

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-23-29>

17β-эстрадиол, дросперинон и УДХК эффективны при холестазах при раннем постменопаузальном синдроме

Соколова Т. М.¹, Маринкин И. О.¹, Макаров К. Ю.¹, Кулешов В. М.¹, Киселева Т. В.¹, Якимова А. В.¹, Поздняков И. М.¹, Юрьев С. Ю.²

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

² СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Для цитирования: Соколова Т. М., Маринкин И. О., Макаров К. Ю., Кулешов В. М., Киселева Т. В., Якимова А. В., Поздняков И. М., Юрьев С. Ю. 17β-эстрадиол, дросперинон и УДХК эффективны при холестазах при раннем постменопаузальном синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 23–29. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-23-29

Соколова Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
Маринкин Игорь Олегович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ректор
Киселева Татьяна Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
Кулешов Виталий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
Макаров Константин Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
Якимова Анна Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
Поздняков Иван Михайлович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
Юрьев Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

✉ Для переписки:
Соколова Татьяна Михайловна
tatyana3965@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) у пациенток с менопаузальным синдромом в сочетании с холестазом для профилактики метаболических осложнений.

Материалы и методы. Под наблюдением находилась 47 пациенток с менопаузальным синдромом (МС) и холестазом. Оценку состояния пациенток производили в ходе четырех визитов. На 1-м визите (скрининг) — сбор клинико-анамнестических данных, назначение обследования. Визит 2 — оценка результатов обследования, оценка критериев включения и исключения, анкетирование, назначение терапии. На 3-м и 4-м визите 3 (через 12 недель и 24 недели ± 3 дня после второго визита) оценивали динамику клинико-лабораторных показателей, регистрировали также удовлетворенность и комплаентность терапии по шкале IMPSS.

Результаты и обсуждение. Полученные данные позволяют сделать заключение, что 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой оказывают эффективное купирование симптомов менопаузального синдрома, при этом нормализуют липидный профиль пациентов, оказывая положительное влияние на гепатобилиарную систему.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что пациентки имеют проблемы эстрогендефицитных состояний, свойственных МС в ранней постменопаузе. Важным фактором, снижающим нарушение липидного обмена у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и холестазом, является сопутствующее назначение УДХК при назначении МГТ для длительного применения.

Ключевые слова. Менопаузальный синдром, холестаз, менопаузальная гормональная терапия, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-23-29>

Therapy for patients with menopause syndrome and cholestasis in early postmenopausal

T.M. Sokolova¹, I.O. Marinkin¹, K.Yu. Makarov¹, V.M. Kuleshov¹, T.V. Kiselyova¹, A.V. Yakimov¹, I.M. Pozdnyakov¹, S.Yu. Yuriev²

¹ Novosibirsk State Medical University of Russia, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyi prospect, 52

² Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2

For citation: Sokolova T.M., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Kuleshov V.M., Kiselyova T.V., Yakimov A.V., Pozdnyakov I.M., Yuriev S.Yu. Therapy for patients with menopause syndrome and cholestasis in early postmenopausal. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 23–29. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-23-29

✉ Corresponding author:

Tatyana M. Sokolova
tatyana3965@mail.ru

Tatyana M. Sokolova, doctor of medicine, prof. of department of Obstetrics and Gynaecology

Igor O. Marinkin, doctor of medicine, prof., head of department of Obstetrics and Gynaecology, rector

Tatyana V. Kiseleva, doctor of medicine, prof. of department of Obstetrics and Gynaecology

Vitaly M. Kuleshov, doctor of medicine, prof. of department of Obstetrics and Gynaecology

Konstantin Yu. Makarov, doctor of medicine, prof. of department of Obstetrics and Gynaecology

Anna V. Yakimova, doctor of medicine, prof. of department of Obstetrics and Gynaecology

Ivan M. Pozdnyakov, doctor of medicine, prof. of department of Obstetrics and Gynaecology

Sergey Yu. Yuriev, doctor of medicine, prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology FPK and PPS

Summary

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of menopausal hormone therapy (MHT) in combination with Ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with menopause syndrome in combination with cholestasis to prevent metabolic complications.

Materials and methods: 47 patients with menopause syndrome and cholestasis were monitored. Assessment of the patient's condition was made during four visits. Collection of clinical and anamnestic data, appointment of examination were performed during the 1-st visit. Second visit — assessment of examination results, assessment of inclusion and exclusion criteria, questionnaire survey, prescription of therapy. At the 3rd and 4th visits 3 (12 weeks and 24 weeks $\pm$ 3 days after the second visit), the dynamics of clinical and laboratory parameters was assessed, and satisfaction and compliance with therapy were also recorded according to the IMPSS scale.

Results and discussion: The findings suggest that 1 mg of 17-estradiol and 2 mg of drospirenone in combination with Ursodeoxycholic acid have an effective cupping of symptoms of menopause syndrome, while normalizing the lipid profile of patients, having a positive effect on the hepatobiliary system.

Conclusion. The results of the study showed that the patients have problems with estrogendeficiency conditions characteristic of MS in early postmenopausal period. An important factor that reduces the violation of lipid metabolism in patients with menopausal metabolic syndrome and cholestasis is the concomitant administration of UDCA when prescribing MHT for long-term use.

Keywords: Menopause syndrome, cholestasis, menopause hormone therapy, Ursodeoxycholic acid

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

В настоящее время развитые страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой – инверсией «возрастной пирамиды», что связано с увеличением продолжительности жизни. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин: в РФ он колеблется от 49 до 51 года [1, 2]. С возрастом соотношение полов (мужчины/женщины), как правило, изменяется из-за более

высокой смертности мужчин, но в России это происходит быстрее и превышение числа женщин над числом мужчин отмечается уже в средних возрастах (в 2020 г. – начиная с 34 лет), что связано с высоким уровнем преждевременной смертности мужчин [3]. В целом в населении России в возрасте 65 лет и старше женщины составляют более $\frac{2}{3}$ (67,7%), а число женщин 85 лет и старше уже в 3,2 раза больше числа их сверстников-мужчин (76,4%) [3]. Возрастная группа женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет более 21 млн

при этом женщины живут практически $\frac{1}{2}$ своей жизни в условиях дефицита эстрогенов [2]. Пик профессиональной карьеры для многих женщин приходится на 45–55 лет. Многие современные женщины продолжают работать после 60 и даже 70 лет, некоторые возвращаются на работу, когда семейные обязательства позволяют им это сделать, потому что не хотят сидеть дома [4]. Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев – средней или тяжелой степени выраженности [5]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в период перименопаузы и в первые годы постменопаузы, средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться ≥ 10 лет [6, 7]. Своевременное назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) эффективно снижает менопаузальные симптомы, риск остеопороза и связанных с ним переломов, а также атеросклероза/ишемической болезни сердца, а самое главное повышает качество жизни женщин в целом. МГТ назначается по показаниям (лечение менопаузальных симптомов и профилактика и лечение постменопаузального остеопороза, ССЗ, болезни Альцгеймера и генито-уринарного синдрома) [8]. Еще одна проблема, это менопаузальный метаболический синдром (ММС). Этот термин вошел в употребление с 1997 г., когда на основании анализа работ С. Spencer и соавт. [9] предложили выделить ММС как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца, в основе которого лежит дефицит эстрогенов. Метаанализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения (ММС) выявляется у 10–84% в зависимости от географического региона, городской или сельской среды, индивидуальных демографических характеристик населения (пол, возраст, расовое и этническое происхождение), а также критериев, используемых для определения ММС [10, 11, 12]. В России распространенность МС колеблется от 20% до 35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается. В постменопаузальном периоде ММС наблюдается у 40% женщин [8]. Вопросам эффективности и безопасности МГТ были посвящены многие пленарные заседания, симпозиумы и дискуссии экспертов в ходе 14-го Всемирного конгресса по менопаузе. В совместном заявлении, подготовленном IMS, Американским обществом по репродуктивной медицине (American Society for Reproductive Medicine (ASRM)), Эндокринным обществом, которое поддержали 12 других ведущих организаций в области женского здоровья, подчеркивается, что гормональной терапии принадлежит важная роль в лечении менопаузальных симптомов у женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе [13, 14]. Крупномасштабное контролируемое проспективное исследование с активным наблюдением EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women) было проведено в 7 европейских странах (>30 тыс. участниц и >100 тыс. женщин-лет наблюдения) с целью сравнения безопасности комбинации

1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ [15]. На фоне этой комбинации была обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий (артериальной тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта) по сравнению с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ, при этом не было выявлено никаких различий в показателях венозной тромбоэмболии [15]. Но объективные данные по ятрогенным эффектам МГТ и их патофизиологическое обоснование ставят вопрос о необходимости крайне внимательной оценки соотношения риска и преимуществ МГТ, так как женщины в постменопаузе являются коморбидными пациентками по сочетанию менопаузального синдрома и ряда патологических состояний, к наиболее важным из которых относятся ССЗ, ишемическая болезнь сердца, ожирение и т.д., непосредственно влияющих на качество жизни и показатели смертности [16].

Заболевания гепатобилиарного тракта у женщин всех возрастов по статистике встречаются в 7 раз чаще, чем у мужчин [17]. В жизни женщины можно выделить состояния (физиологические или вызванные извне), которые способствуют снижению перистальтики желчного пузыря и желчевыводящих протоков: беременность, период лактации, длительное применение комбинированных оральных контрацептивов, период климактерия, прием заместительной гормональной терапии (МГТ). По данным экспертов ВОЗ, каждая 5-я женщина в Европе страдает патологией печени и желчевыводящих путей. Связь между гепатобилиарной системой и репродуктивной функцией установлена давно. Избыток в крови половых стероидов неблагоприятно влияет на различные функции печени [18]. Тесные функциональные взаимосвязи состояния печени и уровня женских половых гормонов, часто встречающееся сочетание их нарушений, а также необходимость применения гормональной терапии, влияющей на деятельность печени, объясняют повышенный интерес к изучению функционального состояния печени у гинекологических больных. Прием препаратов, имеющих в своем составе эстрогены и прогестерон (и их аналоги) может вызвать медикаментозный холестатический гепатоз, учитывая способность эстрогенов вызывать патологию печени и желчевыводящих путей, в частности холестаз (нарушение целостности мембран, микрофиламентов, клеточных соединений) [19]. Лекарственные средства для МГТ, принимаемые перорально, непосредственно воздействуют на липидный спектр крови: проходя первичный пассаж через печень, они оказывают положительное влияние на синтез белкового компонента липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к снижению коэффициента атерогенности [20, 21]. Однако они же увеличивают уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови [23, 24]. Для нивелирования негативных эффектов на липидный спектр крови, вызванных как дефицитом эстрогенов, так и применением МГТ, в последние годы стали использоваться лекарственные средства

на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [22], которая представляет собой гидрофильную желчную кислоту, являющуюся естественным компонентом желчи человека и поэтому не обладающую цитологической токсичностью. На фоне приема УДХК происходит снижение уровня как общего холестерина (ОХС), так и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [23]. Получены позитивные и статистически значимые изменения липидного спектра, улучшение показателей МС при комбинации МГТ (2 мг

17 β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона) с УДХК в течении 12 месяцев [24]. Учитывая опыт эффективного применения УДХК в терапии нарушений липидного обмена, логично назначать препараты УДХК в комбинации с МГТ в качестве комплексной терапии при менопаузальном синдроме в раннем постменопаузальном периоде.

Цель исследования – оценить эффективность применения МГТ в сочетании с УДХК у пациенток с менопаузальным синдромом в сочетании с холестазом.

Материалы и методы

Исследование выполнено в период 2010–21 годы на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Медицинский консультативный центр». В исследование включены 47 пациенток в ранней постменопаузе с симптомами менопаузального синдрома (МС) и холестазом.

Критерии включения: возраст от 51 до 57 лет включительно; ранняя постменопауза, наличие холестаза, гиперхолестеринемии, отсутствие приема МГТ в анамнезе, согласие пациенток на принятие участия в исследовании, отсутствие противопоказаний для проведения терапии.

Критериями исключения являлись: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели, рак молочных желез и/или эндометрия, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоэмболия, аллергия к ингредиентам МГТ, кожная порфирия, семейная гипертрицеридемия, желчнокаменная болезнь, эпилепсия.

Стандартное для всех пациенток обследование включало: общеклиническое (антропометрические исследования состояли из данных о росте, массе тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношении ОТ/ОБ), гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, маммографию, цитологический скрининг мазков с интерпретацией по терминологической системе Бетесда, рекомендованной ВОЗ. Оценен уровень половых гормонов крови (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), эстрадиола, пролактина), выполнены биохимическое исследование с оценкой липидного спектра, коагулограмма, молекулярно-генетическое тестирование на

выявление мутаций в генах гемостаза (мутация гена протромбина G20210 и Лейденская мутация гена V фактора свертывания крови). Тяжесть симптомов менопаузы оценивали с помощью менопаузального индекса (ММИ), предложенного в 1959 г. Гербертом Купперманом и соавт. и известного в нашей стране в модификации Е. В. Уваровой. Оценку состояния пациенток производили в ходе четырех визитов. На 1-м визите (скрининг) – сбор клинико-анамнестических данных, назначение обследования. Визит 2 – оценка результатов обследования, оценка критериев включения и исключения, анкетирование. Подписание информированного согласия. Назначение терапии. Основным в назначении МГТ является выбор наиболее безопасных препаратов, в связи с чем после проведенного обследования всем пациенткам был назначен препарат 17 β -эстрадиол 1 мг/дрозпиренон 2 мг по 1 таблетке в день в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. Одновременно назначена урсодезоксихолевая кислота по 500 мг – 1 раз в день. Длительность курса лечения составила 6 месяцев. Визит 3 (через 12 недель $\pm$ 3 дня после второго визита) оценивали динамику клинических симптомов, регистрировали также удовлетворенность и комплаентность терапии по шкале IMPSS. Визит 4 (через 24 недели $\pm$ 3 дня после второго визита) – контрольная оценка показателей качества жизни, гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, исследование липидного спектра крови. Регистрировали также удовлетворенность и комплаентность терапии по шкале IMPSS. Все выполняемые медицинские процедуры в рамках проведения исследования являлись рутинными, используемыми в повседневной и клинической практике, что определило неинтервенционный (наблюдательный) характер исследования.

Результаты и обсуждение

Обследованы 47 пациенток в ранней постменопаузе с менопаузальным синдромом и холестазом. Возраст пациенток варьировал от 51 до 57 лет, средний $54,2 \pm 1,2$ года. У обследованных женщин средняя продолжительность менопаузы составила $3,6 \pm 1,2$ года. Среди всех предъявленных жалоб признаки МС выявлены у 47 (100%) обследованных пациенток, индекс Куппермана соответствовал ММИ с $47,32 \pm 1,23$ (до лечения). Основные

жалобы: у 47 (100%) пациенток – вегетососудистые (приливы, сердцебиение, нарушение сна, головная боль, головокружение), у 29 (61,7%) – психоэмоциональные (депрессия, раздражительность, бессонница, плаксивость, усталость), у 31 (65,9%) пациентки – урогенитальные (зуд, дискомфорт, сухость наружных половых органов, позывы и учащение мочеиспускания), у 27 (57,4%) пациенток – отечность, нагрубание и болезненность молочных

желез. Из гинекологических заболеваний: миома тела матки без признаков роста у 31 (%) пациентки, хронический сальпингоофорит – у 11 (23,4%), эндометриоз в анамнезе – у 21 (44,7%) пациенток. При обследовании молочных желез у всех 47 (100%) пациенток диффузные изменения на фоне возрастной инволюции (по категории BIRADS 2). По данным маммографии и УЗИ молочных желез клинически значимых отклонений выявлено не было ни у одной пациентки до и на фоне лечения через 6 мес. По данным трансвагинального УЗИ толщина эндометрия в среднем составила $2,6 \pm 0,2$ мм до лечения и $2,4 \pm 0,4$ мм через 6 мес. на фоне лечения, что соответствовало нормативным показателям. Уровни исследуемых гормонов были в норме, кроме ФСГ и составили: ТТГ – $3,043 \pm 1,09$ мМЕ/л, Е2 – менее 37 пмоль/л, пролактин – $209,3 \pm 1,14$ мМЕ/мл, ФСГ – $87,7 \pm 1,12$ мМЕ/л на фоне лечения через 6 месяцев отмечено снижения ФСГ – $48,2 \pm 1,11$ мМЕ/л, остальные гормоны соответствовали референсным значениям: ТТГ – $2,978 \pm 1,09$ мМЕ/л, Е2 – менее 37 пмоль/л, пролактин – $223,7 \pm 1,14$ мМЕ/мл, что говорит о благоприятном эффекте МГТ на гормональный фон у пациенток. На фоне проводимого лечения был отмечен положительный клинический эффект: уменьшение количества и выраженности приливов жара, улучшение психоэмоционального состояния, улучшение качества сна, нормализации настроения, повышение жизненного тонуса и др. Было получено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ММИ с $48,09 \pm 1,11$ до лечения и $20,11 \pm 1,18$ балла после лечения. Значительного изменения массы тела на протяжении исследования не наблюдалось, но обнаружена тенденция к снижению массы: средняя масса тела до начала терапии $79,24 \pm 0,54$ кг, после $78,13 \pm 0,30$ кг ($p > 0,05$) (см. табл. 1)

Анализ биохимических показателей до и на фоне лечения с применением МГТ с УДХК показал положительную динамику (см. табл. 1). До начала терапии были выявлены статистически значимые изменения в липидном спектре пациенток: ОХС увеличен до $6,11 \pm 0,03$ ммоль/л, ЛПВП снижены до $1,11 \pm 0,01$ ммоль/л, ЛПНП увеличены до $3,78 \pm 0,09$ ммоль/л, ТГ увеличены

до $2,94 \pm 0,05$ ммоль/л. Высокий коэффициент атерогенности $3,87 \pm 0,1$.

Через 6 месяцев от начала терапия наблюдался положительный сдвиг в липидограмме. Так ОХС на фоне терапии стал достоверно ниже и составил $5,42 \pm 0,09^*$ ммоль/л; снизился уровень атерогенной фракции липидов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до $2,67 \pm 0,03^*$ ммоль/л; снизился уровень триглицеридов до $1,51 \pm 0,04^*$ ммоль/л. В тоже время отмечено повышение неатерогенной фракции липидов – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до $1,54 \pm 0,06^*$ ммоль/л и снижение коэффициента атерогенности до $2,36 \pm 0,08$. На фоне нормализации липидного профиля была отмечена достоверная положительная динамика активности сывороточных ферментов: активность АЛТ снизилась с $32,81 \pm 1,08$ до $21,43 \pm 0,7$ ед/л, активность АСТ с $34,76 \pm 0,54$ до $19,11 \pm 0,63$ ед/л (спустя 6 месяцев от начала терапии ($p < 0,05$)). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) снизилась от $176,12 \pm 4,15$ (ед.) /л до $115,34 \pm 4,43$ ед/л ($p < 0,05$). Показатели общего билирубина (прямой и непрямой), показатель глюкозы существенно не менялись и оставались в пределах нормы как до, так и после терапии.

Анализ гемостаза в динамике, до лечения и после 6-ти месяцев терапии изменений не выявил см. табл. 2.

Таким образом, комбинированное применение МГТ и УДХК приводит к положительной динамике в липидном спектре за счет снижения ОХС, повышения ЛПВП, снижения ЛПНП и ТГ, снижения коэффициента атерогенности. Показано положительное влияние применения МГТ и УДХК на гормональный статус пациенток: снижение уровня ФСГ. Комбинированное применение МГТ и УДХК привело к статистически значимому снижению ММИ, при этом не выявлены нарушения основных показателей коагулограммы (тромбиновое время, фибриноген, протромбиновый индекс). Полученные данные позволяют сделать вывод, что 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона в сочетании с УДХК оказывают эффективное купирование симптомов менопаузального синдрома, при этом нормализуют липидный профиль пациентов, оказывая положительное влияние на гепатобилиарную систему.

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев терапии
ММИ, баллы	$48,09 \pm 1,11$	$20,11 \pm 1,18^*$
Масса тела, кг	$79,24 \pm 0,54$	$78,13 \pm 0,30^{**}$
ОХС, ммоль/л	$6,11 \pm 0,03$	$5,42 \pm 0,09^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,11 \pm 0,01$	$1,54 \pm 0,06^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,78 \pm 0,09$	$2,67 \pm 0,03^*$
Коэффициент атерогенности	$3,87 \pm 0,11$	$2,36 \pm 0,08^*$
ТГ, ммоль/л	$2,94 \pm 0,05$	$1,51 \pm 0,04^*$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$4,71 \pm 0,05$	$4,43 \pm 0,08^*$
АЛТ, ед/л	$32,81 \pm 1,08$	$21,43 \pm 0,7^*$
АСТ, ед/л	$34,76 \pm 0,54$	$19,11 \pm 0,63^*$
ЩФ, ед/л	$176,12 \pm 4,15$	$115,34 \pm 4,43^*$
Билирубин общий, мкмоль/л	$11,02 \pm 0,34$	$9,13 \pm 0,23^*$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$1,62 \pm 0,32$	$1,22 \pm 0,07^*$
Билирубин непрямой, мкмоль/л	$9,40 \pm 0,13$	$7,91 \pm 0,13^*$

Таблица 1.
Динамика клинических и биохимических показателей на фоне применения МГТ с УДХК

Примечание:

* $p < 0,05$ – разница показателей статистически значима.

** $p > 0,05$ – разница показателей статистически не значима

Table 1.
Dynamics of biochemical indicators against the background of the use of MGT with UDC

Таблица 2.
Характеристика отдельных параметров гемостаза на фоне проводимой терапии с УЗКХ

Примечание:
*р <0,05 – разница показателей статистически значима.
**р>0,05 – разница показателей статистически не значима

Параметр гемостаза	До лечения	Через 6 месяцев от начала приема МГТ и УДКХ
Фибриноген, г/л (норма 1,8–4,0)	3,12±0,11	2,73±0,06**
Тромбиновое время, с (норма 14–21)	18,23±0,11	17,33±0,13**
Протромбиновое время, с	13,11±0,11	12,08±0,11**
АЧТВ, с (норма 22,1–28,1)	23,13±0,13	24,12±0,16**
АТ III, % (норма 75–125)	96,7±0,09	102,3±0,13**

Table 2.
Characteristics of individual parameters of hemostasis on the background of the therapy with THE UZCH

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки имеют проблемы эстрогендефицитных состояний, свойственных ММС в ранней постменопаузе. Важным фактором, снижающим

нарушение липидного обмена у пациенток с ММС и холестазом, является сопутствующее назначение урсодезоксихолевой кислоты при назначении МГТ для длительного применения.

Литература | References

1. Schoenaker D.A., Jackson C. A., Owlands J. V., Mishra G.D. Social and Economic Status, Lifestyle Factors and Age in Natural Menopause: A systematic review and meta-analysis of studies on six continents. *It's Jay Epidemicol.* 2014; 43: 1542–1562. doi:10.1093/ije/duy094.

2. Sukhoi G. T., Smetnik V. P., Andreeva E. N. et al. Menopausal hormone therapy and the preservation of women's health in adulthood. Clinical recommendations. Moscow. 2016;8–9. (in Russ.)
Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. 2016;8–9.

3. The population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2020. Statistical Bulletin. (in Russ.) <https://Rosstat.Gov.ru/compedium/document/13284>. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года. Статистический бюллетень. <https://Росстат.Гов.ру/компендиум/документ/13284>.

4. Ilina L. M., Yureneva S. V., Dubrovina A. V., Ebzieva Z. H. The influence of menopause on working women: a factor that is not given due importance. *Problems of reproduction.* 2016; 1: 87–94. (in Russ.)
Ильина Л. М., Юренева С. В., Дубровина А. В., Эбзиева З. Х. Влияние менопаузы на работающих женщин: фактор, которому не придается должного значения. Проблемы репродукции. 2016; 1: 87–94.

5. Medicine menopause. Edited by V. P. Smetnik. M., 2006. (in Russ.)
Медицина климактерия. Под ред. В. П. Сметник. М., 2006.

6. Gartoulla P., Worsley R., Bell R. J., Davis S. R. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause.* 2015; 22: 694–701. doi:10.1097/GME.0000000000000383.

7. Avis N. E., Crawford S. L., Greendale G. et al. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.

8. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of mature women. Clinical recommendations: Protocols, Moscow, 2015. (in Russ.)

9. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. М., 2015.

10. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol. Endocrinol.* 1997; 11 (5): 341–55.

11. Gurka M. J., Vishnu A., Santen R. J., DeBoer M. D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):003609. DOI: 10.1161/JAHA.116.003609.

12. Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N. et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause.* 2018;25(10):1155–1164. DOI: 10.1097/GME.0000000000001136.

13. Gershuni V., Li Y. R., Williams A. D. et al. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017;163(2):375–381. DOI: 10.1007/s10549-017-4192-x

14. de Villiers T. J., Pines A., Panay N. et al. On behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013; 16: 316–337. doi: 0.3109/13697137.2013.795683.

15. Stuenkel S. A., Gass M. L. S., Manson J. E. et al. A decade after the Women's Health Initiative – the experts do agree. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(8):2617–2618. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2012.05.051.

16. Heinemann K., Assmann A., Dinger J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. *Pharmacoeconomics & Drug Safety.* 2012;21(3):36.

17. Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Shcherbakova O. G., Shveyeva M. A. Postmenopausal women-comorbid patients. *Clinical analysis in general medicine.* 2020; 3: 30–38. (in Russ.) DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00021.
Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Щербаклова О. Г., Швеева М. А. Женщины в постменопаузе – коморбидные пациентки. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 30–38. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00021.

18. Radchenko V. G. Liver and pregnancy. Topical issues of internal diseases. Proceedings of the fourteenth Scientific and Practical Conference-St. Petersburg, 2013. pp. 54–63. (in Russ.)

- Радченко В.Г. Печень и беременность. Актуальные вопросы внутренних болезней. Сборник трудов четырнадцатой научно-практической конференции – СПб, 2013. С. 54–63.
18. Dubossarskaya Z. M., Dubossarskaya Yu. A. Ways to reduce obstetric aggression. *Medical aspects of women's health*. 2010; 37 (8): 23–30. (in Russ.)
Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Пути снижения акушерской агрессии. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2010; 37 (8): 23–30.
 19. Zvenigorodskaya L. A., Kucherenko T. V., Tkachenko E. V. et al. Types of eating behavior and hormones of eating behavior in patients with metabolic syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2007; 1: 24–27. (in Russ.)
Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В., Ткаченко Е.В. и соавт. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; 1: 24–27.
 20. Gubergritz N. B. Intrahepatic cholestasis. Etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Zahvoryuvannya Pechinki. Suchasna gastroenterologia*. 2003; 12 (2): 13. (in Russ.)
Губергриц Н.Б. Внутрипеченочный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Захворювання Печінки. Сучасна гастроентерологія. 2003; 12 (2): 13.
 21. Yasui T, Umino Y, Takikawa M et al. Effects of postmenopausal hormone therapy every day and every other day on lipid levels according to difference in body mass index. *Menopause*. 2005; 12 (2): 223–31.
 22. Belyakov N. A., Seidova G. B., Chubrieva S. Yu., Glukhov N. V. Metabolic syndrome in women. St. Petersburg: SPbMAPO, 2005; 274 p. (in Russ.)
Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. СПб.: СПбМАПО, 2005; с. 274.
 23. Tkachenko E. I., Uspensky Yu. P., Belousova L. N., Petrenko V. V. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: unity of pathogenetic mechanisms and treatment approaches. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2008; 2: 92–6. (in Russ.)
Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Эксперим. и клин. Гастроэнтерология. 2008; 2: 92–6.
 24. Seliverstov P. V., Skvortsova T. E., Safronenkova I. G. Effect of Ursafalk on the state of the hepatobiliary system and intestinal microbiocenosis in patients with cholelithiasis. *Vestn. St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov*. 2009; 1 (30). (in Russ.)
Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Сафроненкова И.Г. Влияние препарата Урсофальк на состояние гепатобилиарной системы и микробиоценоз кишечника у пациентов с желчнокаменной болезнью. Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009; 1 (30).
 25. Gavrilova N. P., Seliverstov P. V., Tatarova N. A., Radchenko V. G. Approaches to the treatment of patients with menopausal disorders complicated by menopausal metabolic syndrome with cholestasis. *Experimental and clinical gastroenterology* 2014; 108 (8): 34–40. (in Russ.)
Гаврилова Н.П., Селиверстов П.В., Татарова Н.А., Радченко В.Г. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом. Эксперим. и клин. Гастроэнтерология. 2014; 108 (8): 34–40.