокращений	126
Приложения.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

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 [О.Л. Глазкова, С.В. Шмелева, 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, М.В. Глухова, Н.В. Сумина, Г.В. Знобищева, 2013; Л.В. Коваленко, 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 [В.В. Данькина, И.А. Данькина, А.А. Чистяков, К.В. Данькин, 2020; 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 мониторинга (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 в развитии метаболического синдрома у женщин в менопаузе. 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 менопаузе.

Теоретическая и практическая значимость.

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 менопаузе.

Методология и методы исследования.

Методология исследования основана на изучении и обобщении литературных сведений по проблеме метаболических нарушений в период менопаузы. 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.

Объект и этапы исследования.

На первом этапе проводился ретропроспективный анализ состояния здоровья и лабораторных показателей 184 женщин, находившихся в менопаузе от 1 года до 5 лет. Из них у 87 был диагностирован метаболический синдром – они составили основную группу, у 97 метаболических нарушений выявлено не было – эти женщины составили группу сравнения. У всех пациенток менопауза была естественной.

Исследования проводились на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», филиал «Родильный дом № 25», в период с 2016 по 2020 годы.

На втором этапе проведена оценка разработанных мер профилактики и терапии выявленных метаболических расстройств. Второй этап проводился параллельно с первым и включал обследование, профилактику и фармакологическую коррекцию здоровья пациенток. Третий, заключительный этап – внедрение в практическое здравоохранение мер профилактики и терапии метаболических нарушений в менопаузе.

Личный вклад автора заключается в проведении ретропроспективного обследования и лечения 184 женщин 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.

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 диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедральном совещании кафедры ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом совете ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», 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 Российской Федерации, 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).

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).

Соответствие паспорту специальности.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

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, входящих в перечень ВАК РФ. 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МЕНОПАУЗОЙ

При анализе литературы по акушерству и гинекологии за последние 10 лет обращает на себя внимание крайне ограниченное число публикаций, посвященных нарушениям женского здоровья в менопаузе [13, 37, 38]. Между тем, учитывая тенденции к увеличению продолжительности жизни и необходимость длительного сохранения работоспособности, вопросы, касающиеся качества жизни в этот период, становятся чрезвычайно актуальными [39, 155]. Если 20-30 лет назад на первом месте, определяющем качество жизни женщин в менопаузе, стояли вегето-сосудистые проявления климактерического синдрома [171], то в настоящее время все больше женщин страдает метаболическими расстройствами, крайним проявлением которых является сахарный диабет (СД) 2 типа и кардиоваскулярные заболевания [107, 144, 207, 204], в частности гипертоническая болезнь и ишемические поражения сердца [4, 11, 80, 123, 206], венозные тромбозы [143]. Доказана корреляционная связь между ожирением в перименопаузе и развитием рака молочной железы (РМЖ) [109] и гиперпластических процессов в эндометрии [7, 81, 136, 161]. Указанные состояния существенно влияют на качество жизни и смертность женщин [193], что вызывает острую необходимость выяснения патогенетических путей развития этих нарушений и разработки мер профилактики и терапии метаболических нарушений с учетом возрастных изменений женского организма.

1.1. Современный взгляд на механизм развития метаболических нарушений у женщин в менопаузе

Современные представления о климактерическом периоде основаны на результатах изучения влияния яичниковых гормонов и их фракций на женский организм. В частности, рассматривается биологическое действие наиболее активной в репродуктивном периоде фракции эстрогенов – эстрадиола [46, 177].

В менопаузальный период в женском организме преобладает эстрон, который позволяет поддерживать универсальные метаболические процессы, поскольку специфические эстрогеновые рецепторы присутствуют практически во всех тканях и органах женского организма, несмотря на то, что эстрон в 2-5 раз менее активен, чем эстрадиол [89]. В постменопаузе соотношение эстрон/эстрадиол составляет примерно 1/10. Источником эстрона считается андростендион, который проходит этапы деметилирования C19 и восстановления ароматичности А-цикла [126], в то время как эстрадиол синтезируется из тестостерона [77, 84, 114, 164]. Указанные процессы осуществляются в фолликулярном аппарате яичников и надпочечниках. Кроме того, эстрон способен конвертироваться в эстрадиол в печени, коже, мышцах, жировой ткани и эндометрии [90].

Доказано изменение композиционного состава тела после наступления менопаузы – снижение мышечной и костной массы, увеличение количества висцерального жира, что также ассоциируют с гормональным и белковым синтезом [28, 29, 115, 127, 134].

В печени превращение эстрадиола в эстрон осуществляется под действием алкогольоксидоредуктаз, катализирующих дегидрирование 17-гидроксистероидов [94, 131, 188]. После этого метаболизм эстрона может осуществляться по трем направлениям. Во-первых, он может гидроксилироваться до 16α-гидроксиэстрона, который затем превращается в эстриол (промежуточная фракция) и в виде конъюгатов выводится с желчью или мочой [120]. Во-вторых, путем конъюгации эстрон может превращаться в эстрон-сульфат, который не обладает биологической активностью и служит эстрогеновым резервом организма, накапливаясь в различных тканях организма [42]. Третий путь – это гидроксилирование до форм 2-гидроксиэстрона и 4-гидроксиэстрона, известных как катехолэстрогены [194]. В дальнейшем катехолэстрогены под действием катехолоксиметилтрансферазы трансформируются в 2-метокси- и 4-метоксисоединения [199, 201].

Вне печени такая трансформация катехоламинов в метоксилированные эстрогены осуществляется с помощью катехол О-метилтрансферазы (COMT).

При дефектах функции гепатоцитов в условиях инактивации ферментами фазы II катехолэстрогены могут подвергаться окислению до реактивных хинонов и семихинонов, которые способствуют канцерогенезу, ассоциированному с эстрогенами [154, 197, 200].

Отметим, что катехолэстрогены являются не только субстратами для СОМТ, но и катехоламинами, такими как дофамин, норэпинефрин и адреналин, а также мощными конкурентными ингибиторами СОМТ, тирозингидроксилазы и могут влиять как на биосинтез катехоламинов, так и на метаболизм в целом [138, 145, 208].

Тирозингидроксилаза является ферментом, необходимым для гидроксилирования L-тирозина в L-ДОФА, которая, в свою очередь, декарбоксилируется с помощью фермента L-ДОФА-декарбоксилазы и превращается в дофамин [150, 184].

Согласно множеству исследований дофамин может ингибировать секрецию тиреотропина (ТТГ) гипофизом, тем самым стимулируя органификацию йода в фолликулах щитовидной железы [27]. При влиянии дофамина снижается базальный уровень секреции ТТГ. В свою очередь тиреоидные гормоны в сочетании с адреналином и инсулином повышают захват кальция клетками, увеличивают в них концентрацию цАМФ, а также стимулируют транспорт аминокислот и углеводов через клеточную мембрану [103]. Были проведены исследования, показывающие, что ингибирующее влияние L-допамина на секрецию тиреоидных гормонов происходит путем активации дофаминовых рецепторов тироцитов [10, 22].

Что касается обменных процессов, то основным гормоном, регулирующим энергетический обмен в организме, в настоящее время считается лептин, который относится к сигнальным белкам (цитокинам), образуемым жировой тканью [17]. В норме секреция лептина носит импульсный характер и подчиняется суточному ритму с ночным подъемом [36]. Обычно непосредственно после пробуждения уровень лептина низкий, а перед сном высокий. В секреции лептина важную роль играют биоритмы, длительность и качество сна [47]. Отме-

тим, что лептин необходим для нормальной реализации репродуктивной функции, что подтверждается экспериментальными работами Aubry C.E., Meier C.A. (2002), в которых показано повышение плодовитости у мышей [99]. В то же время Rosenbaum M., Liebel R.L. (1998) также в экспериментальных работах на мышах доказали, что при уменьшении рациона питания и снижении уровня лептина у животных полностью угасает репродуктивная функция [180]. Механизм регуляции полового поведения и репродуктивной функции осуществляется лептином опосредованно, через изменение секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также посредством прямого влияния на гипофиз [159, 200, 205]. В работе Spicer L.J., Francisco C.C. (1977) было доказано, что лептин ингибирует синтез эстрадиола в гранулезных клетках яичников [189].

При рассмотрении связи лептина с дофамином было обнаружено, что прямая стимуляция гипоталамуса лептином вызывает повышение уровня дофамина на 40% и увеличение активности транскрипции гена дофамина в 2,5 раза [1, 5].

Отметим, что была выделена модель регуляции энергетического баланса организма посредством лептина с вовлечением гипоталамических анаболического (нейропептид Y) и катаболического (α -меланоцитостимулирующий гормон и кортикотропин-рилизинг гормон) путей [21].

Лептин считается одним из регуляторов пищевого поведения [48]. Механизм этого регулирования представлен в литературе следующим образом: лептин связывается с гипоталамическими рецепторами, что приводит к прекращению нейронами продукции нейротрансмиттера – нейропептида Y (NPY), который, в свою очередь, является непосредственным стимулятором аппетита, обладает выраженным периферическим вазоконстрикторным действием (одна из причин гипертензии), стимулирует рост жировой ткани [49, 50, 60, 87]. Предполагается, что связь между лептином и ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормон) может осуществляться посредством α -меланоцитстимулирующего гормона [59]. Это подтверждается тем, что при блокировании лептина (кахексия у

людей или экспериментальное голодание у животных) нарушается суточная импульсная секреция ЛГ и развивается аменорея [63, 182]. Однако на фоне усиленного питания менструальный цикл восстанавливается параллельно восстановлению уровня лептина и повышению концентрации ЛГ [61, 62, 152].

Секреция лептина осуществляется преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, небольшое количество производится паракринным и аутокринным способом в яичниках, плаценте и гипофизарно-гипоталамических структурах [18, 67, 86]. Экспрессия *ob*-гена (контролирующего синтез лептина) обнаружена в слизистой желудка, частично в скелетных мышцах и протоках молочных желез [141, 166].

Доказано, что глюкокортикоиды (в частности, кортизол) влияют на синтез лептина [35]. Имеются работы, в которых показано, что имеется обратная корреляция между выбросами лептина, кортизола и АКТГ, поскольку рецепторы к лептину обнаружены в мозговом веществе надпочечников [93, 140]. Было установлено также, что лептин участвует в фосфорилировании и активации тирозингидроксилазы, тем самым стимулируя синтез катехоламинов (в частности, дофамина) [160, 174].

Кроме лептина одним из регуляторов энергетического обмена в организме является инсулин, в связи с чем до настоящего времени активно обсуждается взаимовлияние инсулина и лептина [6, 8, 168]. В отдельных работах показано, что лептин увеличивает образование глюкозы и снижает содержание гликогена в печени [169]. Однако до настоящего времени неизвестно, как именно влияет лептин на метаболизм глюкозы в печени – аналогично инсулину или нет [2, 16].

В исследовании, рассматривающем содержание лептина у лиц с сахарным диабетом 1 типа, указывалось, что до назначения инсулинотерапии уровень лептина был низким, однако после начала лечения уровень лептина повышался пропорционально количеству вводимого инсулина [40].

Вместе с тем в ряде работ отмечается, что у здоровых людей нет корреляции между уровнем инсулина и лептина, а у пациентов с сахарным диабетом

2 типа уровень лептина в сыворотке крови выше, чем у здоровых людей, и не зависит от объема висцерального жира [41, 70, 81, 170].

Самые высокие показатели лептина натошак были зарегистрированы у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью [16]. Имеются работы, в которых подчеркивается, что у пациентов с липодистрофией при полном отсутствии жировой ткани крайне низкий уровень лептина сочетается с сахарным диабетом 2 типа [53, 76].

Изучение внешних воздействий, приводящих к изменению уровня лептина в крови, позволило установить, что после нескольких дней усиленного питания содержание лептина увеличивается, при голодании – наоборот, снижается [20]. В то же время при замере уровня лептина непосредственно после приема пищи заметных колебаний его содержания выявлено не было, в связи с чем последовал вывод о том, что, вероятно, регуляция экспрессии лептина пищей опосредуется инсулином [26]. Обнаружена прямая корреляция между пиком секреции инсулина во время приема пищи и повышенной секрецией лептина [34]. Повышение уровня инсулина приводит к повышению уровня лептина, а снижение концентрации инсулина соответственно сопровождается уменьшением содержания лептина [56].

К биологическим эффектам лептина относят такие состояния, как гипертензия, увеличение частоты сердечных сокращений, регуляция термогенеза [97]. Последний эффект обусловлен процессами окисления и фосфорилирования в митохондриях адипоцитов белой жировой ткани.

К биологическим эффектам лептина можно отнести регуляцию массы тела (при избытке висцерального жира ускоряет процессы липолиза и уменьшает содержание триглицеридов в белой жировой ткани). Кроме того, лептин блокирует синтез и высвобождение NPY, подавляя чувство голода, снижает тревожность путем угнетения дофаминергических нейронов гипоталамуса [98, 116].

Таким образом, на уровень катехоламинов оказывают влияние эстрогены (в частности, продукты метаболизма эстрогена в печени), глюкокортикоиды – посредством модулирования синтеза лептина, который, в свою очередь, является

продуктом адипоцитов, а его биологическое действие тесно связано с количеством висцерального жира и продукцией инсулина [69, 185, 202].

Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что пусковым механизмом нарушений состояния здоровья, связанных с климактерическим периодом, является изменение соотношения эстрадиол-эстрон, приводящее к изменению регуляции синтеза катехоламинов (в частности, дофамина, серотонина) и NPY (стимулирующего рост жировой ткани). Далее образуется замкнутый круг, в котором участвуют лептин, глюкокортикоиды, инсулин и гормоны щитовидной железы, также оказывающие непосредственное влияние на метаболические изменения и энергообмен женского организма [112, 121].

Вместе с тем, рассматривая вопросы, касающиеся метаболических нарушений, развившихся в климактерическом периоде, объяснять все происходящие процессы исключительно с позиций изменения эстрогенного синтеза некорректно. На наш взгляд, при выборе лечебных средств, восстанавливающих здоровье женщины в этот период жизни, необходимо учитывать состояние соматического здоровья и четко дифференцировать причины метаболических расстройств. Вопросам дифференциальной диагностики метаболических нарушений у женщин старшего возраста посвящена следующая подглава.

1.2. Возможности дифференциальной диагностики менопаузальных метаболических расстройств и патологий, вызванных соматическими причинами

Как было сказано выше, основным органом, в котором осуществляется конвертация половых гормонов, является печень. Одной из основной функций печени является синтез белков, гликогенов, окисление жирных кислот, депонирование и обмен витаминов, депонирование микроэлементов (меди, цинка, марганца и т.д.), синтез большинства ферментов, регуляция системы гемостаза [130]. При разрушении гепатоцитов, вызванном различными причинами, логично ожидать нарушения регуляции всех перечисленных процессов. Механиз-

мы разрушения гепатоцитов при различных этиопатологических воздействиях на печень широко обсуждаются в литературе. В частности, при вирусном повреждении наиболее часто включается механизм цитолиза или цитопатии, в результате чего происходит разрушение органелл клетки. Кроме того, существует иммунный механизм клеточного повреждения, вызываемого активацией резидентных макрофагов печени. Рассматриваются также процессы аутоиммунного повреждения гепатоцитов и индукция апоптоза гепатоцитов [80]. При отсутствии бактериально-вирусных воздействий разрушение гепатоцитов может быть вызвано различными токсинами (от этанола до антибиотиков и салицилатов) [82]. В этом случае нарушаются процессы перекисного окисления липидов в клетке, вызывающие изменение проницаемости клеточных мембран гепатоцитов, нарушаются функции митохондрий, что приводит к замедлению синтеза АТФ. Активируется апоптоз клеток и система комплемента, что впоследствии также приводит к дистрофическим изменениям в печени [149].

Что касается участия в энергетическом обмене, то, как было сказано выше, в печени происходят процессы гликогеногенеза, гликогенолиза и глюконеогенеза [157]. При повреждении или нарушении функции гепатоцитов наиболее часто развивается гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе. При этом уровень инсулина остается нормальным или повышается, что объясняется снижением числа гепатоцитов, способных метаболизировать глюкозу и вырабатывать инсулиназу. При повреждениях гепатоцитов также возможно снижение уровня лактата в крови и изменение источника энергии с углеводов на жиры (триаглицеролы) [156].

В отношении белкового обмена нарушение функции и числа гепатоцитов приводит к развитию гипо- и диспротеинемии (изменению соотношения глобулинов с преобладанием α_2 - и β -глобулинов), снижается уровень гаптоглобина и трансферрина. В крови пациенток с поражением печени увеличивается содержание аминотрансфераз и их соотношение. Возможно развитие геморрагического синдрома [192].

Что касается нарушений жирового обмена, то они проявляются дефицитом желчных кислот, что, в свою очередь, приводит к изменению процессов

расщепления и всасывания жиров в кишечнике. Нарушается синтез и окисление фосфолипидов, липопротеинов, холестерина и триацилглицеролов. Все перечисленное сопровождается появлением повышенного количества кетоновых тел и снижением синтеза липопротеинов (клинически проявляется инфильтрацией и жировой дистрофией печени) [163].

Отметим, что жировая дистрофия печени (НАЖБП) достаточно часто присутствует у женщин с высокой массой тела. Причиной ее развития наиболее часто является недостаток в рационе липотропных веществ, таких как витамин В₁₂, холин или метилфолат [195]. Нарушение липидного обмена является одним из значимых факторов, принимающих участие в развитии НАЖБП. При этом длительное течение НАЖБП, с одной стороны, способствует дальнейшему прогрессу патологического процесса в печени с развитием фиброза печени и печеночной недостаточности. С другой стороны, НАЖБП тесно связана с метаболическим синдромом и признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [163, 175].

Обмен гормонов при патологии печени также заслуживает особого внимания, поскольку клинические проявления гормональной недостаточности или избыточности универсальны, а меры, принимаемые для их регуляции, зависят от причины, вызвавшей нарушение. Как было указано в предыдущем разделе, в печени осуществляется синтез эстрогена, тирозина и транспортных белков, процессы инактивации гормонов (в частности, конъюгации стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами), расщепление инсулина, окислительное дезаминирование серотонина и гистамина [187]. Соответственно нарушения всех перечисленных процессов могут вызывать клинические проявления той или иной формы эндокринной патологии [25, 106].

Отметим еще раз, что функция печени взаимосвязана с уровнем лептина, который влияет непосредственно на гепатоциты, стимулируя окисление жирных кислот в митохондриях. Действие этого механизма проявляется посредством стимуляции активируемой протеинкиназы (АМРК). Лептин ограничивает накопление триглицеридов в гепатоцитах и регулирует степень фиброза при

репарации. Как было указано выше, содержание лептина коррелирует с тяжестью липодистрофии печени, однако не зависит от выраженности воспалительного процесса или фиброза. Предполагается, что это объясняется лептинорезистентностью гепатоцитов при гиперлептинемии [203].

Помимо печени в развитии метаболических нарушений в женском организме принимают участие почки [30, 31]. Именно с ними наиболее часто связывают такое состояние, сопровождающее ожирение, как гипертония. В публикациях за последние 10 лет неоднократно рассматривались вопросы влияния избыточного жира на функцию почек [73]. В частности, было доказано, что почки, как и сердечно-сосудистая система, являются наиболее уязвимым органом-мишенью [14, 75, 85]. В отчетах Фрамингемского исследования, проводившегося в 1998-2004 годах, отмечался двухкратный рост числа пациентов с ожирением, страдающих поражением почек. Причем этот рост наблюдался на каждой стадии хронической болезни почек [122]. В связи с пандемией ожирения и развитием нарушений функции почек у таких пациентов в нефрологии введена новая нозологическая единица – гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) [124]. Биоимпедансное исследование 22480 взрослых пациентов, проведенное Kang S.H. et al. (2015), свидетельствовало о том, что увеличение содержания жировой ткани (низкое, среднее и высокое) сопровождается увеличением частоты встречаемости хронической болезни почек (ХБП) с 6,9 % до 13,9 % и 25,2 % соответственно [141].

На основе данных о патогенезе Федорова Е.Ю. (2005) сформулированы следующие основные направления развития ГПО [75]:

- 1) ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани;
- 2) влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии;
- 3) нарушение системной и почечной гемодинамики.

Поражения почек у пациентов с избыточным содержанием висцерального жира связывают с высокой метаболической активностью адипоцитов [75]. Провоспалительные цитокины, вырабатываемые адипоцитами (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), запускают системный воспалительный процесс, кото-

рый сопровождается развитием оксидативного стресса, нарушением метаболизма липидов и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличением продукции инсулина и формированием инсулинорезистентности [30, 33, 44, 45].

Iyengar N.M. и соавт. (2017) с воспалительными эффектами гипертрофированных адипоцитов связывали также риски избыточной продукции ароматазы в молочных железах с повышенным риском развития рака молочной железы [137].

По мнению Вялкова А.А. и соавт., одним из главных механизмов поражения почек, индуцируемого адипоцитокинами, является общая дисфункция эндотелиоцитов почечных клубочков [12]. Доказано, что у больных с ХБП содержание лептина прямо пропорционально индексу массы тела [167].

Поскольку рецепторы к лептину располагаются в эпителиальных клетках почечных канальцев, высказано предположение, что лептин оказывает прямое повреждающее действие на структуру и функцию почек. Locatelli F. (2006) было подтверждено, что лептин, индуцируя синтез коллагена 1 типа мезенгиальными клетками, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [148]. Кроме того, избыток лептина активирует пролиферацию мезангиоцитов, увеличивая продукцию ими медиаторов фиброгенеза, обладает антинатрийуретическим действием и усиливает инсулинорезистентность [148]. Авторами была выявлена сильная прямая корреляция между содержанием лептина в крови и моче. Кроме того, повышение уровня лептина в сыворотке крови было зарегистрировано у больных в терминальной стадии ХПН (хроническая почечная недостаточность).

В ряде работ не исключается участие гиперлептинемии в формировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с кахексией, что, возможно, связано с проатерогенным эффектом лептина [74, 95].

Заслуживают внимания работы, касающиеся изменений уровня лептина в зависимости от возраста. На этот счет имеются противоположные мнения. В

одних исследованиях показано, что с возрастом уровень лептина постепенно снижается, независимо от массы тела и эндокринных изменений, в других указывается, что концентрация лептина, наоборот, увеличивается с повышением массы тела у пожилых людей [95]. Бесспорным остается утверждение, что лептин играет определенную роль в развитии инсулинорезистентности у пожилых людей независимо от пола [24, 72].

Таким образом, согласно современным представлениям основными эффектами лептина в настоящее время считаются: регуляция энергетического гомеостаза путем воздействия на пищевое поведение и липидный обмен, усиление термогенеза, снижение содержания триглицеридов в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе без повышения уровня неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме; влияние на метаболизм независимо от регуляции веса тела; регуляция репродукции; иммунологические влияния [9, 64, 65].

Данные исследований, дающих представление о роли жизненно важных органов, таких как печень, почки, сердечно-сосудистая система, в формировании метаболических нарушений и связи их с продукцией лептина позволяют заключить: коррекцию здоровья женщин в климактерическом периоде необходимо проводить не только с позиций гормональной заместительной терапии, но и с учетом других возможных механизмов патогенеза метаболических нарушений.

1.3. Варианты фармакологической коррекции метаболических нарушений у женщин в менопаузе

Рассматривая фармакологическую поддержку женщин в климактерическом периоде, отметим, что в основном пациенткам предлагается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая продолжается в течение 1-12 лет для нивелирования клинических нарушений состояния здоровья, обусловленных снижением уровня эстрадиола и прогестерона [3, 15, 66, 172]. Использование МГТ практикуется во всем мире, и достоинства ее бесспорны, особенно в от-

ношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф, ассоциированных с недостаточностью эстрадиола [32, 42, 43, 104]. Однако влияние МГТ на женский организм не так оптимистично, как представлялось в первые годы использования этих препаратов [19, 162, 176].

В настоящее время существует несколько групп препаратов МГТ, при назначении которых, как и любых иных средств, серьезно влияющих на гомеостаз, учитываются не только клинические проявления заболевания, но и состояние органов-мишеней, к которым относятся в первую очередь печень, почки и сердечно-сосудистая система [23, 51, 54, 55]. Выделяют монопрепараты, в которых содержатся только эстрагены или прогестагены или андрогены; комбинированные препараты, содержащие эстрогены в сочетании с прогестагенами в различных комбинациях (для циклического или непрерывного приема) и эстрогены в сочетании с андрогенами [51, 125, 135]. Имеются работы о влиянии прогестагенов на гемостаз [173, 186].

Все перечисленные комбинации препаратов представлены в фармацевтической сети в таблетированной форме, в виде гелей, пластырей, инъекций, внутриматочных систем, вагинальных систем. [91, 165].

В качестве монотерапии наиболее часто используются такие эстрогены, как эстрадиол валерат, эстрадиол 17- β , конъюгированные эстрогены или эстриол. Что касается прогестагенного компонента, то в РФ зарегистрированы производные прогестерона (диеногест, дроспиренон, ципротерон ацетат медрогестон или медроксипрогестерон), производные норстероидов (такие как норэтистерон ацетат, норгестрел и левоноргестрел), а также микронизированный прогестерон [68]. Отдельную строку в перечне препаратов, используемых для МГТ, занимает тиболон, который оказывает эстрогенный эффект, но при этом является синтетическим стероидом и тканеселективным регулятором эстрогенной активности [77, 84, 113].

Все перечисленные препараты имеют достаточно широкий спектр противопоказаний и могут оказывать негативное воздействие на печень, почки, сердечно-сосудистую систему [88, 132, 178, 179]. Особое внимание исследовате-

лями уделяется риску возникновения тромботических осложнений, причем касающихся как гормональных контрацептивов, так и препаратов менопаузальной терапии, используемых в менопаузе [52, 117, 118, 119].

Кроме того, широкий круг работ посвящен рискам развития рака молочной железы при длительном использовании эстрогенсодержащих препаратов, в том числе в качестве заместительной гормональной терапии [110, 111, 129, 133].

Гепатотоксичное воздействие МГТ может проявляться: в развитии внутрипеченочного холестаза; сосудистых поражений, таких как ангиоматоз портальных трактов, гиперплазия интимы печеночной артерии; развитии доброкачественных новообразований (гиперплазия, гемангиома или аденома печени). Возможно развитие синдрома Бадда-Киари (тромбоза печеночной вены) [198]. Усиливать гепатотоксичность может сочетание препаратов МГТ с такими, как, например, статины, гипотензивные препараты, антидепрессанты, то есть лекарственные средства, для метаболизма которых необходимы ферменты субсемейства CYP3A4 [57, 58]. Сочетанный прием перечисленных препаратов снижает скорость их утилизации, что приводит к избыточному накоплению промежуточных токсичных метаболитов [96]. Если у пациентки имеется хроническое заболевание печени, то в подавляющем большинстве случаев гормональные препараты таким пациенткам не назначаются. В то же время в опубликованных ВОЗ рекомендациях (2009), регулирующих приемлемость и безопасность различных гормональных препаратов, такие состояния, как «...цирроз печени легкой степени в стадии компенсации, хронический неактивный вирусный гепатит или его носительство не являются противопоказанием к применению гормональных контрацептивов». Вместе с тем доказано участие эстрогенов в патогенезе отдельных доброкачественных заболеваний печени, таких как гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия или аденома печени.

Исследования последних лет подтверждают возможность минимизировать риски воздействия препаратов МГТ на печень путем изменения дозы содержания эстрогенов или прогестинов в препарате, видов и способов введения в организм. Кроме того, имеет значение путь выведения фармакологического средства [71, 100, 147, 151].

Доказано, что наибольшей активностью обладают синтетические эстрогены. Это обусловлено их способностью активного связывания с эстрогеновыми рецепторами. Препараты, включающие синтетический эстрадиол, в большинстве своем относятся к гормональным контрацептивам. В то же время натуральные эстрогены обладают меньшей биологической активностью, что позволяет активно использовать эти компоненты в заместительной терапии. Широкое применение в качестве средств заместительной терапии нашли 17- β -эстрадиол или конъюгированные эстрогены [101, 153].

В настоящее время широко используется трансдермальный или вагинальный путь введения препаратов, что существенно снижает первичную пресистемную элиминацию и уменьшает токсический гепатоцеллюлярный эффект. Это важно для пациенток пожилого возраста, у которых наблюдается физиологическое снижение печеночного клиренса [191, 196].

Наименее токсичными в настоящее время считаются фитоэстрогены, которые способны уменьшать негативную клиническую симптоматику, связанную с климаксом [183]. Большинство этих препаратов не относится к лекарственным средствам, регистрируются они как биологически активные добавки (БАД). Их биологическое действие основано на использовании растительных субстанций, химическая структура которых схожа с 17-бета-эстрадиолом [139]. Эти химические структуры обладают способностью связываться с эстрогенными рецепторами органов-мишеней, в том числе печени, и подвергаться глюкуронизации или сульфатированию [128]. Как и натуральные эстрогены, они выводятся из организма с желчью или мочой [181].

Представления о меньшей по сравнению с синтетическими или натуральными эстрогенами гепатоцеллюлярной токсичности связаны преимущественно с тем, что средства, регистрируемые как БАД, не обязаны проходить клинические испытания, поэтому в литературе крайне мало информации об их негативном воздействии. Однако можно предположить, что химическое воздействие на печень препаратов, подобных эстрогенам, аналогичное.

Обладая схожей химической структурой с натуральными эстрогенами, фитоэстрогены также имеют способность связываться с эстрогеновыми рецеп-

торами в органах-мишенях, проходить процессы глюкуронизации и сульфатирования в печени и выводиться с желчью и через мочевыделительную систему. Следовательно, они потенциально могут проявлять гепатотоксические и нефротоксические эффекты. В клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов указывается, что в последние годы увеличилось число случаев идиосинкразического медикаментозного поражения печени, связанного с бесконтрольным применением БАД и фитопрепаратов. Наиболее изученными в этом плане являются препараты с экстрактом цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*), которые достаточно давно присутствуют на фармацевтическом рынке [108]. Отметим, что до настоящего времени доказанного гепатотоксического действия этих соединений не установлено, но имеются отдельные работы, в которых рассматриваются идиосинкразические повреждения, в основе которых лежат иммунные факторы, а не неблагоприятное воздействие на гепатоциты.

Увеличение рисков неблагоприятных последствий фитоэстрогенов связано еще с длительностью применения препаратов. Обычно эффективность их использования оценивается после нескольких месяцев применения [102].

Особое место в терапии климактерических нарушений отводится препаратам сои и изофлавонам, которые представляют собой производные гликозидов. Наиболее изученными в настоящее время являются такие, как генестеин (4',5,7-тригидрокси-изофлавоны), дайдзеин (4',7-дигидрокси-изофлавоны) и глицистеин (7,4'-дигидрокси-6-метокси-изофлавоны), преимущественно в Р-формах [82, 158, 190].

В кишечнике указанные Р-гликозиды гидролизуются, в результате чего образуются эстрогеноподобные химические соединения: формонетин, дайдзеин, генистеин, биоканин-А и другие, часть из которых (формонетин и биоканин-А) метаболизируются до дайдзеина, эквола и генистеина, обладающих наибольшей эстрогенной активностью, способны свободно связываться с рецепторами эстрогенов в тканях. В отличие от натуральных эстрогенов метаболитированные гликозиды не могут осуществлять пролиферацию в гормонозависимых тканях.

Обладая слабой эстрогеноподобной активностью, они успешно связываются с эстрогеновыми рецепторами и при длительном поступлении в организм могут в значительной степени снижать действие гиперэстрогемии на ткани и органы. Эти их свойства достаточно успешно используются при назначении препаратов женщинам в постменопаузе. Связываясь с эстрогеновыми рецепторами типа β , изофлавоны способны регулировать обменные процессы в лимбико-ретикулярном комплексе и гипоталамусе, нормализуют синтез и обмен катехоламинов, повышают уровень β -эндорфина, нейротензина, нормализуют активность центра терморегуляции и тонус вегетативной нервной системы. Одновременно достигаются незначительное гипотензивное действие, стабилизация сердечного ритма, легкий седативный эффект и улучшение качества сна.

Несмотря на положительные эффекты, вопросы безопасности при длительном применении изофлавоноидов остаются открытыми. Были проведены 4 плацебо-контролируемых исследования на животных (крысы и собаки) и на добровольцах, в том числе женщинах в постменопаузе. В этих исследованиях было показано отсутствие различий между группой лечения генистеином и группой плацебо по частоте и спектру нежелательных явлений, а также влиянию генистеина на конечные точки безопасности, включавшие плотность ткани молочной железы, толщину эндометрия, состояние влагалищного эпителия и функцию щитовидной железы. Исследования подтвердили безопасность применения генистеина, что позволило зарегистрировать его в качестве полностью безопасной биологически активной добавки (список GRAS).

Что касается молочной железы, то в приоритете остается вопрос о потенциальном риске, сопровождающем прием содержащих генистеин препаратов женщинами с раком молочной железы (РМЖ) и пациентками группы высокого риска по развитию РМЖ. В настоящее время нет опубликованных работ о влиянии генистеина или других изофлавонов на рецидив РМЖ. А имеющиеся публикации свидетельствуют о том, что диета с применением сои (основного источника изофлавонов) не повышает риск возникновения РМЖ, не вызывает, в отличие от эстрогенных препаратов заместительной терапии, пролиферативных процессов и не влияет на эффективность тамоксифена.

Что касается действия гинестеина на обменные процессы в печени, укажем, что в экспериментальных исследованиях он вызывал деградацию коллагена 1 типа, тем самым снижая колагенообразование в печени, опосредованно препятствуя развитию инсулинорезистентности в гепатоцитах у женщин с ожирением [146]. Действие гинестеина основано на снижении уровня холестерина и триглицеридов за счет повышения активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы, усиления процессов перекисного окисления липидов, повышения активности митохондриальных ферментов и увеличения экспрессии аполипопротеина А-I, основного компонента липопротеинов высокой плотности.

Исследование молекулярных механизмов участия гинестеина в обмене липидов показало повышение уровня мРНК ферментов, принимающих участие в биосинтезе и деградации холестерина (*Akr1d1*, *Hmgsc1* и *Sc4mol*), и статистически значимое снижение мРНК *Hsd3b*, играющего основную роль в биосинтезе всех классов стероидных гормонов, включая андрогены и эстрогены [202].

Что касается диоскореи (*Dioscorea opposita*), то это вещество относится к группе сапонинов, поскольку химической основой является диосгенин и его действие на женский организм достаточно хорошо изучено. По химическому составу диосгенин является предшественником прогестерона, кортизола и прегненолона. Обладая биологическими эффектами перечисленных соединений, в экспериментальных исследованиях на крысах, получавших высокожировую диету, диосгенин статистически значимо снижал вес. У женщин с метаболическим синдромом и патологией печени диосгенин доказанно оказывает положительный эффект, снижая инсулинорезистентность и нормализуя липидный профиль.

Еще одним известным веществом, широко применяемым для коррекции гормональных нарушений в гинекологии, является экстракт плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*). Химический состав витекса представляет собой комбинацию изофлавоноидов и гликозидов (ирионидный аукубин), обладающих допаминергическими эффектами, благодаря которым БАД, содержащие витекс, могут снижать уровень пролактина и регулировать секрецию гонадо-

тропных гормонов гипофиза и прогестерона. Кроме перечисленного, аукубин в эксперименте на животных показал гепатопротективные возможности при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом и альфа-амантином. Кроме того, *in vitro* аукубин снижает репликативную активность вируса гепатита В.

Что касается развития НАЖБП при высоколипидной диете, экспериментальным путем было установлено, что аукубин способен повышать лизосомальную активность ВАХ-протеина, участвующего в процессах апоптоза гепатоцитов. Аукубин ингибирует апоптоз гепатоцитов, тем самым тормозя прогрессирование НАЖБП [30].

Таким образом, у пациенток перименопаузального возраста с высоким риском развития метаболических нарушений или имеющейся патологией печени, почек и сердечно-сосудистой системы существует альтернативный вариант коррекции патологических клинических симптомов климакса.

Вместе с тем при назначении фармпрепаратов этой группе женщин необходимо предусмотреть следующие моменты: принимать во внимание риск развития лекарственных или токсических поражений при взаимодействии нескольких препаратов, препараты менопаузальной гормонотерапии подбирать индивидуально, учитывая состав и состояние печени и почек на момент назначения лекарственного средства; учитывать длительность приема тех или иных средств и дозозависимость эффектов отдельных компонентов препарата.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Для проведения анализа причин формирования метаболического синдрома у женщин в менопаузе нами с 2016 по 2020 гг. в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «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 (средний возраст $54,2 \pm 0,5$ года), находившихся в менопаузе от 1 до 5 лет. Из них у 87 был диагностирован метаболический синдром – они составили основную группу. Критериями диагностики менопаузального метаболического синдрома мы 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. Группа сравнения была представлена 97 женщинами в менопаузе без метаболических нарушений.

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

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

Обследование женщин, включенных в группы сравнения, предусматривало антропометрию, консультацию терапевта и эндокринолога. Все женщины обследовались в соответствии с клиническими протоколами и стандартами оказания медицинской помощи, принятыми в государственном бюджетном учреждении.

ждении здравоохранения «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. После года наблюдения данные амбулаторных карт и результаты анализов подвергались статистической обработке.

2.2. Методы иммуноферментного анализа периферической крови (определение уровня лептина, надпочечниковых, тиреоидных и половых гормонов)

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, перед проведением анализа пациенток просили не употреблять пищу в течение 8 часов.

Разрешалось пить не минеральную, не газированную воду. Кроме того, за 2 суток до проведения анализов пациенток просили исключить физические нагрузки, стрессовые ситуации, физиотерапевтические процедуры, по возможности прием лекарственных средств, за 24 часа исключали йодсодержащие препараты, употребление спиртных напитков, жирной пищи, курение.

За 15 минут до забора крови женщине предоставлялся отдых. Анализировалось среднее значение двух полученных показателей.

Диапазон средних значений лабораторных показателей представлен в табл. 1.

Таблица 1 – Референтные значения определяемых гормонов

Название показателя	Границы значений	Единицы измерения
Лептин	3,7 – 11,1	нг/мл
Кортизол	166-507	нмоль/л
Эстрадиол	22,30 – 341,00 (< 138)	пг/мл
Инсулин	2,6 – 24,9	мкЕд/мл
Тестостерон свободный	0,1 – 6,3	пг/мл
Т4 свободный (тироксин)	12,60 – 21,00	пмоль/л
ТТГ (тиреотропный гормон)	0,270 – 4,200	мкМЕ/мл
АТ-ТПО (антитела к тиреопероксидазе)	0,00 – 34,00	МЕ/мл

2.3. Общеклинические исследования периферической крови: биохимическое исследование, общий анализ крови и коагулограмма

Общеклинические исследования проводились утром, натощак, по стандартам, описанным в подглаве 2.2. 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).

2.4. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы (холтеровское мониторирование, УЗ-исследование сердца и сосудов)

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, а также хронобиологический анализ совместной записи АД и ЭКГ.

УЗИ сердца и сосудов проводилось на ультразвуковом аппарате S40Exp (SonoScape) с использованием монокристалльных датчиков. Полученные результаты трактовались кардиологом, терапевтом и специалистом ультразвуковой диагностики, группировались и статистически обрабатывались.

2.5. Статистическая обработка материала

Для статистической обработки результатов, полученных в процессе исследования, использовался стандартный пакет для статистического анализа SPSSStatistica 6,0 (русскоязычная версия) для Windows (разработчик – компания StatSoft, США).

Распределение полученных данных было нормальным, в связи с чем нами рассчитывалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Полученные качественные показатели в таблицах были представлены как в абсолютных значениях, так и в (%) относительных величин. 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 $< 0,05$ [37].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И СОЦИАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И БЕЗ НЕГО В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

3.1. Социальные характеристики женщин выделенных групп

В ходе 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.

Нами учитывались социальное положение, образовательный уровень, гинекологический и соматический анамнез, клинические проявления нарушений в менструальный период жизни, связь развития метаболических нарушений с наступлением менопаузы.

Распределение женщин сравниваемых групп по социальному статусу представлено в табл. 2.

Таблица 2 – Распределение женщин сравниваемых групп по социальному положению (% к общему числу обследованных)

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
	Число женщин в группе – %		
Домохозяйки	37 42,5(5,3)	44 45,4(5,1)	0,693
Служащие	29 33,3(5,1)	38 39,2(5,0)	0,425
Рабочие	21 24,1(4,6)	15 15,5(3,7)	0,146

Распределение по социальному статусу позволило нам учитывать такие составляющие, как влияние профессиональных факторов на состояние здоровья и объективность дальнейшей оценки состояния здоровья пациенток.

Было установлено, что почти половина женщин в обеих группах были домохозяйками (42,5% в основной и 45,4% в группе сравнения); около трети пациенток (33,3% и 39,2% соответственно) являлись служащими. Меньшую по численности группу составили представительницы рабочих специальностей (24,1% и 15,5%).

Отметим, что статистически значимых различий по социальному статусу в группах выявлено не было.

Далее мы оценили уровень образования пациенток (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение женщин сравниваемых групп по уровню образования (% к общему числу обследованных)

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
	Число женщин в группе – %		
Ученая степень	2 2,3(1,6)	4 4,1(2,0)	0,483
Высшее образование	53 60,9(5,3)	59 60,8(5,0)	0,989
Среднее специальное образование	27 31,0(5,0)	31 31,9(4,8)	0,896
Среднее образование	5 5,7(2,5)	3 3,1(1,8)	0,399

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Большинство пациенток выделенных групп имели высшее образование (60,9% и 60,8% соответственно), на среднее специальное образование указывали 31,0% и 31,9% женщин в каждой группе, ученую степень и среднее образование имели единицы пациенток. Отметим, что по уровню образования в группах статистически значимых различий также не отмечалось.

3.2. Проявления метаболического синдрома у женщин выделенных групп

Для оценки влияния климакса на состояние здоровья женщины мы использовали опросник Грина (приложение 2), который, в отличие от широко

распространенной шкалы Купермана, оценивающей общее состояние женщины, позволяет детализировать показатели психоэмоциональной, соматической и вазомоторной сфер (табл. 4).

Таблица 4 – Распределение женщин сравниваемых групп по степени тяжести климактерического синдрома (по шкале Грина)

Симптомы, нарушения	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
	Число женщин в группе – %		
Тревожность и депрессия (> 10б)	23 26,4(4,8)	9 9,3(3,0)	0,002
Наличие соматических расстройств (> 6б)	46 52,9(5,4)	19 19,6(4,1)	0,000002
Нарушение вазомоторных функций (> 4б)	16 18,4(4,2)	42 43,3(5,1)	0,0002
Нет проявлений	2 2,3(1,6)	27 27,8(4,6)	0,000

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что в основной группе почти половина женщин (52,9%) указывала на наличие соматических расстройств, появившихся с началом менопаузы, в то время как в группе сравнения таких пациенток было статистически значимо меньше – 19,6% ($p < 0,001$). Тревожность и депрессию отметили 26,4% женщин основной группы и 9,3% пациенток группы сравнения ($p = 0,002$). 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 ($p = 0,0002$). Не отметили никаких проявлений климактерических расстройств 2,3% пациенток основной группы и 27,8% группы сравнения ($p < 0,001$).

Поскольку одним из проявлений метаболического синдрома является ожирение, степень его выраженности мы определяли путем измерения ИМТ в группах (табл. 5).

Таблица 5 – Распределение женщин в группах по ИМТ

Индекс массы тела	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
	Число женщин в группе – %		
Недостаточная масса тела (16-18,5)	0	7 7,2(2,6)	0,006
Норма (18,6-25)	3 3,4(2,0)	21 21,6(4,2)	0,0001
Избыточная масса тела (26-30)	17 19,5(4,3)	27 27,8(4,6)	0,189
Ожирение 1 степени (31-35)	49 56,3(5,3)	39 40,2(5,0)	0,028
Ожирение 2 степени (36-39)	11 12,6(3,6)	3 3,1(1,8)	0,019
Ожирение 3 степени (40 и более)	7 8,0(2,9)	0	0,006

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

В процессе измерения ИМТ было установлено, что в основной группе к моменту включения в исследование только 3,4% женщин имели нормальный вес, в то время как в группе сравнения таких пациенток было 21,6% ($p < 0,001$). Избыточная масса тела определялась у 19,5% женщин основной группы и у 27,8% женщин группы сравнения ($p = 0,189$). У 77% женщин основной группы и у 43,2% женщин группы сравнения было выявлено ожирение в той или иной степени ($p < 0,001$). Отметим, что в группе сравнения женщин с крайней степенью ожирения не отмечалось, в то время как в основной группе таких пациенток было 8,0%. Кроме того, у 7,2% женщин группы сравнения был установлен дефицит массы тела.

Что касается абдоминального ожирения (как основного критерия развития метаболического синдрома), то оно диагностировалось по соотношению окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (табл. 6).

Таблица 6 – Распределение женщин в группах по ОТ/ОБ

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
Окружность талии (в см)	104,8(1,7)	75,3(1,5)	0,000
Окружность бедер (в см)	121,5(2,3)	106,4(1,6)	0,000
ОТ/ОБ	0,87(0,02)	0,69(0,03)	0,000

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Отметим, что в основной группе женщин окружность талии варьировала от 89 до 127 см и в среднем составила 104,8(1,7) см, окружность бедер колебалась от 112 до 146 см и в среднем составила 121,5(2,3) см. В группе сравнения значения ОТ находились в диапазоне от 67 до 78 см, в среднем 75,3(1,5), значения ОБ – в диапазоне от 98 до 112 см, в среднем 106,4(1,6) см ($p < 0,001$).

Соотношение ОТ/ОБ в основной группе варьировало от 0,79 до 1,0 и в среднем составило 0,87(0,02), в группе сравнения – от 0,68 до 0,69 и в среднем составило 0,69(0,03) ($p = 0,000$).

Для объективизации представления о содержании жировой ткани в организме женщин выделенных групп и определения ее влияния на метаболические процессы организма нами был исследован композиционный состав тела пациенток биоимпедансным методом (BIA). Использовался анализатор Accuipiq DC720 с частотным диапазоном от 1 до 1000 кГц, проводящий анализ по 78 параметрам состава тела (табл. 7).

Анализируя соотношение жировой и нежировой ткани в организме женщин исследуемых групп, отметим, 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 ($p = 0,237$).

Распределение жировой ткани было неоднородным. В основной группе содержание жировой ткани в области талии у женщин составило 41,3(1,4)%, в то время как в группе сравнения – только 32,7(1,2%) ($p = 0,000$). Аналогичная

ситуация сложилась 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)% ($p = 0,000$) (см. табл. 7).

Таблица 7 – Композиционный состав тела у женщин выделенных групп

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
Общее содержание жировой ткани (в % на 1 женщину)	38,3(1,3)	29,6(2,1)	0,000
Содержание жировой ткани в области талии (в% на 1 женщину)	41,3(1,4)	32,7(1,2)	0,000
Содержание жировой ткани в области бедер (в%)	44,2(1,5)	26,9(1,3)	0,000
Общая жировая масса (в кг/чел)	30,1(1,9)	20,2(1,4)	0,000
Общая тощая масса (в кг/чел)	48,5(2,1)	45,3(1,7)	0,237

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Такое распределение указывает на сопоставимость композиционной структуры тела у пациенток одного возраста.

Заслуживают внимания пациентки основной группы с нормальной и избыточной массой тела согласно ИМТ. Таких в основной группе было 20 человек.

В композиционном составе тела у этих женщин среднее содержание жиров составило 34,7(1,2)%, что статистически значимо выше аналогичного показателя в группе сравнения (48 человек) – 25,3(2,1)% ($p < 0,001$).

Что касается содержания жировой ткани в области талии, то у пациенток основной группы оно составило 33,4(2,3)%, группы сравнения – 26,3(1,9)% ($p = 0,02$); в области бедер – 38,3(2,5)% и 24,6(2,1)% ($p < 0,001$) соответственно.

Общая жировая масса в основной группе женщин с нормальной и повышенной массой тела согласно ИМТ составила 23,9(0,8) кг, в группе сравнения – 19,7(0,9) кг ($p < 0,001$).

Таким образом, ИМТ, несмотря на достаточную простоту его определения, не может служить критерием оценки обменных процессов в организме, а для получения более точного представления о рисках развития метаболических нарушений необходимо исследование композиционного состава тела.

Далее нами были проанализированы анамнестические данные женщин, вошедших в группы, характеризующие возможные нарушения репродуктивного периода, которые способствовали развитию в дальнейшем метаболических расстройств (табл. 8).

3.3. Акушерско-гинекологический анамнез женщин выделенных групп

В первую очередь нами оценивались данные об акушерско-гинекологическом анамнезе женщин выделенных групп.

Таблица 8 – Акушерский анамнез женщин выделенных групп

Показатель	Код МКБ-Х	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	Р
		Абсолютное число – М(SD)		
Количество беременностей	-	402 4,6(0,7)	483 4,9(0,4)	0,710
Количество медицинских абортов	O04	244 2,8(0,3)	311 3,2(0,3)	0,347
Количество ранних выкидышей	O03.9	11 0,1(0,1)	14 0,1(0,1)	1,0
Количество поздних выкидышей	O03.9	4 0,04(0,001)	3 0,03(0,001)	0,000
Количество естественных родов	O80	109 1,3(0,2)	121 1,2(0,3)	0,781
Количество оперативных родов	O82	26 0,3(0,1)	28 0,28(0,1)	0,887
Количество внематочных беременностей	O00	8 0,1(0,02)	6 0,1(0,01)	1,0

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая акушерский анамнез, укажем, что 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 числу поздних выкидышей – в основной группе число поздних выкидышей на 1 женщину составило 0,04(0,001), в группе сравнения – 0,03 (0,001), ($p < 0,001$). По указаниям на число естественных и оперативных родов, аборт, ранних выкидышей и внематочных беременностей статистически значимых различий в группах не отмечалось. Определенное влияние на течение климактерического периода могут оказывать контрацептивы, применявшиеся в течение жизни. Сведения о контрацепции представлены в табл. 9.

Таблица 9 – **Виды контрацепции, применявшейся женщинами выделенных групп в течение жизни**

Вид контрацепции	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	P
	Число женщин в группе – %		
Coitus interruptus	25 28,7(4,9)	38 39,1(5,0)	0,139
ВМС	18 20,7(4,3)	21 21,6(4,2)	0,881
КОК	4 4,6(2,3)	6 6,2(2,5)	0,638
Стерилизация	2 2,3(1,6)	1 1,0(1,0)	0,661
Физиологическая контрацепция	5 5,7(2,5)	3 3,1(1,8)	0,740
Барьерная контрацепция	4 4,6(2,3)	7 7,2(2,6)	0,454
Не пользовалась контрацепцией	29 33,3(5,1)	21 21,6(4,2)	0,078

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Было установлено, что 33,3% пациенток основной группы и 21,6% женщин группы сравнения вообще не использовали никаких контрацептивных

средств ($p = 0,078$). Наиболее часто в обеих группах женщины прибегали к Coitus interruptus – в основной группе доля таких пациенток составила 28,7%, в группе сравнения – 39,1% ($p = 0,139$). Достаточно часто в обеих группах применялась внутриматочная контрацепция – 20,7% и 21,6% женщин соответственно ($p = 0,881$). Остальные виды контрацепции (КОК, физиологическая, барьерная контрацепция или стерилизация) использовали единицы женщин в каждой группе. Отметим, что по применению тех или иных видов контрацепции статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

Данные о гинекологическом анамнезе женщин выделенных групп приведены в табл. 10.

Таблица 10 – Гинекологический анамнез женщин выделенных групп

Показатель	Код МКБ-Х	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	Р
		Число женщин в группе – %		
Миома матки	D25	29 33,3(5,1)	33 34,0(4,8)	0,920
Полип эндометрия	N84	19 21,8(4,5)	2 2,1(1,5)	0,00005
Эндометриоз	N80	18 20,7(4,4)	22 22,6(4,3)	0,757
Нарушения менструального цикла	N92	9 10,3(3,3)	5 5,2(2,3)	0,206
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	A50-A64	14 16,1(4,0)	17 17,5(3,9)	0,802
Воспалительные заболевания шейки матки	N86	49 56,3(5,3)	44 45,4(5,1)	0,14
Невоспалительные заболевания шейки матки	N88	35 40,22(5,3)	31 31,9(4,8)	0,246
Хронический аднексит	N70	11 12,6(3,6)	14 14,4(3,6)	0,724
Кисты яичников	N83	6 6,9(2,7)	4 4,1(2,0)	0,405
Синдром предменструального напряжения	N94.3	65 74,7(4,7)	22 22,7(4,3)	0,000
Среднее число гинекологических заболеваний в анамнезе M(SD)		255 2,9(0,1)	194 2,0(0,1)	0,000

Примечание:

р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

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), ($p < 0,001$).

Рассматривая структуру перенесенной гинекологической патологии, отметим, что 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% пациенток. В группе сравнения аналогичные показатели составили 22,7%, 45,4%, 34,0% и 2,1% соответственно.

Отметим, что 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 выявлено не было.

3.4. Соматический анамнез женщин сравниваемых групп

На следующем этапе мы провели анализ анамнестических данных о перенесенных соматических заболеваниях, которые также могли участвовать в формировании метаболических нарушений у женщин в менопаузе (табл. 11).

При анализе анамнестических 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 ($p < 0,001$).

Таблица 11 – Соматический анамнез женщин сравниваемых групп

Заболевания	Код МКБ-X	Основная группа (n = 87)	Группа равнения (n = 97)	p
		Число женщин в группе – %		
Заболевания дыхательной системы	J00-J99	5 5,7(2,5)	4 4,1(2,0)	0,617
Заболевания системы пищеварения	K00-K93	22 25,8(4,7)	11 11,3(3,2)	0,011
Заболевания сердечно-сосудистой системы	I00-I99	41 47,1(5,3)	12 12,4(3,4)	0,000
Гипертония	I11.9	39 44,8(5,4)	4 4,1(2,0)	0,000
Гипотония	G24	3 3,4(1,9)	16 16,5(3,8)	0,000
Варикозная болезнь	I83	52 59,8(5,3)	55 56,7(5,1)	0,673
Заболевания нервной системы (астено-невротический синдром, остеохондроз позвоночника)	G55.1	62 71,2(4,9)	47 48,5(5,1)	0,001
Эндокринопатии (сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром)	E11, E66.0	14 16,1(4,0)	3 3,1(1,8)	0,003
Патология щитовидной железы	E01,E05	9,2(3,1)	-	0,003
Патология молочных желез	N60.1	49 56,3(5,3)	26 26,8(4,5)	0,000
Невротические состояния, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства	F40-F48	6 6,9(2,7)	2 2,1(1,5)	0,121

Примечание:

p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

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 ($p = 0,003$). Кроме того, имелись указания на патологию щитовидной железы – гипотиреоз, по поводу которого получали лечение 9,2% женщин основной группы. В группе сравнения пациенток с такой патологией не было.

Далее нами оценивалось состояние здоровья женщин в период проведения исследования. Жалобы, с которыми женщины обратились за медицинской помощью, отражены в табл. 12.

Таблица 12 – Жалобы женщин сравниваемых групп в период обследования

Жалобы	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	Р
	Число женщин в группе – %		
Резкое повышение массы тела (более 10 кг в год)	78 89,7(3,3)	2 2,1(1,5)	0,000
Нарушения сна	52 59,8(5,3)	18 18,6(4,0)	0,000
Утомляемость	72 82,7(4,1)	29 30,0(4,7)	0,000
Апатия	11 12,6(3,6)	11 11,3(3,2)	0,787
Потливость	76 87,4(3,6)	16 16,5(3,8)	0,000
Запоры	27 31,0(5,0)	8 8,2(2,8)	0,0001
Приступы тахикардии	77 88,5(3,4)	21 21,6(4,2)	0,000
Повышение АД	62 71,3(4,9)	4 4,1(2,0)	0,000

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Анализ жалоб показал, что большинство пациенток основной группы – 89,7% – указывали на резкое повышение массы тела, начавшееся за 1-2 года до наступления менопаузы. Приступы тахикардии отмечали 88,5%, потливость –

87,4%, утомляемость – 82,7% и повышение АД – 71,3%. Женщины группы сравнения наиболее часто жаловались на общую слабость – 30,0%, приступы тахикардии – 21,6% – и нарушения сна – 18,6%. Отметим, что по всем показателям между группами имелись статистически значимые различия ($p < 0,001$).

3.5. Гинекологическая патология, выявленная в период обследования женщин выделенных групп

Данные о гинекологическом статусе женщин на момент включения в группы представлены в табл. 13.

Таблица 13 – Гинекологический статус женщин сравниваемых групп на этапе обследования

Заболевания	Код МКБ-Х	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	Р
		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

В период обследования у 54,0% пациенток основной группы и у 45,4% женщин группы сравнения ($p = 0,243$) наиболее часто выявлялись воспалительные заболевания шейки матки, связанные с атрофическими процессами слизистой (как следствие менопаузы). На втором месте по частоте встречаемости была миома матки – у 34,4% пациенток основной группы и 34,0% группы сравнения ($p = 0,954$). Укажем, что у всех пациенток миома матки оценивалась как бессимптомная и эти пациентки не нуждались в терапевтических мерах или хирургическом лечении. Примерно у трети женщин в каждой группе имелся пролапс половых органов разной степени выраженности – таких пациенток в основной группе было 32,2%, в группе сравнения – 31,9% ($p = 0,965$).

3.6. Экстрагенитальная патология, выявленная в период обследования женщин выделенных групп

Далее нами были проанализированы показатели общего состояния здоровья обследуемых пациенток (табл. 14).

Таблица 14 – Соматический статус женщин сравниваемых групп на этапе обследования

Заболевания	Код МКБ-Х	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	Р
		Число женщин в группе – %		
Гипертония	I11.9	57 65,5(5,1)	4 4,1(2,0)	0,000
НАЖБП	K76.0	23 26,4(4,7)	1 1,0(1,0)	0,000
Нарушенная толерантность к глюкозе	R73.0	69 79,3(4,4)	3 3,1(1,8)	0,000
Сахарный диабет 2 типа	E11	18 20,7(4,4)	0	0,000
Бронхиальная астма	J45	8 9,2(3,1)	0	0,003
Гипотиреоз	E01	39 44,8(5,3)	2 2,1(1,5)	0,000
Гипертиреоз	E05	1 1,1(1,1)	1 1,0(1,0)	0,946
Желчекаменная болезнь	K80	21 24,1(4,6)	9 9,2(2,9)	0,006
Ожирение различной степени выраженности	E66.0	60 68,9(5,0)	42 43,2(5,1)	0,0004
Хронический цистит	N30	4 4,6(2,3)	3 3,1(1,8)	0,608
Ревматоидный артрит	M06.0	11 12,6(3,6)	3 3,1(1,8)	0,019
Ишемическая болезнь сердца	I25	6 6,9(2,7)	0	0,011
Остеохондроз позвоночника	M42	71 81,6(4,2)	52 53,6(5,1)	< 0,001

Примечание:

р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая сопутствующую экстрагенитальную патологию, отметим, что большинство патологических состояний было характерно 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, в основной группе у 65,5% женщин регистрировалось повышение артериального давления, которое требовало систематической фармакологической коррекции. Гипотиреоз был выявлен у 44,8% пациенток. Неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖБП) была установлена у 26,4% женщин основной группы. Различные стадии ожирения регистрировались у 68,9% женщин, а остальные 31,1% имели повышенную массу тела. Перечисленные состояния формировали клинику метаболического синдрома: ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена, сопровождающиеся изменением состояния сердечно-сосудистой системы.

Что касается группы сравнения, то, несмотря на довольно высокий удельный вес женщин с ожирением 1 и 2 степени (43,2%), других проявлений метаболического синдрома, кроме избыточной массы тела, у них не наблюдалось. 53,6% пациенток страдали остеохондрозом (что могло расцениваться как следствие снижения костной массы в сочетании с высоким весом), у 9,2% пациенток была диагностирована желчекаменная болезнь, что объясняется, по-видимому, особенностями пищевого поведения и в части случаев – особенностями анатомического строения желчного пузыря. При этом поражений сердечно-сосудистой системы и гиперинсулинемии у пациенток группы сравнения не выявлялось.

Таким образом, оценивая медико-социальные показатели женщин сравниваемых групп, укажем, что по возрасту, образовательному, социальному статусу и медицинскому анамнезу группы были сопоставимы. Различия в состоянии здоровья регистрировались в период пременопаузы, ухудшение показателей здоровья прогрессировало в постменопаузе, причины указанных изменений устанавливались нами в процессе проведения настоящего исследования.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

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

4.1. Сравнительный анализ содержания лептина, инсулина и половых гормонов у женщин выделенных групп

Для оценки участия лептина в формировании метаболического менопаузального синдрома мы распределили полученные показатели в зависимости от ИМТ (табл. 15).

Таблица 15 – Содержание лептина у женщин выделенных групп – M(SD)

Индекс массы тела	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
ИМТ (16-18,5)	0	6,3(0,6)	0,000
ИМТ (18,6-25)	7,2(0,4)	6,8(0,7)	0,620
ИМТ (26-30)	10,4(0,6)	9,8 (0,5)	0,443
ИМТ (31-35)	14,2(0,4)	12,5(0,7)	0,000
ИМТ (36-39)	16,1(0,4)	13,3(0,5)	0,000
ИМТ (40 и более)	19,8(0,3)	13,9(0,6)	0,000

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Исследования уровня лептина в выделенных нами 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).

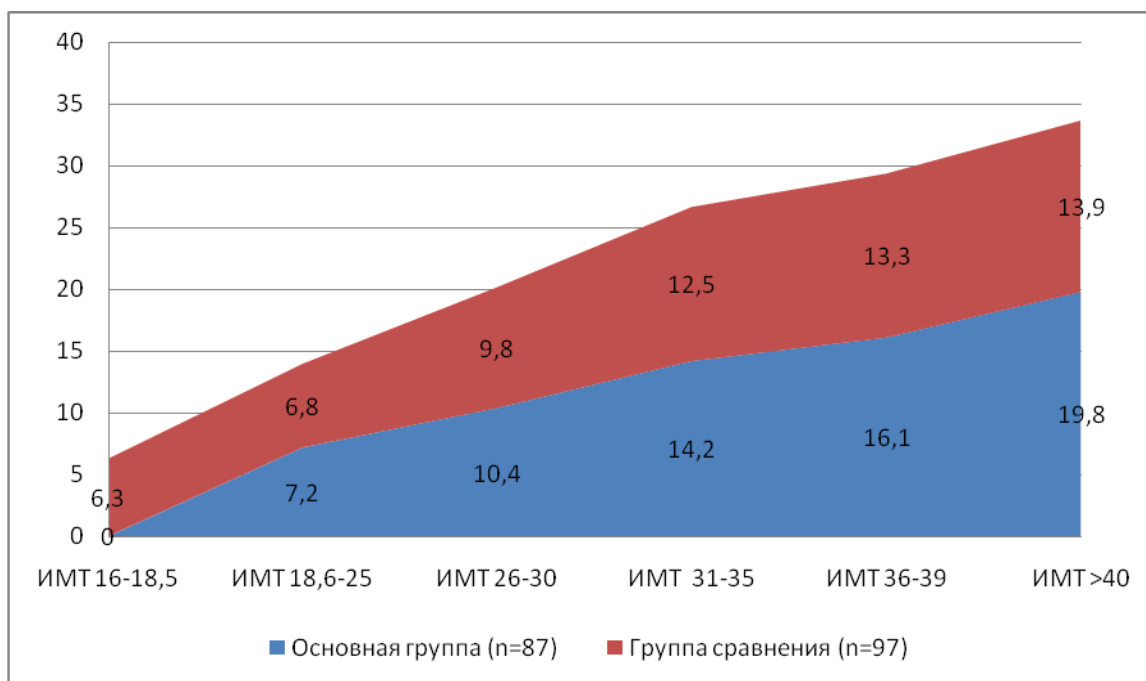


Рисунок 1 – Динамика содержания лептина в зависимости от массы тела пациенток выделенных групп

В основной группе уровень лептина повышался, начиная с ИМТ 31-35, что соответствует 1 степени ожирения, причем чем выше был ИМТ, тем больше было содержание лептина. Анализ содержания лептина у женщин каждой группы показал, что в основной группе имеются статистически значимые различия между показателями женщин с различной степенью ожирения, в то время как в группе сравнения степень ожирения не влияла на средний уровень лептина, хотя его содержание было достоверно выше, чем у пациенток с нормальной массой тела.

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.

Содержание перечисленных гормонов у пациенток основной группы приведено в табл. 16.

Таблица 16 – **Содержание половых гормонов, инсулина и лептина у женщин основной группы – M(SD)**

Основная группа (n = 87)	Лептин (3,7-11,1 нг/мл)	Эстрадиол < 138 пг/мл	Тестостерон (св) 0,1-6,3 пг/мл	Инсулин 2,6-24,9 мкЕд/мл
ИМТ (18,6-25) n = 3	7,2(0,4)	25,1(0,1)	1,4(0,2)	26,8(0,2)
ИМТ (26-30) n = 17	10,4(0,6)	32,7(0,4)	1,5(0,3)	26,9(0,2)
ИМТ (31-35) n = 49	14,2(0,4)	31,8(0,7)	2,7(0,1)	34,1(0,3)
ИМТ (36-39) n = 11	16,1(0,4)	27,4(0,3)	6,1(0,3)	33,4(0,1)
ИМТ (40 и более) n = 7	19,8(0,3)	22,9(0,2)	6,4(0,2)	37,5(0,2)

У всех пациенток основной группы содержание инсулина превышало норму, но если у женщин с нормальной и повышенной массой тела это превышение не было статистически значимым (26,8(0,2) мкЕд/мл и 26,9(0,2) мкЕд/мл), то чем выше был ИМТ, тем больше инсулина содержалось в крови обследуемых женщин. Средние показатели инсулина в основной группе женщин с ожирением 1 степени составили 34,1(0,3) мкЕд/мл, с ожирением 2 степени – 33,4(0,1) мкЕд/мл и ожирением 3 степени – 37,5(0,2). Уровень инсулина и лептина в зависимости от индекса массы тела женщин основной группы представлен на рис. 2.



Рисунок 2 – Динамика содержания лептина и инсулина в зависимости от ИМТ у женщин основной группы

При рассмотрении соотношения лептина и инсулина была выявлена прямая сильная корреляционная связь по шкале Чеддока ($r = 0,953$, $p = 0,031$).

Что касается зависимости содержания инсулина от массы тела женщин основной группы, то в этом случае также была выявлена прямая сильная связь ($r = 0,933$, $p = 0,045$). Отметим, что до начала исследования сведения о содержании инсулина предоставили и лечение по поводу сахарного диабета 2 типа получали только 16,1% женщин основной группы. В группе сравнения таких пациенток было 3,1% ($p = 0,003$). 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.

Анализируя содержание половых гормонов (эстрадиола и свободного тестостерона) в основной группе, отметим, что независимо от ИМТ среднее содержание эстрадиола у всех пациенток было примерно одинаковым, в то время как уровень свободного тестостерона был статистически значимо выше у пациенток со 2 и 3 степенью ожирения (рис. 3).

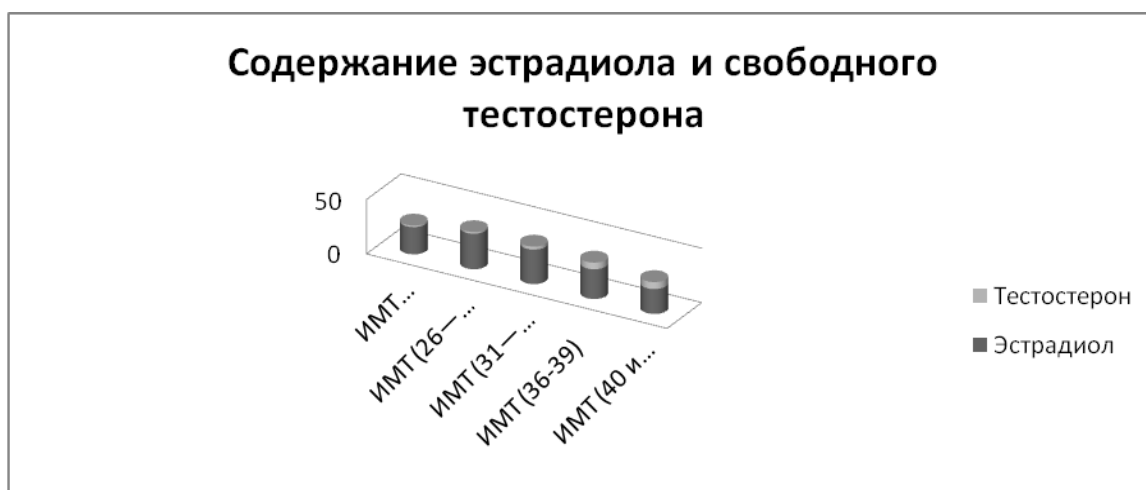


Рисунок 3 – Динамика содержания эстрадиола и свободного тестостерона в зависимости от ИМТ у женщин основной группы

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),

($p < 0,001$). Что касается показателей группы сравнения, то картина была несколько иной (табл. 17).

Таблица 17 – **Содержание половых гормонов, инсулина и лептина у женщин группы сравнения – M(SD)**

Группа сравнения (n = 97)	Лептин (3,7-11,1 нг/мл)	Эстрадиол < 138 пг/мл	Тестостерон (св) 0,1-6,3 пг/мл	Инсулин 2,6-24,9 мкЕд/мл
ИМТ (16-18,5) n = 7	6,3(0,6)	68,4(1,6)	0,9(0,1)	11,7(0,3)
ИМТ (18,6-25) n = 21	6,8(0,7)	72,3(2,6)	1,6(0,3)	21,8(0,3)
ИМТ (26-30) n = 27	9,8 (0,5)	51,3(3,2)	1,8(0,2)	16,4(0,4)
ИМТ (31-35) n = 39	12,5(0,7)	69,4(4,2)	1,6(0,2)	14,1(0,6)
ИМТ (36-39) n = 3	13,3(0,5)	88,3(4,1)	1,5(0,2)	21,4(0,3)

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 (рис. 4).

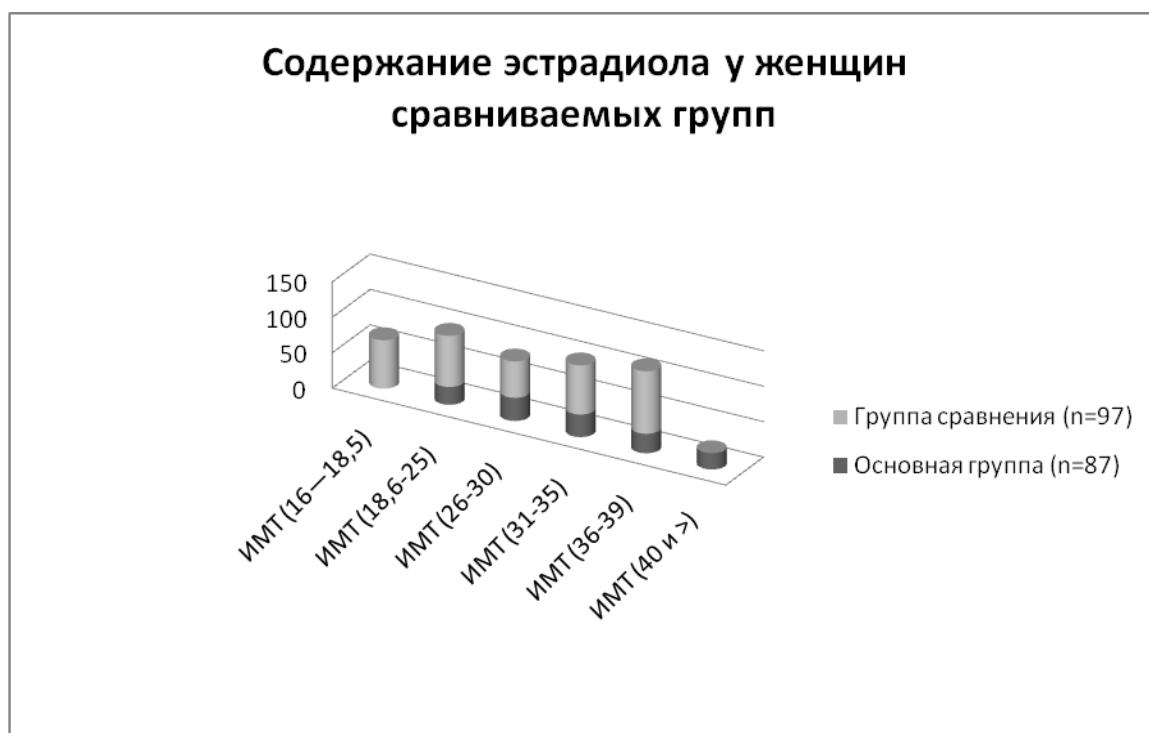


Рисунок 4 – Содержание эстрадиола у женщин выделенных групп в зависимости от ИМТ

Анализируя полученные показатели, отметим, что 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. Повышения референтных значений инсулина у женщин группы сравнения, независимо от ИМТ, не наблюдалось.

Полученные результаты позволяют предположить, что в формировании МС в постменопаузе определяющее значение имеет не ИМТ и не абсолютные показатели лептина как пускового механизма развития ожирения, а, возможно, нарушения деятельности гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей секрецию как половых гормонов, так и периферических эндокринных органов. Для оценки периферической эндокринной регуляции обменных процессов нами было исследовано состояние тиреоидной системы и надпочечников, чему посвящена следующая подглава.

4.2. Сравнительный анализ содержания тиреоидных и надпочечниковых гормонов у женщин выделенных групп

Рассматривая содержание тиреоидных гормонов у пациенток в выделенных группах, отметим, что нормальная функция щитовидной железы, подразумевающая только йодную профилактику, была свойственна практически всем пациенткам группы сравнения, в то время как у 44,8% женщин основной группы имелись признаки гипотиреодного состояния. Что касается группы сравнения, то гипотиреоз был выявлен только у 2,1% женщин ($p = 0,000$) (табл. 18).

Таблица 18 – **Распределение женщин основной группы по уровню тиреоидных гормонов – M(SD)**

Основная группа (n = 87)	ТТГ (0,270 – 4,200 мкМЕ/мл)	Т4 свободный (12,60 – 21,00 пмоль/л)	АТ-ТПО (0,00 – 34,00 МЕ/мл)	Кортизол (166-507 нмоль/л)
ИМТ (18,6-25) n = 3	3,4(0,2)	11,9(0,3)	34,7(2,4)	495,8(18,3)
ИМТ (26-30) n = 17	3,7(0,1)	10,4(0,4)	55,8(3,2)	497,6(22,6)
ИМТ (31-35) n = 49	3,9(0,2)	12,4(0,3)	58,3(2,9)	580,2(24,3)
ИМТ (36-39) n = 11	4,1(0,1)	10,7(0,5)	104,3(2,6)	469,5(22,4)
ИМТ (40 и более) n = 7	4,1(0,2)	11,9(0,3)	61,9(2,1)	560,2(13,1)

Рассматривая результаты определения уровня тиреоидных гормонов, укажем, что значимых различий показателей в зависимости от массы тела у женщин в основной группе не наблюдалось. Однако корреляционный анализ позволил установить прямую сильную связь между содержанием лептина и ТТГ ($r = 0,956$ при $p = 0,0302$), заметную связь между содержанием лептина и АТ-ТПО ($r = 0,697$, $p = 0,326$) и заметную связь между содержанием лептина и кортизолом ($r = 0,567$, $p = 0,355$) (по шкале Чеддока).

Аналогичный анализ мы провели в группе сравнения. Результаты определения уровня тиреоидных гормонов и кортизола представлены в табл. 19.

Таблица 19 – Распределение женщин группы сравнения по уровню тиреоидных гормонов – $M(SD)$

Группа сравнения (n = 97)	ТТГ (0,270 – 4,200 мкМЕ/мл)	Т4 свободный (12,60 – 21,00 пмоль/л)	АТ-ТПО (0,00 – 34,00 МЕ/мл)	Кортизол (166-507 нмоль/л)
ИМТ (16-18,5) n = 7	3,2(0,1)	21,4(0,4)	5,8(0,1)	337,2(11,2)
ИМТ (18,6-25) n = 21	3,6(0,3)	14,7(1,2)	15,2(0,3)	369,2(12,9)
ИМТ (26-30) n = 27	3,1(0,4)	16,2(0,5)	22,9(1,8)	396,0(12,5)
ИМТ (31-35) n = 39	3,8(0,2)	15,5(0,3)	31,2(1,8)	489,4(11,5)
ИМТ (36-39) n = 3	2,5(0,4)	13,1(0,3)	18,5(0,3)	495,6(22,1)

Корреляционный анализ в группе сравнения 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 ($r = 0,938$, $p = 0,042$).

Для уточнения патогенеза нарушений, возникающих у женщин с менопаузальным МС, мы провели сравнительный анализ содержания ТТГ (как наиболее значимого показателя, имеющего сильную корреляционную прямую связь с лептином в основной группе пациенток) в выделенных группах (рис. 5). Статистически значимые различия по уровню ТТГ были получены только в группе женщин с ожирением 2-й степени (ИМТ 36-39). В остальных случаях достоверных различий у женщин с одинаковым ИМТ не отмечалось. Вместе с тем по

содержанию свободного Т4, который указывает непосредственно на функцию щитовидной железы, имелись статистически значимые различия у женщин с МС и без него независимо от массы тела ($p = 0,000$) (рис. 5).

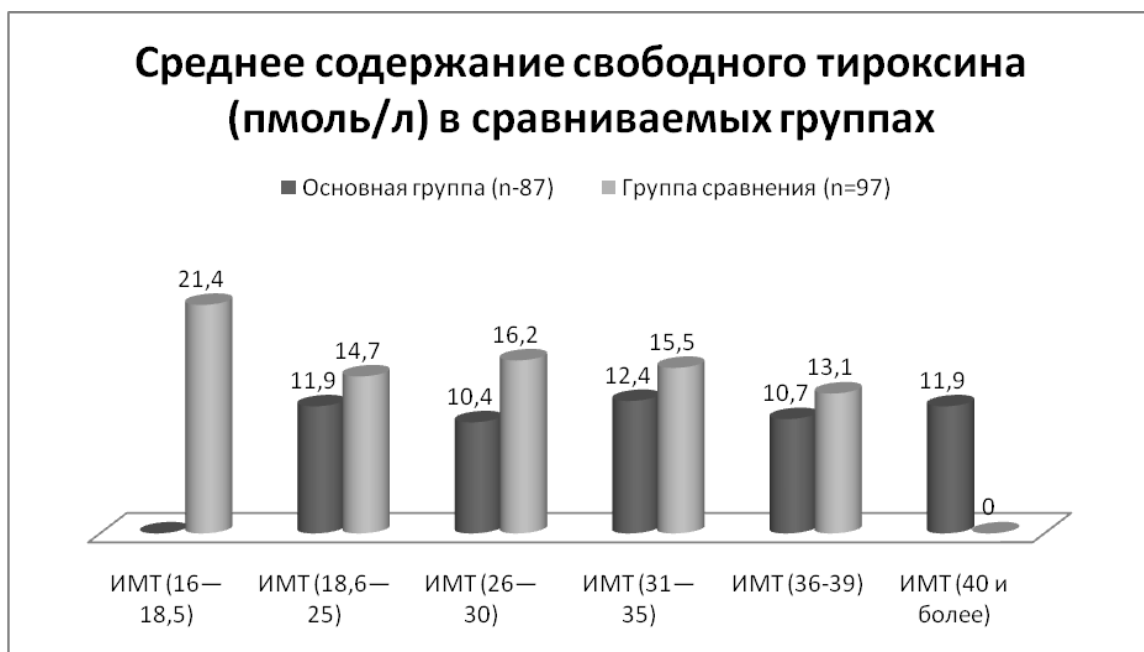


Рисунок 5 – Содержание свободного тироксина в зависимости от индекса массы тела у женщин сравниваемых групп

Статистически значимые различия были получены по содержанию антител к тиреопероксидазе (рис. 6).

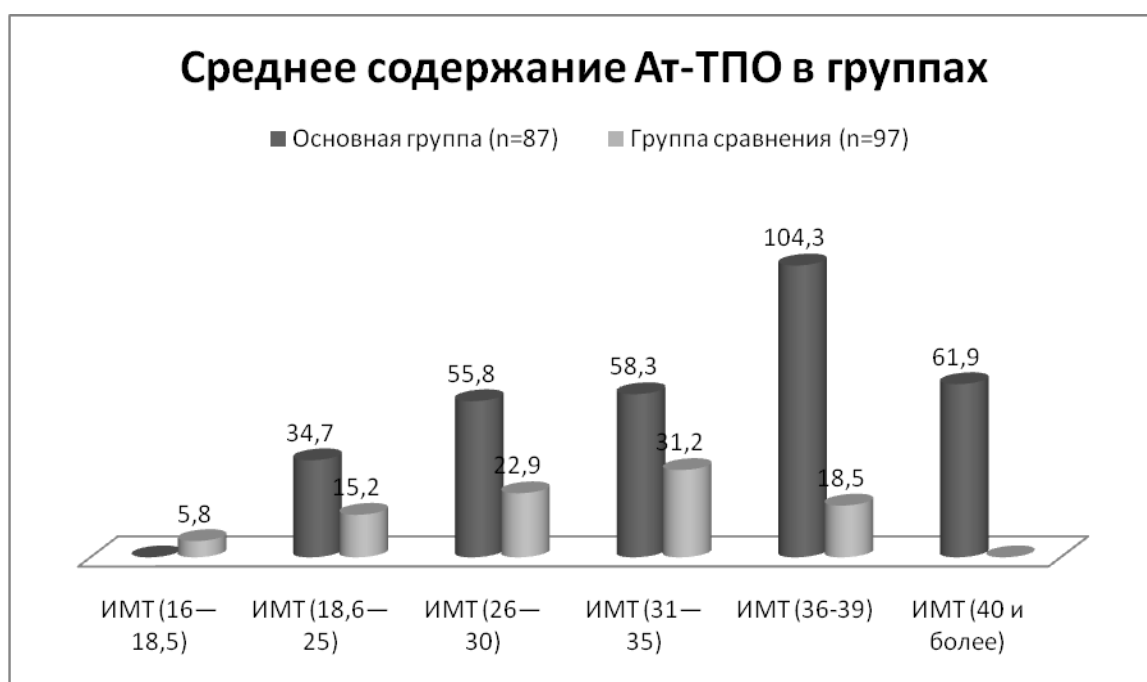


Рисунок 6 – Среднее содержание Ат-ТПО в группах

Было установлено, что у женщин основной группы уровень антител к тиреопероксидазе достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения, что указывало на нарушение функции щитовидной железы и соответствовало изменению уровня ТТГ у этих пациенток.

Полученные результаты позволили конкретизировать представление о механизмах развития МС: у женщин с менопаузальным МС повышение уровня лептина не пропорционально массе тела – у пациенток с ИМТ от 31 до 39 содержание лептина не имеет статистически значимых различий, что косвенно указывает на развитие лептинорезистентности. У женщин с МС имеется прямая сильная корреляционная связь между уровнем лептина и инсулина, между массой тела и уровнем инсулина, что также указывает на инсулинорезистентность. Этого не наблюдалось в группе сравнения, несмотря на признаки алиментарного ожирения у ряда представительниц этой группы.

У 59,8% женщин с МС имеются признаки гипотиреоза, причем первопричиной являются гипоталамо-гипофизарные нарушения, о чем свидетельствует сильная корреляционная связь между уровнем лептина и показателем ТТГ, не отмечаемая в группе сравнения.

У женщин с МС статистически значимо выше, чем в группе сравнения, уровень свободного кортизола и свободного тестостерона, при этом статистически достоверно ниже уровень эстрадиола. Это свидетельствует о возможном нарушении внегонадной гормональной конвертации, на что могут указывать изменения сердечно-сосудистой системы и биохимических параметров. Оценке состояния сердечно-сосудистой системы и биохимических показателей посвящена следующая подглава.

4.3. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы и биохимических показателей женщин сравниваемых групп

Оценка деятельности сердечно-сосудистой системы женщин выделенных групп проводилась нами на основании суточного мониторинга артериаль-

ного давления (СМАД). Время мониторингования в обеих группах составило в среднем 23,4(0,7) часа. Всего измерений в основной группе было в среднем 52,4(0,4), в группе сравнения – 51,7(0,5) (табл. 20).

Таблица 20 – Результаты СМАД в сравниваемых группах женщин – М (SD)

Показатель мониторинга АД	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
Среднее значение АД			
Систолическое	137,4(2,5)	114,1(2,7)	0,000
Диастолическое	82,5(1,4)	71,6(1,5)	0,000
Средняя ЧСС			
День	83,7(2,8)	77,3(1,6)	0,048
Ночь	75,2(1,9)	69,4(1,7)	0,024
Нон-диппер систолический (в%)			
День	3,6(0,8)	10,4(0,7)	0,000
Ночь	8,4(2,7)	14,9(0,9)	0,000
Нон-диппер диастолический (в %)			
День	8,7(1,1)	15,2(0,5)	0,000
Ночь	9,9(0,7)	17,8(1,2)	0,000
Суточный индекс времени гипертензии (ИБ) систолический в %	34,7(2,6)	6,5(1,2)	0,000
Суточный индекс времени (ИБ) гипертензии диастолический в %	33,2(0,9)	9,3(1,4)	0,000
Максимальные значения АД			
Систолического	147,9(3,2)	125,4(2,8)	0,000
Диастолического	95,4(2,7)	85,3(1,9)	0,002

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая состояние сердечно-сосудистой системы женщин сравниваемых групп, отметим, что гипертензивное состояние было диагностировано у 44,8(5,4)% женщин в основной группе и у 4,1(2,0)% в группе сравнения и требовало назначения системной терапии, которая была подобрана кардиологом. Помимо гипертонии у 6,9% пациенток основной группы была диагно-

стирована ишемическая болезнь сердца, которая также требовала фармакологической коррекции.

Анализ показателей СМАД свидетельствовал о том, что у женщин основной группы 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 в основной группе 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)% ($p < 0,001$).

Аналогичные результаты были получены в ночное время – частота снижения АД от общего количества измерений ночью составляла 8,4(2,7)% в основной группе и 14,9(0,9)% в группе сравнения. В настоящее время считается доказанным, что у пациентов с гипертонией при недостаточном (менее 10%) снижении АД в ночные часы имеется больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, большинство женщин с МС и гипертонией можно отнести к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Нами были проанализированы биохимические показатели женщин обследуемых групп. С учетом достаточно высокого удельного веса НАДЖБ в основной группе – 26,4(4,7)% – лабораторные показатели рассматривались нами в зависимости от ИМТ.

Мы намеренно не стали отражать в таблице уровень глюкозы, поскольку всем женщинам в обеих группах был проведен глюкозотолерантный тест, на основании которого у 20,7% женщин основной группы был выявлен СД 2 типа, а у остальных пациенток этой группы – нарушение толерантности к глюкозе.

Отметим, что в группе сравнения только у 3,1% женщин было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, пациенток с СД в группе сравнения не было (табл. 21).

Таблица 21 – Биохимические показатели крови женщин основной группы в зависимости от ИМТ – М(SD)

Показатели	ИМТ (18,6-25) n = 3	ИМТ (26-30) n = 17	ИМТ (31-35) n = 49	ИМТ (36-39) n = 11	ИМТ (40 и более) n = 7
Билирубин общий (8,5-20,5 ммоль/л)	11,9(0,2)	10,8(0,3)	12,7(0,2)	11,4(0,5)	12,2(0,4)
Билирубин прямой (25% от общего)	1,690(4)	1,9(0,5)	2,1(0,3)	1,8(0,2)	2,3(0,2)
АЛТ (0-37 ммоль/л)	25,2(0,3)	35,8(0,4)	38,2(0,3)	36,9(0,5)	38,2(0,4)
АСТ (0-40 ммоль/л)	31,7(0,2)	37,2(0,2)	42,7(0,4)	39,3(0,6)	44,1(0,6)
Холестерин общий (3,3-5,17 ммоль/л)	6,1(0,2)	6,9(0,4)	8,2(0,4)	7,6(0,3)	11,5(0,4)
Коэффициент атерогенности (2,2-3,5)	4,0(0,1)	4,6(0,1)	4,9(0,2)	5,3(0,1)	5,2(0,2)
СРБ (0-5 мг/л)	3,7(0,2)	4,6(0,2)	4,8(0,1)	4,8(0,2)	5,5(0,1)

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

Для оценки влияния ИМТ на биохимические показатели нами был проведен расчет корреляционных связей каждого показателя в группе. Было установлено, что имеется 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 ($r = 0,935$, $p = 0,044$).

Далее нами оценивались аналогичные биохимические показатели у пациенток группы сравнения (табл. 22).

В группе сравнения практически у всех женщин биохимические показатели укладывались в лабораторную норму, за исключением холестерина, уровень которого у пациенток с ИМТ 31-35 и выше составлял в среднем 6,1(0,2) – 6,3(0,2) ммоль/л.

Таблица 22 – Биохимические показатели крови женщин группы сравнения в зависимости от ИМТ – М(SD)

Показатели	ИМТ (16-18,5) n = 7	ИМТ (18,6-25) n = 21	ИМТ (26-30) n = 27	ИМТ (31-35) n = 39	ИМТ (36-39) n = 3
Билирубин общий (8,5-20,5 ммоль/л)	10,4(0,1)	10,3(0,2)	11,2(0,3)	10,5(0,2)	10,3(0,1)
Билирубин прямой (25% от общего)	1,0(0,2)	1,3(0,2)	1,7(0,1)	1,3(0,1)	1,3(0,1)
АЛТ (0-37 ммоль/л)	15,3(0,2)	16,2(0,2)	14,1(0,2)	17,2(0,1)	18,2(0,3)
АСТ (0-40 ммоль/л)	22,4(0,3)	21,6(0,2)	25,3(0,1)	25,3(0,2)	22,8(0,4)
Холестерин общий (3,3-5,17 ммоль/л)	5,1(0,1)	4,2(0,2)	4,8(0,3)	6,1(0,2)	6,3(0,2)
Коэффициент атерогенности (2,2-3,5)	2,8(0,1)	2,6(0,1)	2,7(0,2)	3,1(0,1)	3,2(0,1)
СРБ (0-5 мг/л)	0	0	1,2(0,1)	1,3(0,1)	2,1(0,2)

При этом достоверно значимые различия в сравниваемых группах отмечались по содержанию трансаминазы, холестерина и СРБ (рис. 7).

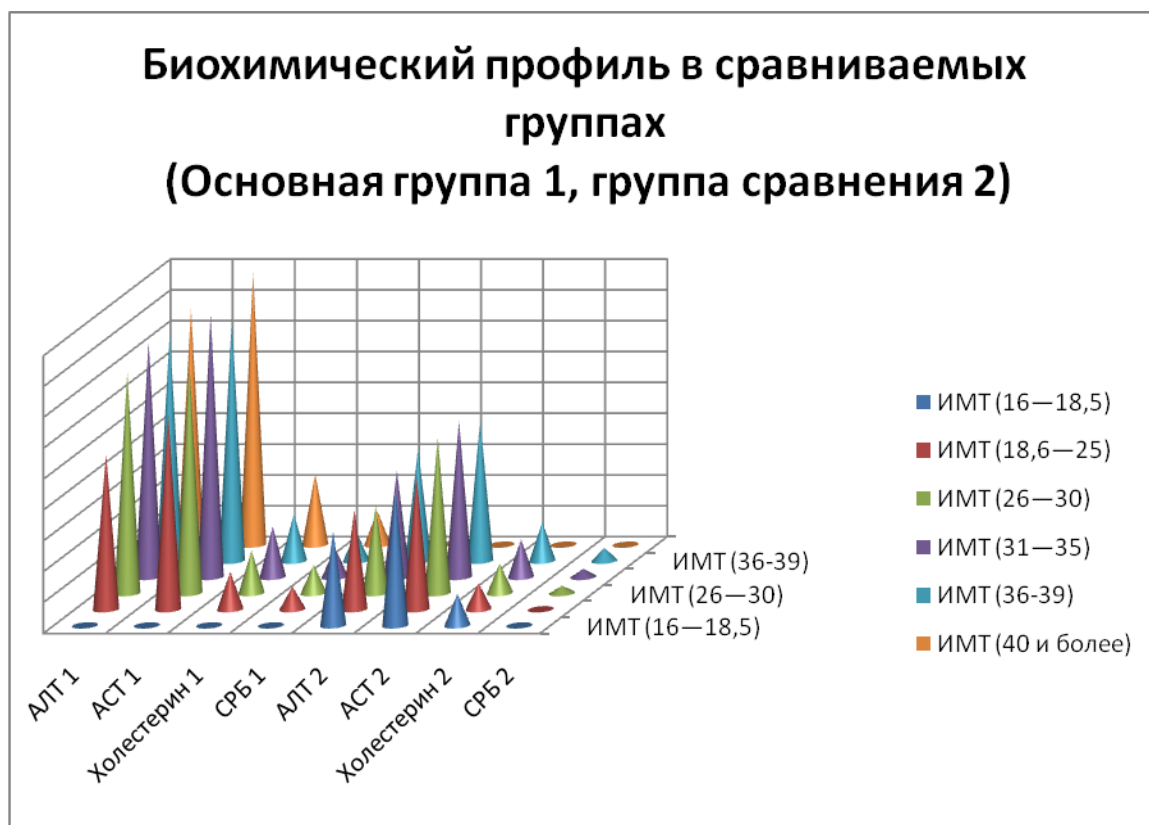


Рисунок 7 – Биохимические показатели женщин обследуемых групп

Отметим, что, несмотря на повышенную массу тела у 71,1% пациенток группы сравнения, значимых отклонений биохимических показателей от лабораторных норм не было. Это свидетельствует о том, что для формирования 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. Следовательно, 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. Об этом более подробно говорится в следующей главе.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ, ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В МЕНОПАУЗЕ

С учетом данных лабораторных и клинических исследований нами 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 вариантах МС имеет место лептино- и инсулинорезистентность, схожие изменения биохимического и гормонального профиля.

В связи с изложенным нами была разработана тактика терапии женщин с менопаузальным МС и алиментарным ожирением в менопаузе, основанная на лабораторных показателях с учетом риска возможных тромботических осложнений. Через 6 месяцев терапии мы повторно оценивали показатели инсулина, ТТГ, Т4св, АТ-ТПО, глюкозы, печеночных ферментов, СМАД.

Для женщин с алиментарным ожирением, клиническими проявлениями климактерического синдрома без изменений биохимического, гормонального (гипотиреоз, гиперандрогения) профиля и стабильным состоянием сердечно-сосудистой системы (по данным СМАД) нами предлагалась схема терапии, включающая немедикаментозные и медикаментозные воздействия (табл. 23).

Отметим, что немедикаментозную терапию рекомендовали всем женщинам, медикаментозную назначали по согласованию с эндокринологом, психиатром, при отсутствии противопоказаний к применению. При недостаточном эффекте терапии климактерического синдрома (сохранении приливов, нарушений сна, потливости и других среднетяжелых и тяжелых проявлений) в течение первых 2 месяцев добавляли препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) вместо препаратов, содержащих фитоэстрогены. Предпочтение отдава-

лось комбинированным эстроген-гестагенным препаратам. Длительность применения составила 6 месяцев до начала повторного обследования и оценки эффективности полученных результатов.

Таблица 23 – Направления терапии женщин с алиментарным ожирением и климактерическим синдромом

Немедикаментозная терапия	Медикаментозная терапия
1. Диета – стол № 8 (по Певзнеру), объем пищи регулируется калоражем рациона (не более 1700 ккал/сутки). 2. Режим труда и отдыха с полноценным ночным сном не менее 7 ч в сутки. 3. Повышение физической активности (лечебная ходьба не менее 3 км в сутки). 4. Консультация диетолога, психолога по формированию пищевого поведения	1. БАД, содержащие в своем составе изофлавоны (генистеин); лигнаны (производные фенилаланина); куместаны (куместрол). 2. Сибутрамин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) по 10 мг/сут – 1 раз в сутки в первой половине дня независимо от приема пищи. При снижении веса менее 2 кг в течение первого месяца приема – увеличить дозировку до 15 мг/сут, при отсутствии эффекта – прием не дольше 3-х месяцев. 3. Орлистат (ингибитор липаз) – по 120 мг 3 раза в сутки. 4. Флуоксетин (избирательно подавляющее обратный нейрональный захват серотонина (ОНЗС) средство, антидепрессант) назначается в суточной дозе от 20 до 60 мг в течение трех месяцев. 5. Флувоксамин (избирательный ингибитор обратного нейронального захвата серотонина из синаптической щели пресинаптической мембраной, снижает количество и чувствительность к медиатору серотониновых рецепторов, антидепрессант) – в суточной дозе от 50 до 100 мг в день также в течение трех месяцев. 6. Агонисты имидазолиновых рецепторов при наличии гипертензивных состояний (метилдопа, рилменидин)

Для женщин с МС и проявлениями климактерического синдрома терапия строилась с учетом выявленной патологии печени, сердечно-сосудистой системы, инсулино- и лептинорезистентности (табл. 24).

Таблица 24 – Направления терапии женщин с МС и климактерическим синдромом

Немедикаментозная терапия	Медикаментозная терапия
1. Диета – стол № 9 (по Певзнеру), объем пищи регулируется калоражем рациона (не более 1700 ккал/сутки). 2. Режим труда и отдыха с полноценным ночным сном не менее 7 ч в сутки. 3. Повышение физической активности (лечебная ходьба не менее 3 км в сутки). 4. Консультация диетолога, психолога по формированию пищевого поведения.	1. Метформин 1000 мг (гипогликемическое средство группы бигуанидов) – до 3 г в сутки под контролем уровня глюкозы. 2. Витамины группы В, кальциферол, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота 3. Препараты магния, кальция. 4. Гепатопротекторы (производные флавоноидов, антиоксиданты и др.). 5. Гормональные препараты для лечения гипотиреоза (по рекомендации эндокринолога). 6. Гипотензивные препараты (по рекомендации кардиолога, под контролем СМАД). 7. Статины (гиполипидемические препараты) 8. По показаниям – левотироксин натрия в индивидуальных дозировках. 9. БАД, содержащие в своем составе изофлавоны (генистеин); лигнаны (производные фенилаланина); куместаны (куместрол)

Терапия женщин с МС была направлена на восстановление функции печени, щитовидной железы, стабилизацию сердечно-сосудистой системы, снижение уровня холестерина, нормализацию уровня глюкозы. При сохранении тяжелых и среднетяжелых проявлений климактерического синдрома после нормализации сопутствующей патологии ряду женщин назначались короткими курсами монопрепараты ЗГТ (не более 3-х месяцев применения) в форме трансдермальной системы введения эстрадиола (Климара).

Укажем, что принципы выбора терапии климактерического синдрома для женщин с алиментарным ожирением в менопаузе и женщин с МС были разными.

ми. 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 дополняла эффекты, полученные от проводимой терапии. При этом использовалась исключительно трансдермальная ЗГТ.

Через 6 месяцев терапии у большинства пациенток как в основной, так и в сравниваемой группе были достигнуты положительные результаты: симптомы климактерического синдрома уменьшились или полностью исчезли (табл. 25).

Таблица 25 – Степень тяжести климактерического синдрома (по шкале Грина) у женщин сравниваемых групп после лечения

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
	Число женщин в группе – %		
Тревожность и депрессия (> 10б)	3 3,4(1,96)	1 1,0(1,0)	0,276
Наличие соматических расстройств (> 6б)	11 12,6(2,5)	6 6,1(2,4)	0,062
Нарушение вазомоторных функций (> 4б)	6 6,8(2,7)	2 2,1(1,5)	0,129
Нет проявлений	76 87,4(3,4)	91 93,8(2,5)	0,131

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Отметим, что тяжелых и среднетяжелых проявлений климактерического синдрома после лечения не было выявлено ни у одной женщины. У 12,6% пациенток основной группы и у 6,1% женщин группы сравнения сохранялись отдельные проявления из группы соматических и вазомоторных расстройств, такие как редкие приливы, головные боли, нарушения сна, которые в большей степени были связаны с внешними причинами. Статистически значимых различий в плане проявлений климактерического синдрома в группах после лечения не отмечалось.

Что касается индекса массы тела, то результаты мероприятий, направленных на снижение ИМТ, представлены в табл. 26.

Таблица 26 – Индекс массы тела женщин выделенных групп через 6 месяцев лечения

Индекс массы тела	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
	Число женщин в группе – %		
Недостаточная масса тела (16-18,5)	0 4,1(2,0)	4 21,6(4,2)	0,041
Норма (18,6-25)	7 8,0(2,9)	21 21,6(4,2)	0,008
Избыточная масса тела (26-30)	37 42,5(5,3)	39 40,2(5,0)	0,752
Ожирение 1 степени (31-35)	31 35,6(5,1)	31 31,9(4,8)	0,597
Ожирение 2 степени (36-39)	9 10,3(3,3)	2 2,1(1,5)	0,024
Ожирение 3 степени (40 и более)	3 3,4(1,9)	0	0,000

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Отметим, что в целом 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 ($p = 0,008$). Поскольку в обменных процессах большее значение имеет композиционный состав тела, после лечения нами также был проведен биоимпедансный анализ состава тела обследуемых женщин (табл. 27).

Композиционный состав тела женщин в обеих группах несколько улучшился, хотя говорить о кардинальных изменениях за 6 месяцев терапии преждевременно. В основной группе в среднем на 3% снизилось содержание жировой ткани на 1 женщину – как общей, так и в области талии (до 38,5%) и в области бедер (до 41,3%, было 44,2%). Отмечено общее снижение жировой массы в группе – до 28,2(2,3) кг/чел. Несколько возросла общая тощая масса – до 49,2(1,6) кг/чел.

Таблица 27 – Композиционный состав тела женщин выделенных групп

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
Общее содержание жировой ткани (в % на 1 женщину)	35,7(1,9)	27,4(1,8)	0,001
Содержание жировой ткани в области талии (в% на 1 женщину)	38,5(1,6)	31,2(1,0)	0,000
Содержание жировой ткани в области бедер (в%)	41,3(1,9)	25,9(1,5)	0,000
Общая жировая масса (в кг/чел)	28,2(2,3)	20,6(1,8)	0,010
Общая тощая масса (в кг/чел)	49,2(1,6)	47,3(1,2)	0,343

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

В группе сравнения также были получены положительные результаты – уменьшилось число женщин с дефицитом массы тела, а общее содержание жировой ткани в группе на 1 женщину снизилось до 27,4%, в области талии – до 31,2%, в области бедер – до 25,9%.

Увеличилась масса тощей ткани до 47,3(1,2) кг/чел. Через 6 месяцев лечения уменьшился разрыв в количестве жировой ткани между группами. В основной группе удельный вес жировой ткани в пересчете на 1 пациентку в среднем был только в 1,3 раза больше, чем в группе сравнения.

Что касается пациенток с ожирением по ИМТ, в основной группе таких женщин стало меньше на 23 (26,4%), хотя доля пациенток с избыточной массой тела осталась достаточно высокой – 42,5%.

Основные показатели, отвечающие за формирование МС – накопление висцерального жира, определяемого традиционно по соотношению окружности талии и окружности бедер, до и после лечения представлены на рис. 8.

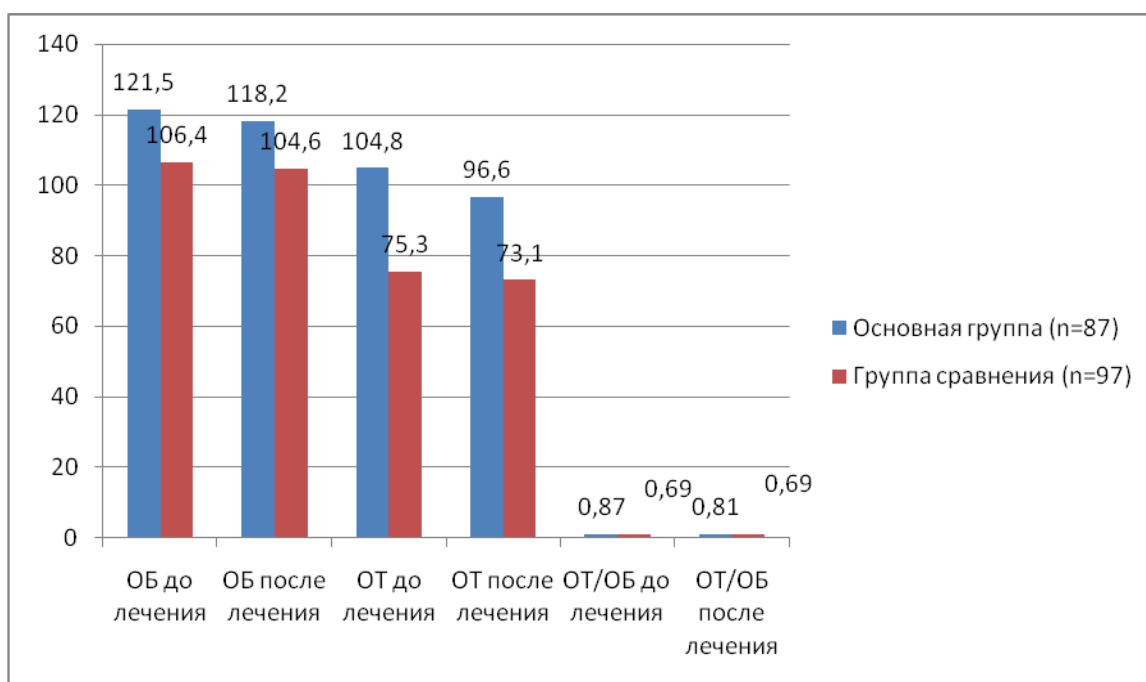


Рисунок 8 – Показатели окружности талии, бедер и их соотношения в сравниваемых группах до и через 6 месяцев лечения

Отметим, что соотношение ОТ/ОБ в группе сравнения не изменилось, несмотря на уменьшение средних показателей объемов талии и бедер, и составило 0,69, в то время как в основной группе этот показатель снизился с 0,87 до 0,81 ($p = 0,097$).

Результаты исследования гормонального фона у женщин основной группы, проведенного через 6 месяцев лечения, представлены в табл. 28.

Таблица 28 – Содержание половых гормонов, инсулина и лептина у женщин основной группы через 6 месяцев лечения – M(SD)

Основная группа (n = 87)	Лептин (3,7-11,1 нг/мл)	Эстрадиол < 138 пг/мл	Тестостерон (св) 0,1-6,3 пг/мл	Инсулин 2,6 – 24,9 мкЕд/мл
ИМТ (18,6—25) n = 7	6,8(0,2)	47,4(0,5)	1,6(0,7)	23,7(0,2)
ИМТ (26—30) n = 37	9,1(0,5)	51,4(0,2)	2,2(0,2)	22,9(0,1)
ИМТ (31-35) n = 31	11,8(0,3)	49,3(0,4)	2,3(0,2)	24,2(0,4)
ИМТ (36-39) n = 9	14,7(0,2)	44,2(0,7)	5,6(0,4)	27,4(0,41)
ИМТ (40 и более) n = 3	18,9(0,6)	33,1(0,8)	5,7(0,9)	31,2(0,5)

Рассматривая содержание гормонов у женщин основной группы, отметим, что на фоне приема метформина и коррекции веса уровень лептина и инсулина снизился. Превышение показателей сохранилось только у женщин с ожирением 2-3 степени. Что касается свободного тестостерона, то во всех подгруппах пациенток он был в пределах лабораторной нормы. Статистически значимо ($p < 0,001$) во всех подгруппах повысились значения эстрадиола (рис. 9).

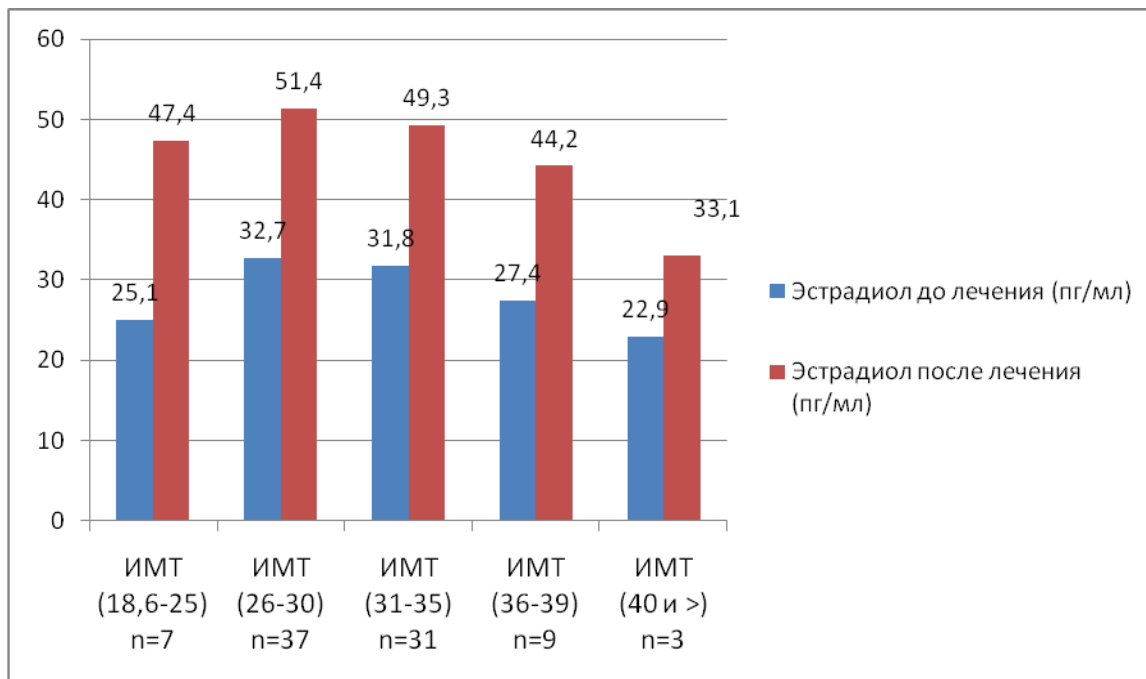


Рисунок 9 – Среднее содержание эстрадиола у женщин основной группы до и через 6 месяцев лечения

На наш взгляд, такое увеличение уровня эстрадиола может быть связано с восстановлением гепатоцитов как проявлением конвертации гормонов на фоне системного приема метформина и снижения уровня сывороточного инсулина.

В группе сравнения существенной разницы в гормональных показателях до и через 6 месяцев терапии выявлено не было. Укажем, что прием ЗГТ не влиял на общий уровень эстрадиола в сыворотке крови (табл. 29).

Рассматривая показатели женщин группы сравнения, отметим, что до и после назначения терапии превышение уровня лептина отмечалось только у женщин с ожирением 2-3 степени. Вместе с тем уровень инсулина оставался у них в пределах лабораторных норм.

Таблица 29 – Содержание половых гормонов, инсулина и лептина у женщин группы сравнения через 6 месяцев лечения – M(SD)

Группа сравнения (n = 97)	Лептин (3,7-11,1 нг/мл)	Эстрадиол < 138 пг/мл	Тестостерон (св) 0,1-6,3 пг/мл	Инсулин 2,6 – 24,9мкЕд/мл
ИМТ (16-18,5) n = 4	7,1(0,6)	64,7(1,3)	2,9(0,3)	12,3(0,5)
ИМТ (18,6-25) n = 21	7,8(0,3)	71,8(1,9)	2,6(0,1)	19,7(0,2)
ИМТ (26-30) n = 39	8,8 (0,1)	58,2(2,9)	1,9(0,2)	18,2(0,1)
ИМТ (31-35) n = 31	11,7(0,2)	67,3(2,1)	1,9(0,3)	16,3(0,1)
ИМТ (36-39) n = 2	15,3(0,7)	82,1(6,1)	3,6(0,7)	22,1(0,8)

Что касается тиреоидных гормонов, то, учитывая коррекцию гипотиреоза левотироксином, определение их содержания после 6 месяцев терапии мы сочли нецелесообразным, поскольку выбор дозы препарата определялся по нормализации лабораторных показателей регулярно.

Анализ биохимических показателей через 6 месяцев лечения также свидетельствовал о положительной динамике. Мы отразили те показатели, отклонения от которых фиксировались до начала лечения и указывали на имеющиеся соматические нарушения (табл. 30).

Таблица 30 – Биохимические показатели женщин основной группы – M(SD)

Показатели	ИМТ (18,6-25) n = 7	ИМТ (26-30) n = 37	ИМТ (31-35) n = 31	ИМТ (36-39) n = 9	ИМТ (40 и более) n = 3
АЛТ (0-37ммоль/л)	21,2(0,3)	15,5(0,3)	22,8(0,4)	25,3(0,2)	28,9(0,6)
АСТ (0-40 ммоль/л)	23,7(0,2)	30,1(0,4)	29,5(0,3)	22,4(0,3)	34,6(0,6)
Холестерин общий (3,3-5,17 ммоль/л)	5,9(0,2)	6,2(0,1)	6,1(0,1)	7,2(0,4)	7,4(0,6)
Коэффициент атерогенности (2,2-3,5)	4,0(0,1)	4,2(0,1)	4,1(0,2)	4,7(0,1)	4,3(0,2)

Анализ биохимических показателей у пациенток свидетельствовал о нормализации функции печени – снижении до нормальных лабораторных значений содержания трансаминаз, некотором снижении уровня холестерина, хотя у па-

циенток с ожирением его значения, даже на фоне приема статинов, были выше лабораторных норм. 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. Показатели группы сравнения до и после лечения находились в пределах лабораторной нормы. Проведенная оценка состояния сердечно-сосудистой системы по результатам СМАД представлена в табл. 31.

Таблица 31 – Результаты СМАД в сравниваемых группах женщин после 6 месяцев терапии – М (SD)

Показатель мониторинга АД	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
Среднее значение АД			
Систолическое	127,1(2,8)	118,9(2,9)	0,043
Диастолическое	79,4(2,4)	73,1(1,2)	0,019
Средняя ЧСС			
День	78,4(2,3)	76,9(1,4)	0,578
Ночь	72,3(1,6)	70,5(1,2)	0,369
Нон-диппер систолический (в %)			
День	11,3(0,4)	9,8(1,7)	0,391
Ночь	15,2(2,2)	13,2(1,2)	0,425
Нон-диппер диастолический (в %)			
День	13,8(1,5)	14,9(1,3)	0,580
Ночь	18,1(1,2)	16,2(1,4)	0,304
Суточный индекс времени гипертензии (ИБ) систолический в %	4,3(0,3)	5,1(1,4)	0,577
Суточный индекс времени (ИБ) гипертензии диастолический в %	10,1(0,2)	8,9(1,7)	0,484
Максимальные значения АД			
Систолического	132,0(0,2)	126,4(0,7)	0,000
Диастолического	87,0(0,3)	82,2(0,3)	0,000

Примечание:

p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Время мониторингирования в обеих группах составило в среднем 22,7(0,4) часа. В основной группе число измерений составило в среднем 53,2(0,2), в группе сравнения – 54,2(0,3).

Было установлено, что на фоне терапии существенно улучшились показатели сердечно-сосудистой системы женщин с гипертензивными состояниями и ишемическими поражениями сердца.

Обобщая полученные результаты, отметим, что 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.

По результатам повторного обследования умеренно выраженное повышение АД на фоне системной терапии регистрировалось у 12,6(3,6) пациенток основной группы, максимальные значения систолического давления регистрировались в пределах 132 мм рт. ст., диастолического – 87 мм рт. ст.

Суточный индекс времени систолического артериального давления снизился до 4,3(0,3)%, а диастолического – до 10,1(0,2)% (рис. 10).

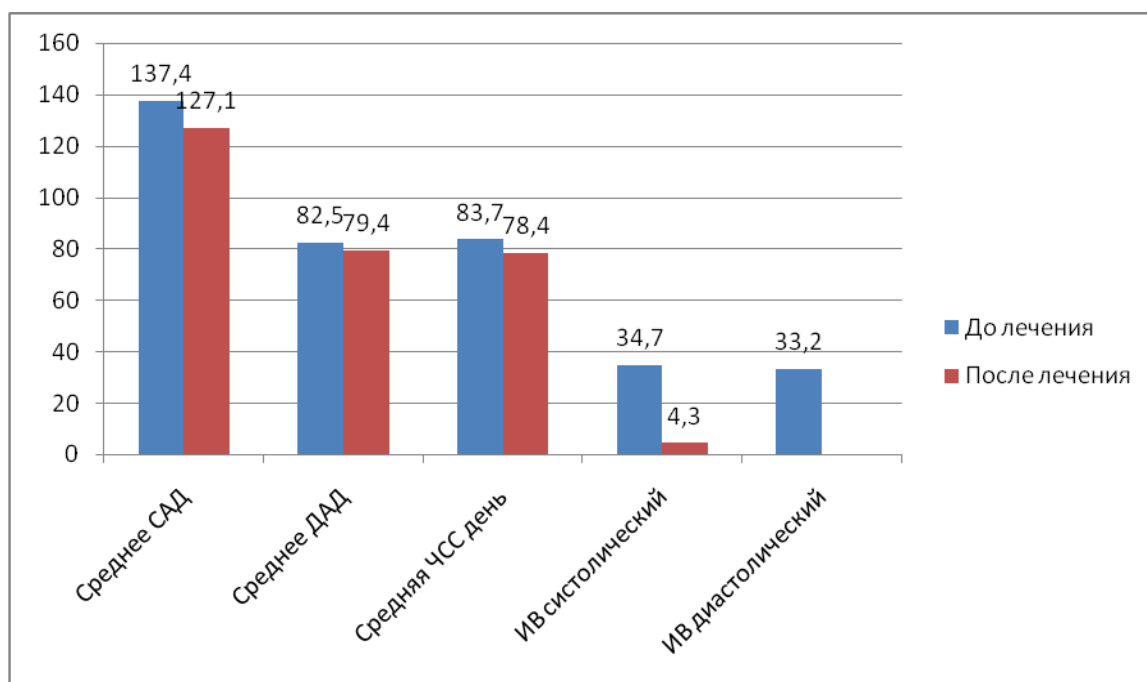


Рисунок 10 – Показатели СМАД у женщин основной группы до и после 6 месяцев гипотензивной комплексной терапии

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод: 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. Вопросы профилактики развития МС в менопаузе рассмотрены в следующей главе.

Глава 6. ПРОФИЛАКТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

Рассматривая вопросы профилактики метаболического синдрома у женщин в менопаузе, мы рассчитали факторы риска развития МС у пациенток. Для расчета факторов риска использовали методику отношения шансов OR (Ci) с определением доверительного интервала. В таблицу включали значения OR больше 1. Результаты определения факторов риска представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Факторы риска развития МС у женщин в менопаузе

Фактор риска (шанс найти фактор риска в основной группе – шанс найти фактор риска в группе сравнения)	Код МКБ-X	OR(S)	Ci
Гинекологическая патология в анамнезе			
Полип эндометрия (0,235-0,021)	N84	11,176(0,767)	2,487-50,220
Синдром предменструального напряжения (2,955-0,293)	N94.3	10,072(0,346)	5,113-19,840
Соматическая патология в анамнезе			
Заболевания системы пищеварения (0,338-0,128)	K00-K93	2,646(0,404)	1,198-5,844
Заболевания сердечно-сосудистой системы (0,891-0,141)	I00-I99	6,313(0,376)	3,023-13,187
Гипертония (0,813-0,043)	I11.9	18,891(0,554)	6,374-55,983
Заболевания нервной системы (астено-невротический синдром, остеохондроз позвоночника) (2,480-0,940)	G55.1	2,638(0,312)	1,431-4,864
Патология молочных желез (1,289-0,366)	N60.1	3,521(0,315)	1,899-6,530
Сопутствующая соматическая патология			
Гипертония (1,900-0,043)	I11.9	44,175(0,558)	14,791-131,935
НАЖБП (0,359-0,010)	K76.0	34,5(1,034)	4,545-216,895
Нарушенная толерантность к глюкозе (3,833-0,032)	R73.0	120,111(0,643)	34,031-423,929
Гипотиреоз (0,813-0,021)	E01	38,594(0,746)	8,938-166,649
Желчекаменная болезнь (0,318-0,102)	K80	3,111(0,430)	1,338-7,232
Ожирение различной степени выраженности (2,222-0,764)	E66.0	2,910(0,309)	1,587-5,336
Ревматоидный артрит (0,145-0,032)	M06.0	4,535(0,669)	1,221-16,840

Анализируя полученные результаты, мы выделили основные виды патологии, формирующей предпосылки к развитию метаболических нарушений. Из перенесенных гинекологических заболеваний наиболее значимыми являлись такие, как СПМН и полипы эндометрия. У пациенток с этими диагнозами шанс развития метаболических нарушений был в 10 раз выше, чем у женщин, не имеющих в анамнезе подобных патологий.

Рассматривая перенесенную экстрагенитальную патологию, отметим, что наибольшее значение имели заболевания нервной системы, в частности астено-вегетативный синдром, у пациенток с такими заболеваниями шанс развития МС в менопаузе был в 26 раз выше. На втором месте по значимости была гипертония, шансы развития МС у пациенток с таким диагнозом возрастали в 19 раз, на третьем месте – патология сердечно-сосудистой системы, увеличивающая шансы пациенток на развитие МС в 8 раз.

В менопаузе наибольшее значение имели такие состояния, как нарушение толерантности к глюкозе, – шансы развития МС у таких женщин повышались в 120 раз. У пациенток с гипертонией шансы возрастали в 44 раза, с гипотиреозом – в 39 раз и с НАЖБП – в 36 раз. Что касается ожирения, то этот фактор повышал 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. Для этого мы распределили все клинические состояния по степени значимости. Наименее значимые (шанс развития МС возрастает в 3 раза) оценивались в 1 балл, 2 балла присваивались нозологиям, при которых шансы развития МС увеличивались в 10-20 раз, и, наконец, 3 балла – тем заболеваниям, при наличии которых шансы развития МС возрастали более чем в 20 раз (табл. 33).

Лечение выявленной патологии рекомендуется проводить с привлечением профильных специалистов.

Для женщин со средним и высоким риском развития МС рекомендуется проведение каждые 6 месяцев в первый год менопаузы обследование в следующем объеме:

1. 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).

2. Гормональное обследование: определение уровня лептина, инсулина, эстрадиола, ТТГ, Т4 свободного, антител к тиреопероксидазе.

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

4. Определение ИМТ, соотношения ОТ/ОБ и исследование композиционного состава тела биоимпедансным методом.

Таблица 33 – Балльная оценка риска развития МС у женщин

Фактор риска	Код МКБ-X	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		

При выявлении отклонений от лабораторных норм всем пациенткам показано углубленное обследование и терапия выявленных нарушений.

Что касается женщин с нормальным ИМТ, при выявлении высокого процента жира в составе тела необходима консультация диетолога с подбором питания и необходимого уровня физической нагрузки.

Таким образом, исследование, проведенное для установления причин развития МС, показало, что ожирение, хотя и является одной из манифестных форм проявления синдрома, не играет ведущей роли в формировании патологии сердечно-сосудистой системы или развитии СД 2 типа как наиболее грозных осложнений и крайних форм проявления МС.

Профилактику развития МС у женщин с высоким риском его развития предпочтительно начинать до наступления менопаузы.

При выборе терапии необходимо четко дифференцировать алиментарное ожирение и патологическое ожирение, являющееся следствием развития обменных нарушений. Климактерические симптомы, нередко сопровождающие менопаузу, следует отличать от клинических проявлений МС и тех заболеваний, которые сопутствуют или осложняют имеющуюся патологию в этот период жизни женщины. Терапия климактерического синдрома у женщин с алиментарным ожирением и патологическим ожирением, являющимся клиническим проявлением МС, также различается. В первом случае возможно использование препаратов заместительной гормональной терапии, в случае МС предпочтительнее использовать фитоэстрогены, проводить адекватную терапию СД 2 типа, гипертонической болезни и корректировать функциональное состояние печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной гинекологической эндокринологии широко обсуждаются нарушения, сопровождающие наступление менопаузы, особенно климактерический синдром и возможности его купирования с использованием различных фармакологических средств. В настоящее время наиболее эффективно корректируются препаратами менопаузальной гормональной терапии так называемые приливы, частота которых определяет степень тяжести климактерического синдрома [Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации, 2016].

Вместе с тем метаболическим нарушениям, которые тоже достаточно часто развиваются у женщин в период менопаузы, не уделяется должного внимания, в то время как именно они служат одним из ведущих факторов риска развития ишемических поражений сердца и сосудистой дистонии. Проблема осложняется тем, что пациенткам с выраженными метаболическими нарушениями и склонности к тромбообразованию препараты заместительной гормональной терапии противопоказаны.

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

В современной литературе имеются исследования, подтверждающие участие лептина в развитии метаболических нарушений и связь этого белка с половыми гормонами и регуляцией менструального цикла. Имеются сведения, подтверждающие участие лептина в развитии системного воспалительного процесса, локального иммунного ответа и ангиогенеза. В отдельных работах показано, что в эксперименте на животных с индуцированной гиперлептинемией происходит торможение полового созревания, меняется уровень тропных гормонов, в то же время введение лептина нормализует процессы полового созревания и способствует восстановлению гипоталамо-гипофизарно-яичниковых связей и репродуктивной функции [И.В. Романова, Е.В. Михайлова, А.О. Шпаков, 2018; X. Qiu, H. Dao, M. Wang et al., 2015 и др.].

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 разработка способов коррекции и профилактики развития метаболических нарушений в менопаузе представляет значительный интерес для медицинской науки и практического здравоохранения.

Для анализа причин формирования метаболического синдрома у женщин в менопаузе нами в период с 2016 по 2020 год в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», филиал «Родильный дом № 25», были проведены обследование и коррекция состояния 184 пациенток в возрасте от 52 до 57 лет (средний возраст $54,2 \pm 0,5$ лет), находившихся в менопаузе от 1 года до 5 лет. Из них у 87 был диагностирован метаболический синдром – они составили основную группу. Критериями диагностики менопаузального метаболического синдрома мы 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, сочетающегося с гиперинсулинемией (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 установления диагноза постменопаузального метаболического синдрома должны были присутствовать как минимум 3 указанных нарушения. Группа сравнения была представлена 97 женщинами в менопаузе без метаболических нарушений.

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

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

Обследование женщин, включенных в группы, предусматривало антропометрию, консультацию терапевта и эндокринолога. Все женщины обследо-

лись в соответствии с клиническими протоколами и стандартами оказания медицинской помощи, принятыми в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы».

По мере формирования групп проводился анализ карт амбулаторного пациента (форма 025у) с результатами ультразвуковых и лабораторных исследований. После года наблюдения данные амбулаторных карт и результаты анализов подвергались статистической обработке.

При описании групп женщин, входящих в исследование, учитывались социальное положение, уровень образования, гинекологический и соматический анамнез, связь развития метаболических нарушений с наступлением менопаузы, клинические проявления нарушений в менструальный период жизни.

Распределение пациенток по социальному статусу позволило нам учитывать такие составляющие, как влияние производственных факторов на состояние здоровья и корректность дальнейшей оценки состояния здоровья пациенток. Было установлено, что почти половина женщин, входящих в группы сравнения, были домохозяйками (42,5% и 45,4% соответственно); около трети женщин (33,3% и 39,2%) были служащими. Меньшую по численности группу составили представительницы рабочих специальностей (24,1% и 15,5% соответственно). Статистически значимых различий по указанному признаку в группах выявлено не было.

Большинство пациенток выделенных групп получили высшее образование (60,9% и 60,8% соответственно), на среднее специальное образование указывали 31,0% и 31,9% женщин в группах, ученую степень и среднее образование имели единицы пациенток в каждой группе. Отметим, что по уровню образования статистически значимых различий между группами также не отмечалось.

Для оценки влияния климакса на состояние здоровья женщины мы использовали опросник Грина (приложение 2), который, в отличие от широко распространенной шкалы Купермана, оценивающей общее состояние пациент-

ки, позволяет детализировать показатели психоэмоциональной, соматической и вазомоторной сфер.

Примерно половина женщин в основной группе (52,9%) указывала на наличие соматических расстройств, появившихся с началом менопаузы, в то время как в группе сравнения пациенток с такими расстройствами было статистически значимо меньше – 19,6% ($p < 0,001$). Тревожность и депрессию отметили 26,4% женщин основной группы и 9,3% пациенток группы сравнения ($p = 0,002$). Что касается нарушений вазомоторных функций, 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 ($p = 0,0002$). Не отметили никаких проявлений климактерического синдрома 2,3% пациенток основной группы и 27,8% группы сравнения ($p < 0,001$).

В основной группе к моменту включения в исследование только 3,4% женщин имели нормальный вес, в то время как в группе сравнения таких пациенток было 21,6% ($p < 0,001$). Избыточная масса тела определялась у 19,5% женщин основной группы и у 27,8% женщин группы сравнения ($p = 0,189$). У 77% женщин основной группы и у 43,2% женщин группы сравнения было выявлено ожирение той или иной степени ($p < 0,001$). При этом в группе сравнения женщин с крайней степенью ожирения не регистрировалось, в то время как в основной группе таких пациенток было 8,0%. Кроме того, у 7,2% женщин группы сравнения был установлен дефицит массы тела.

Диагноз абдоминального ожирения (как основного критерия развития метаболического синдрома) ставился по соотношению окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ).

В основной группе женщин ОТ варьировала от 89 до 127 см и в среднем составила 104,8(1,7) см, ОБ колебалась от 112 до 146 см и в среднем составила 121,5(2,3) см. В группе сравнения значения ОТ находились в диапазоне от 67 до 78 см, в среднем составив 75,3(1,5) см, ОБ – от 98 до 112 см, в среднем 106,4(1,6) см ($p < 0,001$). Соотношение ОТ/ОБ в основной группе варьировало

от 0,79 до 1,0 и в среднем составило 0,87(0,02), а в группе сравнения – от 0,68 до 0,69 при среднем значении 0,69(0,03) ($p = 0,000$).

Для объективизации представления о содержании жировой ткани в организме женщин выделенных групп и определения ее влияния на метаболические процессы организма нами был исследован композиционный состав тела пациенток биоимпедансным методом (BIA) по 78 параметрам.

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 в группах не имело статистически значимых различий ($p = 0,237$). Распределение жировой ткани было неоднородным. У пациенток основной группы содержание жировой ткани в области талии составило 41,3(1,4)%, в то время как у женщин группы сравнения – только 32,7(1,2%) ($p = 0,000$). Аналогичная ситуация наблюдалась и при распределении жировой ткани в области бедер – в основной группе показатель составил 44,2(1,5)%, в группе сравнения – 26,9(1,3)% ($p = 0,000$). Такое распределение указывает на сопоставимость композиционной структуры тела у пациенток одного возраста.

Заслуживают внимания пациентки основной группы с нормальной и избыточной массой тела согласно ИМТ. Таких в основной группе было 20. В композиционном составе тела этих женщин среднее содержание жиров составило 34,7(1,2)%, что статистически значимо выше аналогичного показателя в группе сравнения (48 человек) – 25,3(2,1)% ($p < 0,001$). Что касается содержания жировой ткани в области талии, то в основной группе оно составило 33,4(2,3)%, в группе сравнения – 26,3(1,9)% ($p = 0,02$); в области бедер показатели равнялись 38,3(2,5)% и 24,6(2,1)% ($p < 0,001$) соответственно. Общая жировая масса в основной группе женщин с нормальной и повышенной массой тела по показателям ИМТ составила 23,9(0,8) кг, в группе сравнения – 19,7(0,9) кг ($p < 0,001$). Таким образом, ИМТ, несмотря на достаточную простоту его определения, не может служить критерием оценки обменных процессов в организме, а для более точного представления о рисках развития метаболических нарушений необходимо исследование композиционного состава тела.

Далее были проанализированы анамнестические данные женщин, способные охарактеризовать возможные нарушения репродуктивного периода, которые способствовали развитию в дальнейшем метаболических расстройств.

Рассматривая акушерский анамнез, укажем, что 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 числу поздних выкидышей – в основной группе число поздних выкидышей составило 0,04(0,001) на 1 женщину, в группе сравнения – 0,03(0,001), ($p < 0,001$). По указаниям на число естественных и оперативных родов, аборт, ранних выкидышей и внематочных беременностей статистически значимых различий в группах не отмечалось.

Анализ использовавшихся в течение жизни контрацептивных средств, которые также могут оказывать определенное влияние на течение климактерического периода, показал, что 33,3% пациенток основной группы и 21,6% женщин группы сравнения вообще не применяли никакой контрацепции ($p = 0,078$). Наиболее часто женщины прибегали к *Coitus interruptus* – в основной группе 28,7% пациенток, в группе сравнения – 39,1% ($p = 0,139$). Достаточно часто в обеих группах использовалась внутриматочная контрацепция – у 20,7% и 21,6% женщин соответственно ($p = 0,881$). Остальные виды контрацепции (КОК, физиологическая контрацепция или стерилизация) применяли единицы женщин в каждой группе. Отметим, что по использованию тех или иных видов контрацептивов статистически значимых различий в выделенных группах не отмечалось.

По данным гинекологического анамнеза, среднее число заболеваний на 1 пациентку основной группы – 2,9(0,1) – было статистически значимо больше, чем на 1 пациентку группы сравнения – 2,0(0,1), ($p < 0,001$).

В структуре перенесенной гинекологической патологии у женщин основной группы на первом месте был синдром предменструального напряжения (СПМН), на который указали 74,7% пациенток, на втором месте – воспалитель-

ные заболевания шейки матки, которыми страдали 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% пациенток. В группе сравнения аналогичные показатели составили 22,7%, 45,4%, 34,0% и 2,1% соответственно.

Отметим, что 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 отмечалось.

При анализе данных о перенесенной экстрагенитальной патологии обращает на себя внимание большое число заболеваний нервной системы, особенно таких, как остеохондроз различных отделов позвоночника и астено-невротический синдром, – в основной группе пациенток с такими диагнозами было 71,2%, в группе сравнения – 48,5% ($p < 0,001$). На втором месте были заболевания молочных желез: на фиброзно-кистозную мастопатию указывали 56,3% женщин основной группы и 26,8% женщин группы сравнения ($p < 0,001$). Далее следовали заболевания сердечно-сосудистой системы – в частности, о варикозной болезни сообщили 47,1% и 12,4% пациенток соответственно ($p < 0,001$). На гипертонию, развившуюся после 35 лет, указали 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 ($p = 0,003$). Кроме того, имелись указания на патологию щитовидной железы (гипотиреоз), по поводу которой получали лечение 9,2% женщин основной группы. В группе сравнения пациенток с такой патологией не было.

Анализ жалоб, предъявляемых женщинами основной группы, показал, что наиболее часто они отмечали резкое повышение массы тела, начавшееся за 1-2 года до наступления менопаузы, – 89,7%, приступы тахикардии – 88,5%, потливость – 87,4%, утомляемость – 82,7% и повышение АД – 71,3%. Женщины группы сравнения наиболее часто жаловались на общую слабость – 30,0%,

приступы тахикардии – 21,6% и нарушения сна – 18,6%. Отметим, что по всем показателям между группами имелись статистически значимые различия ($p < 0,001$).

В период обследования у 54% пациенток основной группы и у 45,4% женщин группы сравнения ($p = 0,243$) наиболее часто выявлялись воспалительные заболевания шейки матки, связанные с атрофическими процессами слизистой (как следствие менопаузы). На втором месте по частоте выявления была миома матки, диагностированная у 34,4% пациенток основной группы и 34,0% группы сравнения ($p = 0,954$). Укажем, что у всех пациенток миома матки оценивалась как бессимптомная и эти пациентки не нуждались в терапевтических мерах или хирургическом лечении. У трети женщин в каждой группе отмечался пролапс половых органов в разной стадии – таких пациенток в основной группе было 32,2%, в группе сравнения – 31,9% ($p = 0,965$).

Рассматривая сопутствующую экстрагенитальную патологию, подчеркнем, что большинство патологических состояний было характерно для комплекса метаболических расстройств. В основной группе у всех 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 основной группы регистрировалось повышение артериального давления, которое требовало систематической фармакологической коррекции. Гипотиреоз был выявлен у 44,8% пациенток. Неалкогольная жировая дистрофия печени была установлена у 26,4% женщин основной группы. Отметим, что различные стадии ожирения регистрировались у 68,9% женщин, а у остальных 31,1% масса тела была повышенной. Перечисленные состояния формировали клинику метаболического синдрома: ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена, сопровождающиеся нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на достаточно высокий удельный вес женщин с ожирением 1 и 2 степени (43,2%) в группе сравнения, других проявлений метаболического синдрома у них не наблюдалось. 53,6% пациенток страдали остеохондрозом (что могло расцениваться как следствие снижения костной массы в сочетании с

высоким весом), у 9,2% была диагностирована желчекаменная болезнь, что объяснялось, по-видимому, особенностями пищевого поведения и в части случаев особенностями анатомического строения желчного пузыря. При этом нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы и гиперинсулинемии у пациенток группы сравнения не отмечалось.

Таким образом, по возрасту, образовательному уровню, социальному статусу и медицинскому анамнезу выделенные группы были сопоставимы. Различия в состоянии здоровья регистрировались в период пременопаузы, ухудшение здоровья прогрессировало в постменопаузе, причины указанных изменений устанавливались нами в процессе проведения настоящего исследования.

Для дифференциации патогенеза нарушений, развившихся в менопаузальном периоде у женщин сравниваемых групп, и выбора подхода к лечению нами был проведен сравнительный анализ функции эндокринных органов, отвечающих за метаболические процессы в организме. Оценивалось также влияние метаболических изменений на сердечно-сосудистую систему пациенток, в частности рассматривались содержание триглицеридов, фактор атерогенности и показатели артериального давления.

Для оценки участия лептина в формировании метаболического менопаузального синдрома мы распределили полученные показатели в зависимости от ИМТ в группах.

Исследования лептина в выделенных нами группах позволили выявить особенности его содержания у женщин с МС. 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.

В основной группе различия по содержанию лептина начинались с ИМТ 31-35, что соответствует 1 степени ожирения, причем чем выше был ИМТ, тем большая разница отмечалась в содержании лептина. Анализ содержания лептина у пациенток каждой группы позволил установить, что в основной группе имеются статистически значимые различия между показателями женщин с раз-

ной степенью ожирения, в то время как в группе сравнения степень ожирения не влияла на средний уровень лептина, хотя его содержание было достоверно выше, чем у пациенток с нормальной массой тела.

С учетом того, что уровень лептина физиологически связан с содержанием инсулина в крови, для получения представления о формировании инсулино-резистентности у пациенток с МС нами было проведено сопоставление содержания инсулина, лептина и половых гормонов у женщин сравниваемых групп.

У всех пациенток основной группы уровень инсулина был повышен, но если у женщин с нормальной и избыточной массой тела это повышение не было статистически значимым по сравнению с лабораторными нормами (26,8(0,2) мкЕд/мл и 26,9(0,2) мкЕд/мл), то чем выше был ИМТ, тем больше инсулина содержалось в крови обследуемых женщин. Среднее значение инсулина в основной группе 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) мкЕд/мл.

При рассмотрении соотношения лептина и инсулина была выявлена прямая сильная корреляционная связь по шкале Чеддока ($r = 0,953$, $p = 0,031$).

Прямая сильная связь отмечалась между содержанием инсулина и массой тела женщин основной группы ($r = 0,933$, $p = 0,045$). Отметим, что до начала исследования сведения о содержании инсулина имели и лечение по поводу сахарного диабета 2 типа получали только 16,1% женщин основной группы. В группе сравнения таких пациенток было 3,1% ($p = 0,003$). После проведения обследования сахарный диабет 2 типа был выявлен у 20,7(4,4)% пациенток основной группы, а у 79,3(4,4)% была выявлена толерантность к глюкозе.

Анализ содержания половых гормонов (эстрадиола и свободного тестостерона) в основной группе показал, что независимо от ИМТ среднее содержание эстрадиола у всех пациенток было 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 в основной группе при любой степени ожирения, а среднее содержание свободного тестостерона ни у одной женщины не превышало референтных значений. В основной группе содержание эстрадиола было в 2,2 – 2,7 раза меньше, а уровень тестостерона – в 3-4 раза выше, чем в группе сравнения. В группе сравнения превышения лабораторных норм инсулина, независимо от ИМТ, не отмечалось.

Полученные результаты позволяют предположить, что в формировании МС в постменопаузе определенное значение имеет не ИМТ и не абсолютные показатели лептина как пускового механизма развития ожирения, а, возможно, гипоталамо-гипофизарная система, регулирующая секрецию как половых гормонов, так и периферических эндокринных органов.

Рассматривая содержание тиреоидных гормонов у пациенток в выделенных группах, отметим, что нормальная функция щитовидной железы была у большинства пациенток группы сравнения, в то время как у 44,8% женщин основной группы имелись признаки гипотиреодного состояния. В группе сравнения гипотиреоз был выявлен только у 2,1% женщин ($p = 0,000$). Статистически значимых различий по уровню тиреоидных гормонов в зависимости от массы тела у женщин основной группы не отмечалось. Однако корреляционный анализ позволил установить прямую сильную связь между содержанием лептина и ТТГ ($r = 0,956$, при $p = 0,0302$), заметную связь между содержанием лептина и Ат-ТПО ($r = 0,697$, $p = 0,326$) и между содержанием лептина и уровнем кортизола ($r = 0,567$, $p = 0,355$) (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 уровнем лептина и кортизолом – ($r = 0,938$, $p = 0,042$).

Для уточнения патогенеза нарушений, возникающих у женщин с менопаузальным МС, мы провели анализ содержания ТТГ в выделенных группах. Статистически значимые различия по уровню ТТГ были получены только в группе женщин с ожирением 2-й степени (ИМТ 36-39). В остальных случаях достоверных различий у женщин с одинаковым ИМТ не было. Вместе с тем по содержанию свободного Т4, который указывает непосредственно на функцию щитовидной железы, имелись статистически значимые различия у женщин с МС и без него, независимо от массы тела ($p = 0,000$).

Статистически значимые различия были получены также по содержанию антител к тиреопероксидазе. Установлено, что у женщин основной группы уровень антител к тиреопероксидазе был достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения, что указывало на нарушение функции щитовидной железы и соответствовало изменениям уровня ТТГ у этих пациенток.

Полученные результаты позволили конкретизировать представление о механизмах развития МС: у женщин с менопаузальным МС повышение лептина не пропорционально массе тела – у пациенток с ИМТ от 31 до 39 уровень лептина не имеет статистически значимых различий, что косвенно указывает на развитие лептинорезистентности. У женщин с МС имеется прямая сильная корреляционная связь между уровнем лептина и содержанием инсулина, между массой тела и уровнем инсулина, что также указывает на инсулинорезистентность. Этого не наблюдалось в группе сравнения, несмотря на признаки алиментарного ожирения у ряда представительниц этой группы.

У 59,8% женщин с МС имелись признаки гипотиреоза, причем первопричиной являлись гипоталамо-гипофизарные нарушения, о чем свидетельствует сильная корреляционная связь между лептином и ТТГ, не наблюдавшаяся в группе сравнения.

У женщин с МС статистически значимо выше, чем в группе сравнения, уровень свободного кортизола и свободного тестостерона, при этом статисти-

чески достоверно ниже уровень эстрадиола, что свидетельствует о возможном нарушении внегонадной гормональной конвертации. На это могут указывать изменения сердечно-сосудистой системы и биохимических параметров.

Оценка сердечно-сосудистой системы у женщин выделенных групп проводилась нами на основании суточного мониторингирования артериального давления. Время мониторингирования в обеих группах составило в среднем 23,4(0,7) часа. Всего измерений в основной группе было проведено 52,4(0,4), в группе сравнения – 51,7(0,5)

Рассматривая состояние сердечно-сосудистой системы женщин сравниваемых групп, отметим, что гипертензивное состояние было диагностировано у 44,8(5,4)% женщин в основной группе и у 4,1(2,0)% в группе сравнения и требовало назначения системной терапии, которая была подобрана кардиологом. Помимо гипертонии у 6,9% пациенток основной группы была диагностирована ишемическая болезнь сердца, которая также требовала фармакологической коррекции.

Анализ показателей СМАД свидетельствовал о том, что у женщин основной группы 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 в основной группе составляла 3,6(0,8)%, что было статистически значимо ниже показателей группы сравнения, которые приближались к нормальным и составляли 10,4(0,7)% ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены в ночное время – частота снижения АД от общего количества измерений ночью составляла 8,4(2,7)% в основной группе и 14,9(0,9)% в группе сравнения. В настоящее время считается доказанным, что у пациентов с гипертонией при недостаточном (менее 10%) снижении АД в ночные часы имеется большой риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, большинство женщин с МС и гипертонией можно отнести к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Были проанализированы биохимические показатели женщин обследуемых групп. С учетом достаточно высокого удельного веса НАЖБП в основной группе – 26,4(4,7)% – лабораторные показатели рассматривались в зависимости от ИМТ.

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 нами был проведен расчет корреляционных связей каждого показателя в основной группе. Было установлено, что имеется 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, уровень которого у пациенток с ИМТ 31-35 и выше составлял в среднем 6,1(0,2)-6,3(0,2) ммоль/л.

При этом наиболее значимыми из биохимических показателей являлись трансаминазы, холестерин и СРБ, по содержанию которых имелись достоверные различия в сравниваемых группах.

Несмотря на повышенную массу тела, у 71,1% пациенток группы сравнения значимых отклонений биохимических показателей от лабораторных норм не отмечалось. Это свидетельствует о том, что для формирования 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. Следовательно, подходы к терапии пациенток с высокой массой тела в менопаузе необходимо выбирать в зависимости от нали-

чия или отсутствия МС, проявления которого необходимо дифференцировать с признаками алиментарного ожирения.

С учетом результатов 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 вариантах МС имеет место лептино- и инсулинорезистентность, схожие изменения биохимического и гормонального профиля.

Была разработана тактика терапии женщин с менопаузальным МС и алиментарным ожирением в менопаузе, основанная на лабораторных показателях, с учетом риска возможных тромботических осложнений. Через 6 месяцев терапии повторно оценивались показатели инсулина, ТТГ, Т4св, АТ-ТПО, глюкозы, печеночных ферментов, СМАД.

Для женщин с алиментарным ожирением, клиническими проявлениями климактерического синдрома без изменений биохимического, гормонального (гипотиреоз, гиперандрогения) профиля и стабильным состоянием сердечно-сосудистой системы (по данным СМАД) нами предлагалась схема терапии, включающая немедикаментозные и медикаментозные воздействия.

Немедикаментозная терапия включала:

1. Диета – стол № 8 (по Певзнеру), объем пищи регулируется калоражем рациона (не более 1700 ккал/сутки).
2. Режим труда и отдыха с полноценным ночным сном не менее 7 ч в сутки.
3. Повышение физической активности (лечебная ходьба не менее 3 км в сутки).
4. Консультация диетолога, психолога по формированию пищевого поведения.

Медикаментозная терапия включала:

1. БАД, содержащие в своем составе изофлавоны (генистеин); лигнаны (производные фенилаланина); куместаны (куместрол).

2. Сибутрамин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) по 10 мг/сут – 1 раз в сутки в первой половине дня независимо от приема пищи. При снижении веса менее 2 кг в течение первого месяца приема увеличить дозировку до 15 мг/сут, при отсутствии эффекта – прием не дольше 3-х месяцев.

3. Орлистат (ингибитор липаз) – 120 мг 3 раза в сутки.

4. Флуоксетин (избирательно подавляющее обратный нейрональный захват серотонина (ОНЗС) средство, антидепрессант) в суточной дозе от 20 до 60 мг в течение трех месяцев.

5. Флувоксамин в суточной дозе от 50 до 100 мг в день также в течение трех месяцев.

6. Агонисты имидазолиновых рецепторов (метилдопа, релминидин).

Немедикаментозную терапию рекомендовали всем женщинам, медикаментозную назначали по согласованию с эндокринологом, психиатром при отсутствии противопоказаний к применению. При недостаточном эффекте терапии климактерического синдрома (сохранении приливов, нарушений сна, потливости и других среднетяжелых и тяжелых проявлений) в течение первых 2 месяцев добавляли препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) вместо препаратов, содержащих фитоэстрогены. Предпочтение отдавалось комбинированным эстроген-гестагенным препаратам. Длительность применения составила 6 месяцев до начала повторного обследования и оценки эффективности полученных результатов.

Для женщин с МС и проявлениями климактерического синдрома терапия строилась с учетом выявленных патологий печени, сердечно-сосудистой системы, инсулино- и лептинорезистентности.

Немедикаментозная терапия включала:

1. Диета – стол № 9 (по Певзнеру), объем пищи регулируется калоражем рациона (не более 1700 ккал/сутки).

2. Режим труда и отдыха с полноценным ночным сном не менее 7 ч в сутки.

3. Повышение физической активности (лечебная ходьба не менее 3 км в сутки).

4. Консультация диетолога, психолога по формированию пищевого поведения.

Медикаментозная терапия включала:

1. Метформин 1000 мг (гипогликемическое средство группы бигуанидов) – до 3 г в сутки под контролем уровня глюкозы.
2. Витамины группы В, кальциферол, фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту.
3. Препараты магния, кальция.
4. Гепатопротекторы (производные флавоноидов, антиоксиданты и др.).
5. Гормональные препараты для лечения гипотиреоза (по рекомендации эндокринолога).
6. Гипотензивные препараты (по рекомендации кардиолога, под контролем СМАД).
7. Статины (гиполипидемические препараты).
8. По показаниям – левотироксин натрия в индивидуальных дозировках.
9. БАД, содержащие в своем составе изофлавоны (генистеин); лигнаны (производные фенилаланина); куместаны (куместрол).

Терапия женщин с МС была направлена на восстановление функции печени, щитовидной железы, стабилизацию сердечно-сосудистой системы, снижение уровня холестерина, нормализацию уровня глюкозы. При сохранении тяжелых и среднетяжелых проявлений климактерического синдрома после коррекции сопутствующей патологии у ряда женщин короткими курсами использовались монопрепараты ЗГТ (не более 3-х месяцев) в форме трансдермальной системы введения эстрадиола (Климара).

Принципы выбора терапии климактерического синдрома у женщин с алиментарным ожирением в менопаузе и у женщин с МС были различными. 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 МГТ способствовала усилению эффекта от проводимой терапии. При этом использовалась исключительно трансдермальная МГТ.

Через 6 месяцев лечения у большинства пациенток как в основной, так и в сравняваемой группе были достигнуты положительные результаты – уменьшение или полное устранение симптомов климактерического синдрома.

Тяжелых и среднетяжелых проявлений климактерического синдрома после лечения не было выявлено ни у одной женщины. У 12,6% пациенток основной группы и у 6,1% женщин группы сравнения сохранялись отдельные проявления из группы соматических и вазомоторных расстройств, такие как редкие приливы, головные боли, нарушения сна, которые в большей степени были связаны с внешними причинами. Статистически значимых различий по степени проявления климактерического синдрома в группах после лечения не отмечалось.

В целом число женщин с крайними формами ожирения несколько снизилось в обеих группах. Однако нормальный ИМТ был достигнут только у 8,0% пациенток основной группы и 21,6% женщин группы сравнения ($p = 0,008$). Поскольку в обменных процессах большее значение имеет не ИМТ, а композиционный состав тела, после лечения также был проведен биоимпедансный анализ для определения состава тела обследуемых женщин.

Композиционный состав тела женщин в обеих группах несколько улучшился. В основной группе в среднем на 3% снизилось содержание жировой ткани на 1 женщину, как общей, так и в области талии – до 38,5% и в области бедер – до 41,3% (было 44,2%). Отмечено общее снижение жировой массы в группе – до 28,2(2,3) кг/чел. Несколько возросла общая тощая масса – до 49,2(1,6) кг/чел. В группе сравнения также были получены положительные результаты – уменьшилось число женщин с дефицитом массы тела, а общее содержание жировой ткани в группе на 1 женщину снизилось до 27,4%, в области талии – до 31,2%, в области бедер – до 25,9%. Увеличилась масса тощей ткани до 47,3(1,2) кг/чел. Через 6 месяцев лечения у женщин основной группы удельный вес жировой ткани в пересчете на 1 пациентку в среднем был только в 1,3 раза выше, чем в группе сравнения.

Что касается пациенток с ожирением согласно ИМТ, в основной группе таких женщин стало меньше на 23 (26,4%), хотя доля пациенток с избыточной массой тела осталась достаточно высокой – 42,5%.

Соотношение ОТ/ОБ в группе сравнения не изменилось, несмотря на уменьшение средних показателей объемов талии и бедер, и составило 0,69, в то время как в основной группе этот показатель снизился с 0,87 до 0,81 ($p = 0,097$).

У женщин основной группы на фоне приема метформина и коррекции веса снизилось содержание лептина и инсулина. Превышение показателей сохранилось только у женщин с ожирением 2-3 степени. Уровень свободного тестостерона во всех подгруппах пациенток был в пределах лабораторной нормы. Статистически значимо ($p < 0,001$) во всех подгруппах повысились значения эстрадиола.

На наш взгляд, увеличение содержания эстрадиола может быть связано с восстановлением гепатоцитов как проявлением конвертации гормонов на фоне системного приема метформина и снижения уровня сывороточного инсулина.

У пациенток группы сравнения существенных различий гормональных показателей до и через 6 месяцев терапии выявлено не было. Прием препаратов МГТ не повлиял на общий уровень эстрадиола в сыворотке крови.

Повышение уровня лептина (выше лабораторных показателей) было выявлено только у женщин с ожирением 2-3 степени. Вместе с тем уровень инсулина оставался у них в пределах лабораторных норм.

Анализ биохимических показателей через 6 месяцев лечения также свидетельствовал о положительной динамике. Он свидетельствовал о нормализации функции печени – снижении до референтных 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, что наиболее статистически значимо было у женщин с 1-2-3 степенью ожирения соответственно, ($p = 0,005$), ($p = 0,008$), ($p = 0,001$). Показатели группы сравнения до и после лечения были в пределах референтных значений.

Показатели СМАД также свидетельствовали о положительном влиянии выбранной тактики терапии. Отметим, что время мониторингования в обеих

группах составило в среднем 22,7(0,4) часа. В основной группе число измерений составило в среднем 53,2(0,2), в группе сравнения 54,2(0,3).

Было установлено, что на фоне применения терапии существенно улучшились показатели состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертензивными состояниями и ишемическими поражениями сердца. 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.

По результатам повторного обследования умеренное повышение артериального давления на фоне системной терапии регистрировалось у 12,6(3,6) пациенток основной группы, максимальные значения систолического давления регистрировались в пределах 132 мм рт. ст., диастолического – 87 мм рт. ст.

Суточный индекс времени гипертензии систолический снизился до 4,3(0,3)%, а диастолический – до 10,1(0,2)%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что предлагаемый нами дифференцированный подход к ведению женщин с патологическим климаксом позволяет практически полностью устранить проявления климактерического синдрома и адекватно скорректировать проявления МС.

Вместе с тем выделение женщин в группы риска по развитию МС в менопаузе позволит существенно уменьшить фармакологическую нагрузку и предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Были определены факторы риска развития МС у пациенток. Для расчета факторов риска использовали методику отношения шансов OR (Ci) с определением доверительного интервала. В таблицу включали значения OR больше 1. Были выделены основные виды патологии, создающие предпосылки к развитию метаболических нарушений. Из перенесенных гинекологических заболеваний наиболее значимыми являлись СПМН, полипы эндометрия и нарушения менструального цикла. У пациенток с такой патологией шансов развития метаболических нарушений было в 10 раз больше, чем у женщин без нее.

В структуре экстрагенитальной патологии наибольшее значение имели заболевания нервной системы, в частности астено-вегетативный синдром, у таких пациенток шансов развития МС в менопаузе было в 26 раз больше. На втором месте по значимости находилась гипертония, шансы развития МС у пациенток с гипертонией возрастали в 19 раз. На третьем месте оказалась патология сердечно-сосудистой системы, у женщин с которой шансы на развитие МС увеличивались в 8 раз.

В менопаузе наибольшее значение имели такие состояния, как нарушение толерантности к глюкозе – шансы на развитие МС у таких женщин повышались в 120 раз, гипертония – в 44 раза, гипотиреоз – в 39 раз и НАЖБП – в 36 раз. Что касается ожирения, то этот фактор повышал шансы развития МС только в 3 раза.

На основе полученных результатов была сформирована балльная шкала оценки развития МС у женщин репродуктивного и менопаузального возраста. Все клинические состояния распределили по степени значимости. Наименее значимые (шанс развития МС возрастает в 3 раза) оценивались в 1 балл, 2 балла присваивались нозологиям, при которых шансы развития МС возрастали в 10-20 раз и, наконец, 3 балла – тем заболеваниям, при наличии которых шансы развития МС возрастали более чем в 20 раз.

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

1. Общеклинические – 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).

2. Гормональное обследование: определение уровня лептина, инсулина, эстрадиола, ТТГ, Т4 свободного, антител к тиреопероксидазе.

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

4. Определение ИМТ, соотношения ОТ/ОБ и исследование композиционного состава тела биоимпедансным методом.

При выявлении отклонений от лабораторных норм всем пациенткам показано углубленное обследование и терапия выявленных нарушений.

Женщинам с нормальным ИМТ при выявлении высокого процента жира в составе тела необходима консультация диетолога с подбором диеты и необходимого уровня физической нагрузки.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ожирение, хотя и является одной из манифестных форм проявления синдрома, не играет ведущей роли в формировании патологии сердечно-сосудистой системы или развитии СД 2 типа как наиболее грозных осложнений и крайних форм проявления МС.

Профилактику МС у женщин с высоким риском его развития предпочтительно начинать до наступления менопаузы.

При выборе терапии необходимо четко дифференцировать алиментарное ожирение и эндокинное ожирение, являющееся следствием развития обменных нарушений.

Климактерические симптомы, нередко сопровождающие менопаузу, также следует отличать от клинических проявлений МС и тех заболеваний, которые сопутствуют или осложняют имеющуюся патологию в этот период жизни женщины. Терапия климактерического синдрома у женщин с алиментарным ожирением и патологическим ожирением, являющимся клиническим проявлением МС, также различна. В первом случае возможно использование препаратов заместительной гормональной терапии, в случае МС предпочтительно использовать фитоэстрогены, проводить адекватную терапию СД 2 типа, гипертонической болезни и корректировать функциональное состояние печени.

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 аналогичных значений 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 со-

держание 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, уровень которого у пациенток с ИМТ 31-35 был выше и составлял в среднем 6,1(0,2) – 6,3(0,2) ммоль/л.

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)% ($p < 0,001$). Частота снижения АД от об-

щего количества измерений ночью составляла 8,4(2,7)% в основной группе и 14,9(0,9)% в группе сравнения.

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 – 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, 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 пременопаузе, 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, также 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 СД 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 ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Андреева, Е.Н. Психические аспекты и нарушение жирового обмена в климактерии/ Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева// Акушерство и гинекология – 2019 - № 9 – С.165-72.
- 2.Ахмедова, З.Г. Некоторые аспекты гормональной регуляции жирового обмена при сахарном диабете 2 типа/ З.Г. Ахмедова// Биомедицина – 2012 - №3 – С.24-29.
- 3.Балан, В.Е. Риск и польза менопаузальной гормональной терапии/ В.Е. Балан, Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, О.Н. Ткачева, Е.А. Илюхин// Акушерство и гинекология – 2020 - №3 – С.26-32.
- 4.Баланова, Ю.А. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний/ Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, № 6. – С. 123-130.
- 5.Бахтюков, А.А. Молекулярные механизмы действия лептина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось/ А.А. Бахтюков, А.О. Шпаков// Цитология. – 2018. – Т.60, № 10. – С. 755-767.
- 6.Баянова, Е.Г. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома у больных с ожирением/ Е.Г. Баянова// Международный эндокринологический журнал – 2017 – Т.13(2) – С.209 - 212.
- 7.Беглова, А.Ю. Уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми/ А.Ю. Беглова, С.И. Ёлгина// Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. – Т.6, № 1. – С. 32-37.
- 8.Белик, Е.В. Инсулин и лептин: спорные и нерешенные вопросы их взаимодействия при ожирении/ Е.В. Белик, О.В. Груздева, Е.И. Паличева //Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 3 (171) – С. 17-24.
- 9.Бикмеева, А.А. Влияние лептина и адипонектина на нарушения репродуктивной функции у женщин при ожирении/ А.А. Бикмеева, Н.Т. Карягина // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4-1. – С.16-19.
- 10.Бунова, С.С. Динамика изменений нейрогуморального профиля и формирование метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в зависимости от массы тела/ С.С. Бунова// Вестник Санкт-Петербургского университета – 2009 – Т.1 – С.11-18.

11.Вереина, Н.К. Факторы риска тромботических осложнений у женщин, использующих комбинированные гормональные контрацептивы/ Н.К. Вереина, Т.В. Мовчан, В.С. Чулков, Э.И. Полозова// Современные проблемы науки и образования – 2019 - № 2 – С.97.

12.Вялкова, А.А. Клинико-патогенетические аспекты поражения почек при ожирении (обзор литературы)/ А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков, И.В. Зорин, Е.П. Кулагина, С.Н. Николаева//Нефрология - 2014 -

13.Гаспарян, С.А. Использование менопаузальной гормональной терапии в коррекции когнитивных нарушений у женщин в климактерическом периоде/ С.А. Гаспарян, Л.Д. Дросова, С.М. Карпов, А.А. Хрипунова// Акушерство и гинекология – 2018 - № 12 – С. 157-162.

14.Глазкова, О.Л. Показатели обмена углеводов, липидов и оксидативного стресса у пациенток с нарушением менструального цикла и ожирением/ О.Л. Глазкова, С.В. Шмелева// Акушерство и гинекология – 2021 - №1 – С. – 104-109.

15.Гребенникова, Г.А. Менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции (обзор международных рекомендаций)/ Г.А. Гребенникова// Репродуктивная медицина – 2014 – Т. 20(3–4) – С.107-109.

16.Данькина, В.В. Нарушение метаболизма липидов на фоне инсулинорезистентности у женщин в перименопаузе/ В.В. Данькина, И.А. Данькина, А.А. Чистяков, К.В. Данькин// Акушерство и гинекология – 2020 - №4 (приложение) – С.68-69.

17.Дедов И.И. Патогенетические аспекты ожирения (Лекция)/ И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова// Ожирение и метаболизм – 2004 - №1 – С.1-7.

18.Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т.3, № 1. – С.6-13.

19.Довлетханова, Э.Р. Вопросы приемлемости и безопасности при выборе комбинированных оральных контрацептивов/ Э.Р. Довлетханова, А.Н. Мгерян, П.Р. Абакарова// Акушерство и гинекология – 2019 -№ 4 –С. 79-86.

20.Дубоссарская, З.М. Проблема лептинемии в гинекологической эндокринологии/ З.М. Дубоссарская// Здоровье женщины. – 2015. – Т. 9(105). – С.88–92.

21.Загоскин, П.Л. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор)/ П.Л. Загоскин, И.Л. Загоскина, Н.А. Савельева, В.А. Ляляев// СТМ – 2014 – Т.6(3) – С.104-117.

22.Захарова, С.М. Ожирение и гипотиреоз (Лекция)/ С.М. Захарова, Л.В. Савельева, М.И. Фадеева// Ожирение и метаболизм – 2013 - №7 – С.54-58.

23.Калиниченко, С.Ю. Выбор оптимального препарата для ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе/ С.Ю. Калиниченко, С.С. Аистов// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2010 - №6(76) – ч.2 – С.130-135.

24.Каторкина Е.С., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Профилактика нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза и прогрессирования синдрома венозного полнокровия малого таза у женщин с климактерическим синдромом // Гематология и трансфузиология. - 2018. Т.63, №S1. - С. 138.

25.Клычникова, Е.В. Окислительный стресс, липидный обмен и их взаимосвязь у больных с тяжелым течением гипертонической болезни в сочетании со стенозом сонных артерий/ Е.В. Клычникова, С.Б. Матвеев, В.А. Рябинин, М.А. Годков, А.П. Голиков, В.В. Ахметов, И.П. Михайлов// Клиническая лабораторная диагностика – 2012 -№5 – С. 20-22.

26.Ковалева, Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса в патогенезе метаболических нарушений у женщин/ Ю.В. Ковалева//Артериальная гипертензия – 2015 – Т.21(4) – С.356-370.

27.Коваленко, Л.В. Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов/ Л.В. Коваленко, Л.Д. Белоцерковцева, Е.В. Корнеева// Лечащий врач – 2011 - №7 – С.56.

28.Коваль, М.В. Изменение минеральной плотности костей в постменопаузе на фоне системной менопаузальной гормональной терапии в различных дозировках/ М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова// Акушерство и гинекология – 2020 - №4 (приложение) – С.117-119.

29.Коваль, М.В. Композитный став тела у женщин в постменопаузе: жировая и мышечная ткань/ М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова// Акушерство и гинекология – 2020 - №4 (приложение) – С.119-120. Применение ЗГТ способствует увеличению мышечной массы, независимо от дозировки

30.Ковесди, К.П. Ожирение и заболевание почек: скрытые последствия эпидемии/ К.П. Ковесди, С. Фурс, Л. Зоккали//Клиническая нефрология – 2017 - № 1 - С. 3-11.

31.Крячкова, А.А. Роль нарушений липидного обмена в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением/ А.А. Крячкова, С.А. Савельева, И.М. Кутырина// Терапевтический архив. – 2011 - Т. 83(8) - С. 54-58.

32.Кузнецов, М.Р. Менопаузальная гормональная терапия и сосудистые события: какова взаимосвязь?/ М.Р. Кузнецов, О.В. Папышева// Доктор.Ру. – 2018 - №10 – С.51-55.

33.Кузнецова, И.В. Ожирение и женская фертильность / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Э.Р. Ведзижева, И.В.Васильева// Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2015. – №3 (9). – С.109-117.

34.Кузнецова, И.В. Роль снижения веса в лечении репродуктивных нарушений у женщин / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Э.Р. Ведзижева, И.В. Васильева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 26-30.

35.Кутырина, И.М. Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с поражением почек/ И.М. Кутырина, А.А. Крячкова, С.А. Савельева, М.В. Шестакова//Клиническая нефрология – 2010 - № 4 - С. 34-44.

36.Кучер, А.Г. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек/ А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков и др.// Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. –С. 9–19.

37.Ланг, Т. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)»/ Т. Ланг, Д. Альтман// Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014 – Т. 1(15) – С. 11–16.

38.Линева, О.И. Постменопаузальный остеопороз: региональная модель междисциплинарного взаимодействия/ О.И. Линева, С.Е. Булгакова, С.В. Михальченко, И.А. Шафиева, Е.П. Шатунова// Акушерство и гинекология – 2020 - №4 (приложение) – С.133-134.

39.Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р., Шмаков Р.Г. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования // Акушерство и гинекология. -2021. - №3. - С. 81-89.

40.Лохов, П.Г. Масс-спектрометрический анализ липидома плазмы крови, как способ диагностики заболеваний, оценки эффективности и оптимизации лекарственной терапии/ П.Г. Лохов, Д.Л. Маслов, Е.Е. Балашова, О.П. Трифонова, Н.В. Медведева, Т.И. Торховская, О.М. Ипатова, А.И. Арчаков, П.П. Малышев, В.В. Кухарчук, Е.А. Шестакова, И.И. Дедов// Биомедицинская химия – 2015 – Т.61(1) – С. 7-18.

41.Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинкина О.Б., Гогель Л.Ю., Белоконева

Т.С. Оценка эндотелиально-тромбоцитарного звена у женщин с климактерическим синдромом //Гематология и трансфузиология. -2020. Т.65,№S1.-С. 167.

42.Маринкин, И.О. Управление рисками развития сосудистых и тромботических осложнений при применении гормональной контрацепции/ И.О. Маринкин, Т.М. Соколова, С.В. Мишенина, Т.А. Эмедова, П.Г. Мадонов, Н.Е. Мазарчук, И.Г. Байкалов// Сибирский научный медицинский журнал – 2017 – Т.37(5) – С. 21-25.

43.Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2015 г. № 15-4/10/2-5804.

44.Мишарина, Е.В. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия/ Е.В. Мишарина, В.Л. Бородина, О.Б. Главнова [и др.]// Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т.65, № 1. – С. 75-86.

45.Мишарина, Е.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины/ Е.В. Мишарина, Е.И. Абашова, В.В. Потин// Журнал акушерства и женских болезней – 2016 – Т.65(5) – С.64-74.

46.Ниаури, Д.А. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции яичников/ Д. А. Ниаури, Л.Х. Джемлиханова, А.М. Гзгзян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т LIX, вып. 1. – С. 84-89.

47.Осипова, А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы /А.А. Осипова // Окружающая среда и энергетическое поведение. – 2019. – № 2. – С.55-82.

48.Отт, А.В. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения/ А.В. Отт, Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская// Российский кардиологический журнал – 2016 - №4(132) – С. 14-18.

49.Панков, Ю.А. Жировая ткань, как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции/ Ю.А. Панков// Биохимия – 1999 – Т.64 – С.725-734.

50.Панков, Ю.А. Кисспептин и лептин в регуляции фертильности/ Ю.А.Панков // Молекулярная биология. – 2015. – Т.49(5). – С.631-637.

51.Паяниди, Ю.Г. Менопаузальная гормональная терапия. Новые возможности реабилитации в онкологии/ Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В.Е. Балан// Акушерство и гинекология – 2016 - № 1 – С. 117-124.

52.Пекарев, О.Г. Варианты профилактики и коррекции риска тромботических осложнений гормональной контрацепции/ О.Г. Пекарев, П.Г. Мадонов// Акушерство и гинекология – 2021 - №1 – С. 44-50.

53.Поповиченко, Т.Т. Влияние сибутрамина на уровень лептина, антропометрические параметры и другие показатели больных с ожирением// Т.Т. Поповиченко// Эндокринология: новости, мнения, обучение – 2018 – Т.7(3) – С.30-38.

54.Порывкина, О.Н. Эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе/ О.Н. Порывкина, Т.В. Адашева, В.С. Задионченко и др.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2009 - №8 – С.75-80.

55.Прилепская, В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии/ В.Н. Прилепская// РМЖ. Мать и дитя – 2017 – Т.25(2) – С.105-108.

56.Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций. Римская декларация по вопросам питания. ВОЗ; 2014.

57.Протасова, А.Э. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии/ А.Э. Протасова, С.В. Юренева, Н.Н. Байрамова, В.И. Комедина// Акушерство и гинекология – 2019 - №5 – С. 43-48.

58.Репина, М.А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение/ М.А. Репина// Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2003 – Т.2 (3) – С.35-43.

59.Романова, И.В. Иммунохимическая идентификация меланокортиновых и лептиновых рецепторов на серотонинергических нейронах среднего мозга крыс/И.В. Романова, Е.В.Михайлова, А.О.Шпаков // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2018. – Т.104, № 1. – С. 68-77.

60.Романцова, Т.И. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействия в регуляции энергетического обмена/ Т.И. Романцова, Г.Е. Волкова// Ожирение и метаболизм – 2005 - №2 – С.1-8.

61.Романцова, Т.И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость/ Т.И. Романцова, Е.В. Островская// Альманах клинической медицины – 2015 - Спецвыпуск - №1 – С.75 - 86.

62.Рязанцева, Е.М. [Влияние терапии алиментарного ожирения у женщин репродуктивного возраста на уровень лептина и гормональную функцию яичников](#)/ Е.М. Рязанцева, М.А. Тарасова, Н.Н. Ткаченко, А.М. Гзгзян// Журнал акушерства и женских болезней – 2020 – Т.69(3) – С.17-26.

63.Рязанцева, Е.М. Лептин в патогенезе овариальной недостаточности у женщин репродуктивного возраста с алиментарным ожирением: Дисс...канд. мед. наук: Санкт-Петербург – 2020 – 111С.

64.Сафарова, С.С. Менопауза и диабет: влияние на метаболизм костной ткани/ С.С. Сафарова// Акушерство и гинекология – 2020 - №4 (приложение) – С.186-187.

65.Сафарова, С.С. Метаболизм костной ткани у женщин с сахарным диабетом 1-го типа в пери- и постменопаузе/ С.С. Сафарова// Акушерство и гинекология – 2018 - №9 – С.80-84.

66.Сметник, В.П., ред. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации/ В.П. Сметник// Климактерий – 2014 - № 4 - 32с.

67.Смирнова, Е.Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом/ Е.Н. Смирнова, С.Г. Шульгина// Ожирение и метаболизм – 2017 – Т.14(1) – С.30-34.

68.Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р., Ермакова Е.И., Зайдиева Я.З., Ильина Л.М., Касян В.Н., Марченко Л.А., Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Сметник А.А., Чернуха Г.Е., Юренева С.В. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации: М. – 2015 – 57с.

69.Тазина, Т.В. Изучение окислительной модификации белков у пациенток с ожирением и гиперандрогенией/ Т.В. Тазина, Н.В. Короткова, М.А. Фомина, А.А. Политова, А.А. Колобаева// Акушерство и гинекология – 2018 - №12 – С.82-87.

70.Тайц, А.Н. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников/ А.Н. Тайц, И.Н. Воробцова, Л.В. Курдынко, В.В. Смирнов, А.Б. Шаповалова, Г.К. Церцвадзе// Медицина: Теория и практика – 2018 – Т.3(2) – С.19-25.

71.Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.,

Протасов А.Д., Ковязина И.О. Прогнозирование нарушений предлактационной перестройки и профилактика патологического лактогенеза при метаболическом синдроме // Акушерство и гинекология. - 2018. - №11. - с. 60-68.

72.Толстов, С.Н. Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности

коррекции выявленных нарушений/ С.Н. Толстов, И.В. Салов, А.П. Ребров// Фарматека – 2017 - №3 – С.54-59.

73.Тюзиков, И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек/ И.А. Тюзиков//Сахарный диабет – 2014 - № 1 - С. 47-56.

74.Уруджева, Н.Г. Особенности клинического течения метаболического синдрома у пациенток в постменопаузальном периоде/ Н.Г. Уруджева, А.Э. Эседова, С.З. Аллахкулиева, М.А. Идрисова, А.М. Гаджиева// Акушерство и гинекология – 2020 - №4 (приложение) – С.210-211.

75.Федорова, Е.Ю. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы)/ Е.Ю. Федорова, И.М. Кутырина// Нефрология и диализ – 2006 - Т. 8(2) - С. 102-111.

76.Фильченков, А.А. Лептин, адипоциты и ожирение организма/ А.А. Фильченков, В.Н. Залесский// Российский биотерапевтический журнал – 2007 – Т6(3) – С.30-37.

77.Цховребова, Л.Т. Андрогенные рецепторы и их уникальность/ Л.Т. Цховребова, М.А. Шевцова, А.А. Аксененко, Э.Р. Дуринян, А.А. Гависова// Акушерство и гинекология – 2020 - №12 – С. 62-66.

78.Чумакова, Г.А. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска/ Г.А. Чумакова, Т.Ю. Кузнецова, М.А. Дружилов, Н.Г. Веселовская// Российский кардиологический журнал – 2018 – Т.23(5) – С.7-14.

79.Шалина, М.А. [Метаболический синдром у женщин старшего возраста](#)/ М.А. Шалина// Журнал акушерства и женских болезней – 2019 – Т.68(3) – С.81-88.

80.Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение – новое инфекционное заболевание? (обзор литературы)/ В.Я. Шварц// Проблемы эндокринологии -2011 - №5 – С.63-71.

81.Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 5). Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью/ В.Я. Шварц, Б. Колберг// Проблемы эндокринологии -2011 - №6 – С.64-70.

82.Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 6). Действие медикаментозных средств/ В.Я. Шварц// Проблемы эндокринологии -2012 - №7 – С.67-73.

83.Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 7). Немедикаментозное лечение/ В.Я. Шварц// Проблемы эндокринологии -2012 - №2 – С.62-70.

84.Шевцова, М.А. Гормональный профиль и клинические проявления дефицита андрогенов у женщин в период менопаузы и актуальные аспекты,

связанные с назначением гормональной терапии/ М.А. Шевцова, Л.Т. Цховребова, А.А. Гависова// Акушерство и гинекология – 2020 - №7 – С. 12-19.

85.Шишкова, Ю.Н. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы)/ Ю.Н. Шишкова, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда, Л.М. Казакова// Мать и дитя в Кузбассе – 2018 - №2 (73) – С.9-15.

86.Шулькина, С.Г. Гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением/ С.Г. Шулькина // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, №2. – С. 44-49.

87.Эбдиева, З.Х. Роль нейрокинина В в атофизиологических механизмах вазомоторных симптомов и нарушений сна у женщин в постменопаузе/ З.Х. Эбдиева, С.В. Юренева, Т.Ю. Иванец, В.Г. Аверкова// Акушерство и гинекология – 2019 - №11 – С.160-166.

88.Юренева, С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами/ С.В. Юренева, Е.И. Ермакова, С.В. Павлович, И.Е. Корнеева, В.Ю. Смольникова, Н.Г. Мишиева// Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа – 2016 – С.23-26.

89.Юренева, С.В. Ведение женщины в постменопаузе: на что опираться врачу в клинической практике?/ С.В. Юренева, Л.М. Ильина// Медицинский совет – 2014 - №9 – С. 34-39.

90.Юренева, С.В. Менопауза и климактерическое состояние у женщины/ С.В. Юренева, Е.И. Ермакова// Акушерство и гинекология – 2018 - №7 – С.32-38.

91.Юренева, С.В. Оптимизация рисков МГТ: монотерапия трансдермальными эстрогенами или в комбинации с микронизированным прогестероном. Преимущества в отношении метаболических рисков и артериального тромбоза/ С.В. Юренева// Акушерство и гинекология – 2015 - №6 – С.11-15.

92.Юренева, С.В. Прибавка массы тела у женщин в перименопаузе: методы оценки композиционного состава тела и тактика ведения/ С.В. Юренева, В.И. Комедина, С.Ю. Кузнецов// Акушерство и гинекология – 2020 -№2 – С. 56–61.

93.Юренева, С.В. Роль липидов, определяемых методом масс-спектрометрии, в развитии кардиометаболических заболеваний у женщин в период менопаузы/ С.В. Юренева, В.И. Комедина, В.В. Чаговец, НЛ. Стародубцева// Акушерство и гинекология – 2020 - №12 – С. 76-80.

94.Яковлев, П.П. Возрастные изменения активности овариальной ароматазы у женщин с неэндокринными факторами бесплодия и синдромом поликистозных яичников/ П.П. Яковлев, Н.Н. Ткаченко, И.Ю. Коган, Е.М. Комарова, Е.А. Лесик, И.Д. Мекина, И.О. Крихели, А.М. Гзгзян// Проблемы репродукции – 2020 – Т.26(1) – С.59-66.

95.Abou-Ismaïl, M.Y. Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review./ M. Y. Abou-Ismaïl, D.C. Sridhar, L. Nayak//Thromb. Res. – 2020 - N 192 – P. 40-51.

96.Aga, P. Клинические рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов: диагностика и лечение идиосинкразического медикаментозного поражения печени/ P. Aga, M.D. Chalasani, H. Paul, M.D. Hayashi, L. Herbert Bonkovsky et al. (от лица Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology)// Гастроэнтерология – 2015 - № 4 (58) – С.33-46

97.Alshehry, Z.H. Plasma lipidomic profiles improve on traditional risk factors for the prediction of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus/ Z.H. Alshehry, P.A. Mundra, C.K. Barlow, N.A. Mellett, G. Wong, M.J. McConville et al.// Circulation – 2016 – Т. 134(21) – P. 1637-1650.

98.Anavi, S. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions/ S. Anavi, O. Tirosh// Free Radic. Biol. Med. – 2020 –Т. 146 – P.16-35.

99.Aubry, C. E. Immunomodulatory actions of leptin/ C.E. Aubry, C.A. Meier// Molecular and Cellular Endocrinology – 2002 – V.194 – P.1-7.

100.Baber, R.J. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy/ R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton// Climacteric – 2016 – Т.19(2) – P.109-150.

101.Barnes, J.N. Cerebrovascular reactivity after cessation of menopausal hormone treatment/ J.N. Barnes, R.E. Harvey, N.A. Eisenmann, K.B. Miller, M.C. Johnson, S.M. Kruse et al.// Climacteric – 2019 – Т.22(2) – P. 182-9.

102.Basu, P. Phytoestrogens and breast cancer: in vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives/ P. Basu P., C. Maier// Biomed. Pharmacother – 2018 – Т.107 – P. 1648-1666.

103.Blümel, J.E. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity/ J.E. Blümel, J. Fica, P. Chedraui, E. Mezones-Holguín, M.C. Zuñiga, S. Witis, M.S. Vallejo, K. Tserotas, H. Sánchez, W. Onatra, E. Ojeda, D. Mostajo, A. Monterrosa, S. Lima, M. Martino, J.A. Hernández-Bueno, G. Gómez, M.T. Espinoza, D. Flores, A. Calle, L.M. Bravo, Z. Benítez, A. Bencosme, G. Barón, S. Aedo// Menopause – 2016 – May – Т.23(5) - P.488-493.

104.Boardman, H.M. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women/ H.M. Boardman, L. Hartley, A. Eisinga, C. Main, I. M. Roqué i Figuls, X. Bonfill Cosp// *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015 - N3: CD002229. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>.

105.Brown, H.L. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists/ H.L. Brown, J.J. Warner, E. Gianos, M. Gulati, A.J. Hill, L.M. Hollier// *Circulation.* – 2018 – T. 137(24) – P.843-852.

106.Chedraui, P. Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks?/ P. Chedraui, F.R. Pérez-López// *Climacteric* – 2019 – T.22(2) - P.127-132.

107.Chen, G.C. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index/ G.C. Chen, R. Arthur, N.M. Iyengar, V. Kamensky, X. Xue, S. Wassertheil-Smoller// *Eur. Heart J.* – 2019 – T. 40(34) – P. 2849-2855.

108.Chen, L.R. Isoflavone supplements for menopausal women: a systematic review/ L.R. Chen, N.Y. Ko, K.H. Chen// *Nutrients* – 2019 – T.11(11) – P.2649.

109.Chlebowski, R.T. Persistent vasomotor symptoms and breast cancer in the Women's Health Initiative/ R.T. Chlebowski, J.E. Mortimer, C.J. Crandall, K. Pan, J.E. Manson, R. Nelson// *Menopause* – 2018 – T.26(6) – P.578-587.

110.Chlebowski, R.T. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women/ R.T. Chlebowski, J. Luo, G.L. Anderson, W. Barrington, K. Reding, M.S. Simon// *Cancer* – 2019 – T.125(2) – P. 205-212.

111.Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence// *Lancet.* – 2019 – T. 394(10204) – P.1159-1168.

112.Corbatorn Anchuelo, A. Body fat anthropometric indexes: Which of those identify better high cardiovascular risk subjects? A comparative study in Spanish population/ A. Corbatorn Anchuelo, M.T. Martínez-Larrad, I. Serrano-García, C. Fernández Perrez, M. Serrano-Ríos// *PLoS One.* – 2019 – T.14(5) – P.216877.

113.Davis, S.R. Transdermal testosterone improves verbal learning and memory in post-menopausal women not on oestrogen therapy/ S.R. Davis, F. Jane, P.J. Robinson, S.L. Davison, R. Worsley, P. Maruff, R.J. Bell// *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2014 – T.81(4) – P.621-628.

114.Davison, S.L. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy/ S.L. Davison, R. Bell, S. Donath, J.G. Montalto,

S.R. Davis// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005 – T.90(7) – P.3847-3853. Андрогены, история

115.De la Maza, M.P. Skeletal muscle ceramide species in men with abdominal obesity/ M.P. De la Maza, J.M. Rodriguez, S. Hirsch, L. Leiva, G. Barreira, D. Bunout//J. Nutr. Health Aging. – 2015 – T. 19(4) – P.389-396.

116.De Oliveira, L. Lipid fingerprinting in women with early-onset preeclampsia: a first look/ L. De Oliveira, N.O. Câmara, T. Bonetti, E.G. Lo Turco, R.P. Bertolla, A.F. Moron// Clin. Biochem. – 2012 – T. 45(10-11) – P.852-855.

117.Dinger, J. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women/ J. Dinger, K. Bardenheuer, K. Heinemann// Climacteric – 2016 – T.19(4) – P.349-356.

118.Dragoman, M.V. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception/ M.V. Dragoman, N.K. Tepper, R. Fu, K.M. Curtis, R. Chou, M.E. Gaffield// Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2018 – T.141(3) – P.287-294.

119.Dulicek, P. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use/ P. Dulicek, E. Ivanova, M. Kostal, P. Sadilek, M. Beranek, P. Zak P.// Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2018 – T. 24(5) – P. 797-802.

120.Eisenlohr-Moul, T.A. Naturally Occurring Changes in Estradiol Concentrations in the Menopause Transition Predict Morning Cortisol and Negative Mood in Perimenopausal Depression/ T.A. Eisenlohr-Moul, D.R. Rubinow, L. Schrubbe, S.S. Girdler// Clin Psychol Sci. - 2016 (Sep) – T. 4(5) – P. 919-935.

121.Elraiyah, T. Clinical review: The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis/ T. Elraiyah, M.B. Sonbol, Z. Wang, T. Khairalseed, N. Asi, C. Undavalli// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014 – T.99(10) – P. 3543-3550.

122.Foster, M.C. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study/ S.J. Hwang, M.G. Larson, J.H. Lichtman, N.I. Parikh, R.S. Vasan// Am J Kidney Dis. – 2008 – T. 52(1) – P.39-48.

123.Franco, O.H. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis/ O.H. Franco, T. Muka, V. Colpani, S. Kunutsor, S. Chowdhury, R. Chowdhury, M. Kavousi// Maturitas – 2015 – T.81(3) – P. 353-361.

124.Freemark, M. Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment/ M. Freemark// Humana Press, New York – 2010 – P.27-30.

125. Gambacciani, M. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions/ M. Gambacciani, F. Cagnacci, S. Lello// *Climacteric* – 2019 – T.22(3) - 303-306.
126. Georgiopoulos, G.A. Free androgen index as a predictor of blood pressure progression and accelerated vascular aging in menopause/ G.A. Georgiopoulos, I. Lambrinoudaki, F. Athanasouli, E. Armeni, D. Rizos, M. Kazani// *Atherosclerosis* – 2016 – T.247 – P. 177-183.
127. Greendale, G.A. Changes in body composition and weight during the menopause transition/ G.A. Greendale, B. Sternfeld, Mei Hua Huang, Weijuan Han, C. Karvonen-Gutierrez, K. Ruppert// *JCI Insight*. – 2019 – T. 4(5) – P.124865.
128. Hairi, H.A. The effects and action mechanisms of phytoestrogens on vasomotor symptoms during menopausal transition: thermoregulatory mechanism/ H.A. Hairi, A.N. Shuid, N. Ibrahim, J.A. Jamal, N. Mohamed, I.N. Mohamed// *Curr. Drug Targets*. – 2019 – T.20(2) - 192-200.
129. Hardefeldt, P.J. Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: a meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies/ P.J. Hardefeldt, R. Penninkilampi, S. Edirimanne, G.D. Eslick// *Clin. Breast Cancer*. – 2018 – T. 18(4) – P.601-612.
130. Havulinna, A.S. Circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the population-based FINRISK 2002 Cohort/ A.S. Havulinna, M. Sysi-Aho, M. Hilvo// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016 – T.36(12) – P.2424-2430.
131. Hilvo, M. Ceramide stearic to palmitic acid ratio predicts incident diabetes/ M. Hilvo, T. Salonurmi, A.S. Havulinna, D. Kauhanen, E.R. Pedersen, G.S. Tell// *Diabetologia* – 2018 – T. 61(6) – P.1424-1434.
132. Hodis, H.N. Cardiovascular risk after withdrawal of hormone therapy/ H.N. Hodis, W.J. Mack// *Menopause* – 2018 – T.25(4) – P.365-367.
133. Hodis, H.N. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials?/ H.N. Hodis, P.M. Sarrel// *Climacteric* – 2018 – N.21(6) – P.521-528.
134. Hofmeier, S.M. Body Image, Aging, and Identity in Women Over 50: The Gender and Body Image (GABI) Study *J Women Aging*// S.M. Hofmeier, C.D. Runfola, M. Sala, D.A. Gagne, K.A. Brownley, C.M. Bulik// *J Women Aging*. – 2017 (Jan-Feb) – T.29(1) – P. 3–14.
135. Islam, R.M. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data/ R.M. Islam, R.J. Bell, S. Green, M.J. Page, S.R. Davis// *Lancet Diabetes Endocrinol* – 2019 – T.7(10) – P.754-766.

136.Iyengar, N.M. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: A secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study/ N.M. Iyengar, R. Arthur, J.E. Manson, R.T. Chlebowski, C.H. Kroenke, L. Peterson// *JAMA Oncol.* – 2019 – T.5(2) - 155-163.

137.Iyengar, N.M. Metabolic obesity, adipose inflammation and elevated breast aromatase in women with normal body mass index/ N.M. Iyengar, K.A. Brown, X.K. Zhou, A. Gucalp, K. Subbaramaiah, D.D. Giri// *Cancer Prev. Res.(Phila)* – 2017 – T.10(4) – P. 235-243.

138.Jacobsen, J.P.R. Slow-release delivery enhances the pharmacological properties of oral 5-hydroxytryptophan: mouse proof-of-concept/ J.P.R. Jacobsen, A. Oh, R. Bangle, W.L. Roberts, E.L. Royer, N. Modesto// *Neuropsychopharmacology* – 2019 – T.44(12) – P.2082-2090.

139.Johnson, A. Complementary and alternative medicine for menopause/ A. Johnson, L. Roberts, G.J. Elkins// *Evid. Based Integr. Med.* – 2019 – P.24

140.Joseph, J.J. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA./ J.J. Joseph, J.B. Echouffo Tcheugui, V.S. Effoe, W.A. Hsueh, M.A. Allison, S.H.J. Golden// *Am. Heart Assoc.* – 2019.

141.Kang, S.H. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in the general population: analysis using multi-frequency bioimpedance/ S.H. Kang, K.H. Cho, J.W. Park, K.W. Yoon, J.Y. Do// *Kidney Blood Press Res.* – 2015 – T. 40(3) – P. 223-230.

142.Ke, C. Plasma metabolic profiles in women are menopause dependent/ C. Ke, Y. Hou, H. Zhang, K. Yang, J. Wang, B. Guo// *PLoS One.*- 2015 – T.10(11) – P. 141743.

143.Khialani, D. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk/ D. Khialani, S. le Cessie, W.M. Lijfering, S.C. Cannegieter, F.R. Rosendaal, A. van Hylckama Vlieg// *Br. J. Haematol.* – 2020 – T.191(1) – P.90-97.

144.Kozakowski, J. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability?/ J. Kozakowski, M. Gietka-Czernel, D. Leszczyńska, A. Majos// *Prz Menopauzalny* - 2017 (Jun) – T.16(2) – P.61-65.

145.Lambrinoudaki, I. Free androgen index as a determinant of arterial stiffness in menopause: a mediation analysis/ I. Lambrinoudaki, G.A. Georgiopoulos, F. Athanasouli, E. Armeni, D. Rizos, A. Augoulea// *Menopause* – 2017 – P.24(6) - 635-644.

- 146.Lei, H. Genistein reverses free fatty acid-induced insulin resistance in HepG2 hepatocytes through targeting JNK/ H. Lei, F. Lu, H. Dong// J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci – 2011 – N.31(2) – P.185–189.
- 147.Lobo, R.A. Hormone-replacement therapy: current thinking/ R.A. Lobo// Nat. Rev. Endocrinol – 2017 – T.13(4) – P.220-231.
- 148.Locatelli, F. Renal manifestations in the metabolic syndrome/ F. Locatelli, P. Pozzoni, L. Del Vecchio// J. Am Soc Nephrol. – 2006 – T.17(4 Suppl 2) – P. 81-85.
- 149.Lovric, A. Characterization of different fat depots in NAFLD using inflammation-associated proteome, lipidome and metabolome/ A. Lovric, M. Gránér, E. Bjornson, M. Arif, R. Benfeitas, K. Nyman// Sci. Rep. – 2018 – T. 8(1) P. 14200.
- 150.Ma, Y. Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease/ Y. Ma// Am J Public Health. - 2013 (Aug) – T.103(8) – P.34-43.
- 151.Manson, J.E. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials/ J. E. Manson, A.K. Aragaki, J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice, A. Z. La-Croix// JAMA. – 2017 – T.318(10) – P.927-938.
- 152.Mantzoros, C. S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence/ C.S. Mantzoros // Ann Intern Med. - 1999 Apr 20 – T.130(8) – P. 671-680.
- 153.Marjoribanks, J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women/ J. Marjoribanks, C. Farquhar, H. Roberts, A. Lethaby, J. Lee// Cochrane Database Syst. Rev. – 2017 - N1 – C.4143.
- 154.Meeusen, J.W. Plasma ceramides/ J.W. Meeusen, L.J. Donato, S.C. Bryant, L.M. Baudhuin, P.B. Berger, A.S. Jaffe// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2018 – T.38(8) – P. 1933-1939.
- 155.Mehta, L.S. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: A scientific Statement from the American Heart Association/ L.S. Mehta, K.E. Watson, A. Barac, T.M. Beckie, V. Bittner, S. Cruz-Flores//Circulation – 2018 – T.137(8) – P.30-66.
- 156.Meikle, P.J. Lipidomics: potential role in risk prediction and therapeutic monitoring for diabetes and cardiovascular disease/ P.J.Meikle, G. Wong, C.K. Barlow, B.A. Kingwell// Pharmacol. Ther. – 2014 – T.143(1) – P.12-23.
- 157.Meikle, P.J. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders/ P.J. Meikle, S.A. Summers// Nat. Rev. Endocrinol. – 2017 – T. 13(2) – P. 79-91.

158.Messina, M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women/ M. Messina// *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014 – T. 100(Suppl. 1) – P.423-430.

159.Michelle, G. Role of Hormonal and Inflammatory Alterations in Obesity-Related Reproductive Dysfunction at the Level of the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis/ G. Michelle, M. Zaher, B. Erkan// *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018 – T.16(1) – P.45.

160.Michopoulos, V. Stress-induced alterations in estradiol sensitivity increase risk for obesity in women/ V. Michopoulos// *Physiol Behav.* – 2016 - N1(166) – P. 56-64.

161.Mikkola, T.S. Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study/ T.S. Mikkola, H. Savolainen-Peltonen, P. Tuomikoski, F. Hoti, P. Vattulainen, M. Gissler, O. Ylikorkala// *Menopause* – 2016 – T.23(11) - 1199-1203.

162.Miller, V.M. Sex steroids and incident cardiovascular disease in postmenopausal women. New perspective on an old controversy/ V.M. Miller, R.J. Mankad// *Am. Coll. Cardiol.* – 2018 –T. 71(22) – P.2567-2569.

163.Misra, Vijay Laxmi Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk/ Misra Vijay Laxmi, Khashab Mouen, Chalasani Naga// *Curr Gastroenterol Rep* – 2009 – T. 11 – P. 50–55.

164.Misso, M.L. Adipose aromatase gene expression is greater in older women and is unaffected by post-menopausal estrogen therapy/ M.L. Misso, C. Jang, J. Adams, J. Tran, Y. Murata, R. Bell// *Menopause* – 2005 – T.12(2) – P.210-215.

165.Mohammed, K. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: A systematic review and meta-analysis/ K. Mohammed, A.M. Abu Dabrh, K. Benkhadra, A. Al Nofal, B.G. Carranza Leon, L.J. Prokop// *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015 – T.100(11) – P.4012-4020.

166.Mousa, A. Lipidomic profiling reveals early-stage metabolic dysfunction in overweight or obese humans/ A. Mousa, N. Naderpoor, N. Mellett, K. Wilson, M. Plebanski, P.J. Meikle// *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids.* – 2019 – T.1864(3) – P. 335-343.

167.Nanayakkara, P.W. Plasma adi_ponectin concentration has an inverse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3-5 chronic kidney diseases/ P.W. Nanayakkara, C.Y. Le Poole, D. Fouque, C. van Guldener, C.D. Stehouwer, Y.M. Smulders// *Clin. Nephrol.* – 2009 – T. 72(1) – P. 21-30.

168.Neeland, I.J. Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: the Dallas Heart Study/

I.J. Neeland, S. Singh, D.K. McGuire, G.L. Vega, T. Roddy, D.F. Reilly// *Diabetologia* – 2018 – T.61(12) – P.2570-2579.

169.Newsholme, P. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes/ P. Newsholme, V.F. Cruzat, K.N. Keane, R. Carlessi, P.I. de Bittencourt// *Jr. Biochem. J.* – 2016 – T.473(24) – P.4527-4550.

170.Nogueira, I.A.L. Alterations in postmenopausal plasmatic lipidome/ I.A.L. Nogueira, E.J.S.N. da Cruz, A.M.M. Fontenele, J.A. de Figueiredo Neto// *PLoS One.* – 2018 – T. 13(9) – P.203027.

171.Olchowska-Kotala, A. Psychological Resources and Self-rated Health Status on Fifty-year-old Women/ A. Olchowska-Kotala// *J Menopausal Med.* - 2015 (Dec) – T.21(3) – P.133-141.

172.Papadakis, G.E. Menopausal hormone therapy is associated with reduced total and visceral adiposity: The OsteoLaus Cohort./ G.E. Papadakis, D. Hans, E. Gonzalez Rodriguez, P. Vollenweider, G. Waeber, P. Marques-Vidal, O. Lamy// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018 – T.103(5) – P.1948-1957.

173.Pfeifer, S. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline/ S. Pfeifer, S. Butts, D. Dumesic, G. Fossum, C. Gracia, A. La Barbera// *Fertil. Steril.* – 2017 – T. 107(1) – P.43-51.

174.Prough, R.A. Novel mechanisms for DHEA action/ R.A. Prough, J. Clark, C.M. Klinge// *J. Mol. Endocrinol.* – 2016 – T. 56(3) – P. 139-155.

175.Pucci, G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature/ G. Pucci, R. Alcidi, L. Tap, F. Battista, F. Mattace-Raso, G. Schillaci// *Pharmacol Res.* - 2017 (Jun) - N 120 – P. 34-42.

176.Rahhal, A. Low dose combined oral contraceptives induced thrombotic anterior wall myocardial infarction: a case report/ A. Rahhal, F. Khir, M. Adam, A. Aljundi, M.K. Mohsen, J. Al-Suwaidi// *J. BMC Cardiovasc. Disord.* – 2020 – T.20(1) – P. 182.

177.Randolph, J.F. Jr. Mas-turbation frequency and sexual function domains are associated with serum re-productive hormone levels across the menopausal transition/ J.F. Jr. Randolph, H. Zheng, N.E. Avis, G.A. Greendale, S.D. Harlow// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015 – T.100(1) – P.258-66.

178.Requena, C. Oral contraceptives in dermatology/ C. Requena, B. Llobart// *Actas Dermosifiliogr.* – 2020 – T.111(5) – P.351-356.

179.Roach, R.E. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke/ R.E. Roach, F.M. Helmerhorst, W.M. Lijfering, T.

Stijnen, A. Algra, O.M. Dekkers// Cochrane Database Syst. Rev. – 2015 - N8 – P. 11054.

180.Rosenbaum, M. Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility/ M. Rosenbaum, R.L. Liebel// Trends Endocrinol. Metab. – 1998 – T.9 – P. 117- 123.

181.Sathyapalan, T. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause/ T. Sathyapalan, M. Aye, A.S. Rigby, N.J. Thatcher, S.R. Dargham, E.S. Kilpatrick// Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2018 – T.28(7) – P.691-697.

182.Scheiblich, H. Activation of the NLRP3 inflammasome in microglia: the role of ceramide/ H. Scheiblich, A. Schlütter, D.T. Golenbock, E. Latz, P. Martinez-Martinez, M.T. Heneka// J. Neurochem – 2017 – T.143(5) – P.534-550.

183.Schmidt, M. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints/ M. Schmidt, K. Arjomand-Wölkart, M.H. Birkhäuser, A.R. Genazzani, D.M. Gruber, J. Huber// Gynecol. Endocrinol. – 2016 – T.32(6) – P.427-430.

184.Schreiber, D.R. Depressive symptoms and weight in midlife women: the role of stress eating and menopause status/ D.R. Schreiber, N.D. Dautovich// Menopause. - 2017 – T.24(10) – 1190-1199.

185.Singh, B.V. Interactions between the Renin-Angiotensin system and Dyslipidemia. Relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease/B.V. Singh, J.L. Mehta// Arch Intern Med. – 2003 - N163 – P.1296-1304.

186.Skouby, S.O. Impact of progestogens on hemostasis/ S.O. Skouby, J.J. Sidelmann// Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2018 – T.37(2) – P.41.

187.Slopien, R. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide/ R. Slopien, E. Wender-Ozegowska, A. Rogowicz-Frontczak, B. Meczekalski, D. Zozulinska-Ziolkiewicz, J.D. Jaremek// Maturitas – 2018 - N 117 – P. 6-10.

188.Soman, M. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic re-view and meta-analysis/ M. Soman, L.C. Huang, W.H. Cai, J.B. Xu, J.Y. Chen, R.K. He// Menopause – 2019 – T.26(1) – P.78-93.

189.Spicer, L. J. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function/ L.J. Spicer, C.C. Francisco// Endocrinology – 1997 – V.138 – P.3374-3379.

190.Squadrito, F. Genistein in the metabolic syndrome: results of a randomized clinical trial/ F. Squadrito, H. Marini, A. Bitto, D. Altavilla, F. Polito, E.B. Adamo// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013 – T.98(8) – P.3366-3674.

191.Stuenkel, C.A. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline/ C.F. Stuenkel, S.R. Davis, A. Gompel, M.A.

Lumsden, M.H. Murad, J.V. Pinkerton, R.J. Santen// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015 – T.100(11) – P.3975-4011.

192.Suliga, E. Factors associated with adiposity, lipid profile disorders and the metabolic syndrome occurrence in premenopausal and postmenopausal women/ E. Suliga, D. Kozieł, E. Cieśla, D. Rębak, S. Głuszek// *PLoS One.* – 2016 – T. 11(4) – P.154511.

193.Sun, Y. Association of normal-weight central obesity with all-cause and cause-specific mortality among postmenopausal women/ Y. Sun, B. Liu, L.G. Snetselaar, R.B. Wallace, B.J. Caan, T.E. Rohan// *JAMA Netw. Open.* – 2019 - N 2 – P.197337.

194.Takahashi, T.A. Menopause/ T.A. Takahashi, K.M. Johnson// *Med. Clin. North Am.* – 2015 – T.99(3) – P.521-534.

195.Tchernof, A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update/ A. Tchernof, J.-P. Després// *Physiol. Rev.* – 2013 – T.93(1) – P.359-404.

196.The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society// *Menopause* – 2017 - T 24(7) – P.728-753.

197.Tsujimoto, N. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study/ N. Tsujimoto, H. Kajio, T. Sugiyama// *Int. J. Cancer.* – 2017 – T.141(1) - 102-11.

198.Ueda, Y. Successful nonsurgical treatment of acute peritonitis caused by a large thrombosis of the superior mesenteric vein in a 25-year-old woman/ Y. Ueda, Y. Kawai, G. Shokoku, K. Kuroda, K. Kawamura, T. Ono// *Intern. Med.* – 2020 – T.59(17) – P.2143-2147.

199.Vozella, V. Elevated plasma ceramide levels in post-menopausal women: a cross-sectional study/ V. Vozella, A. Basit, F. Piras, N. Realini, A. Armirotti, P. Bossù// *Aging (Albany NY)* – 2019 – T.11(1) – P.73-88.

200.Wauters, M. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women/ M. Wauters, R.V. Considine, M. Chagnon// *Obes Res.* - 2002 (May) – T.10(5) – P.394-400.

201.Wise, M.R. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review/ M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas, M. Showell, N. Wong, S. Lensen, C.M. Farquhar// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 – T.214(6) – P.689.

202.Wong, C.K. Bovine adrenal 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (E.C. 1.1.1.145)/5-ene-4-ene isomerase (E.C. 5.3.3.1): characterization and its inhibition

by isoflavones/ C.K. Wong, M.W. Keung // J Steroid Biochem Mol Biol – 1999 – T.71 – P.191–202.

203.Worsley, R. Endogenous estrogen and androgen levels are not independent predictors of lipid levels in postmenopausal women/ R. Worsley, P.J. Robinson, R.J. Bell, A. Moufarege, S.R. Davis// Menopause – 2013 – T.20(6) – P.640-645.

204.Wright, A.K. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus/ A.K. Wright, E. Kontopantelis, R. Emsley, I. Buchan, M.A. Mamas, N. Sattar// Circulation – 2019 – T.139(24) – P.2742-2753.

205.Yu, W. H. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function/ W.H. Yu, M. Kimura, A. Walczewska// Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1997 – T. 94 – P.1023-1028.

206.Zhao, D. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women/ D. Zhao, E. Guallar, P. Ouyang, V. Subramanya, D. Vaidya, C.E. Ndumele// J. Am. Coll. Cardiol. – 2018 – T.71(22) – P.2555-2566.

207.Zhao, L. Neck circumference as an independent indicator of visceral obesity in a Chinese population/ L. Zhao, G. Huang, F. Xia, Q. Li, B. Han, Y. Chen// Lipids Health Dis. – 2018 – T.17(1) – P.85.

208.Zhu, Z. Central expression and anorectic effect of brain-derived neurotrophic factor are regulated by circulating estradiol levels/ Z. Zhu, X. Liu, S.P. Senthil Kumar, J. Zhang, H. Shi// Horm. Behav. – 2013 – 63 –P. 533-542.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BIA	– биоимпедансный метод
GRAS	– Generally regarden safe
NPY	– нейропептид Y
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БАД	– биологически активные добавки
ГПО	– гломерулопатия, связанная с ожирением
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ИМТ	– индекс массы тела
мРНК	– микрорибонуклеиновая кислота
МС	– метаболический синдром
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
ОЖ	– окружность живота
ОТ	– окружность талии
РМЖ	– рак молочной железы
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СПМН	– синдром предменструального напряжения
СРБ	– С-реактивный белок
T4	– тетрайодтиронин
ТТГ	– тиреотропный гормон
ХБН	– хроническая болезнь почек
ХПН	– хроническая почечная недостаточность

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Таблица П1 – Анкета обследования женщин с метаболическим синдромом в менопаузе

Ф.И.О. (№ карты)	41-45	
Возраст	46 – 50	
	51-55	
	56 -60	
	61 и старше	
Образование	Среднее	
	Среднее специальное	
	Высшее	
Социальное положение	Домашние хозяйки	
	Служащие	
	Рабочие	
	Частные предприниматели	
Особенности физического развития	Вес	
	Рост	
Характер половой жизни	Регулярная (не реже 1 раза в неделю)	
	1-2 раза в месяц	
	Нерегулярно	
Половой жизнью не живет		
Контрацепция в анамнезе (последние 5 лет перед менопаузой)	Барьерная	
	ВМК	
	ГОК	
	Без контрацепции	
	Coitus interruptus	
Брак зарегистрирован		
Брак не зарегистрирован		
Вне брака		
Исходы беременностей	Количество абортов всего	
	Медицинских	
	Медикаментозных	
	Самопроизвольных ранних	
	Самопроизвольных поздних	
	Криминальный	

Продолжение таблицы П1

	Эктопическая беременность	
	Всего беременностей	
Паритет родов	1-е роды	
	2-е роды	
	3-и роды	
	Более 3 родов	
Соматическая патология в анамнезе	Код МКБ-10	Название по МКБ-10
Ожирение (5 лет перед менопаузой)		
I ст		
II ст		
III ст		
Заболевания дыхательной системы		
Заболевания системы пищеварения		
Заболевания сердечно-сосудистой системы		
Заболевания нервной системы		
	Заболевания почек и моче-выделительной системы	
	Эндокринопатии	
	Доброкачественные заболевания молочных желез	
	Дефицит веса	
	Остеопороз (стадия)	
Оперативные вмешательства в анамнезе	Тубэктомия	
	Частичная резекция яичников	
	Миомэктомия	
	Ампутация матки	
	Экстирпация матки	
	Резекция яичников	
	Аднексэктомия	
	Аппендэктомия	
	Холецистэктомия	
	Нет	
НЭС	АГС	
	СКЯ	
	Гипоталамический синдром	
	Нет	

Продолжение таблицы П1

Гинекологические заболевания в анамнезе	Хронический метроэндометрит	
	Миома матки	
	Эндометриоз (аденомиоз)	
	Хронический сальпингоофорит	
	Патология шейки матки	
	Бесплодие I	
	Бесплодие II	
	Кисты яичников	
Возраст менархе	До 10 лет	
	11-15 лет	
Продолжительность и характер десквамационной фазы	До 3 дней	
	4-5 дней	
	Более 5 дней	
	Скудные	
	Умеренные	
	Обильные	
	Болезненные	
	Безболезненные	
Длительность менструального цикла	21-24 дня	
	25-31 день	
	32-35 дней	
	Овуляторные кровотечения	
	Ановуляторные кровотечения	
Сопутствующие гинекологические заболевания	Сальпингит и оофорит	
	Воспалительные заболевания влагалища и вульвы	
	Эндометриоз	
	Невоспалительные болезни яичника, маточной трубы и широкой связки матки	
	Полип женских половых органов	
	Эрозия и эктропион шейки матки	
	Дисплазия шейки матки	
	Другие невоспалительные болезни шейки матки	

Продолжение таблицы П1

	Женское бесплодие	
	Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации Обильные, частые и нерегулярные менструации	
	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом	
	Лейомиома матки	
	Доброкачественное новообразование яичника	
Структура нарушений менструального цикла в анамнезе	Первичная аменорея	
	Вторичная аменорея	
	Первичная олигоменорея	
	Вторичная олигоменорея	
	Обильные и частые менструации при регулярном цикле	
	Обильные и частые менструации при нерегулярном цикле	
Соматическая патология в анамнезе	Код МКБ-10	Название по МКБ-10
Ожирение (5 лет перед менопаузой)		
I ст		
II ст		
III ст		
Заболевания дыхательной системы		
Заболевания системы пищеварения		
Заболевания сердечно-сосудистой системы		
Заболевания нервной системы		
Заболевания почек и мочевыделительной системы		
Эндокринопатии		
Доброкачественные заболевания молочных желез		
Дефицит веса		
Остеопороз (стадия)		

Продолжение таблицы П1

Доброкачественные заболевания молочных желез			
Дефицит веса			
Остеопороз (стадия)			
Клинические проявления патологии климактерия	Симптом	Выраженность (легкая, средняя, умеренная)	
Психоэмоциональные	Плаксивость		
	Раздражительность		
	Нарушения сна		
	Апатия		
	Депрессия, требующая медикаментозной коррекции		
Вегето-сосудистые	Приливы		
	Потливость		
	Кардиомиалгии		
	Приступы сердцебиения		
	Сосудистая дистония по гипертоническому типу		
	Сосудистая дистония по гипотоническому типу		
	Отеки		
Нейро-эндокринные	Повышение веса (в кг) за последние 3 года		
	Снижение веса (в кг) за последние 3 года		
	Нарушение толерантности к глюкозе		
	Сахарный диабет 2 типа		
	Судороги в икроножных мышцах		
Содержание в плазме крови		До лечения	После лечения
	Лептин		
	Кортизол		
	ДГЭА-S		
	Тестостерон св		
	Эстрадиол		
	ФСГ		

Окончание таблицы П1

	ЛГ		
	АКТГ		
	ТТГ		
	Т4 св		
	АТ-ТПО		
	Глюкоза		
	Гликированный гемоглобин		
	Билирубин		
	АЛТ		
	АСТ		
	Креатинин		
	Холестерин		
	ЛПОНП		
	ЛПНП		
	ВЛВП		
	Индекс атерогенности		
	Общий белок		
	Кальциферол (Д3)		
Рост			
Вес			
Окружность талии			
Окружность бедер			
ОТ/ОБ			
Индекс массы тела			
% жира			
% тощей массы			
% жира талия			
% жира бедра			
Масса жира (кг)			
Тощая масса (кг)			
Давление систолическое			
Давление диастолическое			
ЧСС день			
ЧСС ночь			
Нон-диппер день(%)			
Нон-диппер ночь (%)			
Суточный индекс времени гипертензии (ИБ) систолический в %			
Суточный индекс времени (ИБ) гипертензии диастолический в %			

КЛИМАКТЕРИЧЕСКАЯ ШКАЛА ГРИНА

Данная шкала включает в себя 21 вопрос с целью оценки эмоционально-психического состояния (1-11 вопросы), соматических проявлений (с 12 по 18 вопрос), вазомоторного статуса (19 и 20 вопросы) и сексуального статуса (21 вопрос).

- симптомы вовсе не беспокоят – 0 баллов,
- слегка беспокоят – 1 балл,
- беспокоят достаточно сильно – 2 балла,
- крайне выражены – 3 балла.

Показатели, характерные для тревожности или депрессии, – 10 баллов и больше, набранные при ответах на первые 11 вопросов.

Наличие соматических расстройств – 6 и более баллов, набранных при ответах на 12-18 вопросы.

Нарушение вазомоторной функции – 4 и более баллов, набранных при ответах на 19 и 20 вопросы.

Список симптом-вопросов (требуется оценить наличие симптомов и степень их выраженности):

1. Учащенное или усиленное сердцебиение.
2. Ощущение напряженности и нервозности.
3. Расстройство сна.
4. Повышение возбудимости.
5. Панические приступы.
6. Трудность сосредоточиться.
7. Чувство усталости или отсутствия энергии.
8. Потеря интереса ко многим вещам.
9. Чувство грусти или депрессии.
10. Приступы слезливости.
11. Раздражительность.
12. Головокружение или обморочное состояние.
13. Ощущение давления или стеснения в голове или иных органах.
14. Онемение или покалывание различных органов.
15. Головные боли.
16. Боли в мышцах и суставах.
17. Онемение стоп или ног в целом.
18. Тяжесть при дыхании.
19. Приливы.
20. Ночная потливость.
21. Снижение или отсутствие сексуальной активности.