



УДК 616.36–003

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-50-56>

Динамика функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с метаболическим синдромом на фоне менопаузальной гормональной терапии

Булатова И.А.¹, Шевлюкова Т.П.², Соболев А.А.^{1,3}, Гуляева И.Л.¹¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, (ул. Петropавловская, 26, г. Пермь, 614990, Россия)² Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Одесская, 54, г. Тюмень, 625023, Россия)³ Клиника женского здоровья, (ул. Краснофлотская, 31, г. Пермь, 614000, Россия)

Для цитирования: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Динамика функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с метаболическим синдромом на фоне менопаузальной гормональной терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-50-56

✉ Для переписки:

Булатова**Ирина****Анатольевна**

bula.1977@mail.ru

Булатова Ирина Анатольевна, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н.**Шевлюкова Татьяна Петровна**, профессор кафедры акушерства и гинекологии, д.м.н.**Соболев Александр Андреевич**, врач терапевт, гастроэнтеролог; лаборант кафедры патологической физиологии**Гуляева Инна Леонидовна**, заведующая кафедрой патологической физиологии, д.м.н.

Резюме

Цель. Оценить динамику метаболического статуса, функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с метаболическим синдромом (МС) на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Материалы и методы. Обследовано 40 женщин в менопаузе, из которых 25 пациенток с МС средним возрастом $51,2 \pm 1,2$ года и 15 практически здоровых женщин $50,2 \pm 1,9$ лет. Проводился сбор анамнеза, оценка наличия вазомоторных симптомов, измерение антропометрических данных с расчетом индекса массы тела, лабораторное обследование, включающее определение в крови уровня половых гормонов, функциональных печеночных тестов, метаболических показателей и маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) — эндотелина-1, васкулоэндотелиального фактора роста, количества десквамированных эндотелиоцитов и активности фактора Виллебранда, инструментальное обследование, включающее ультразвуковое исследование печени и оценка реакции сосудов на локальное нагревание на приборе «Микротест» (Россия), а также расчет индекса Hepatic steatosis index (HSI).

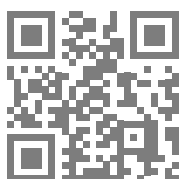
Результаты. У пациенток с МС в менопаузе наблюдались вазомоторные симптомы, жалобы на дизурию, диспепсические явления, у 60% регистрировалось повышение артериального давления, увеличение ординат Курлова у 24%, предожирение имели 36%, ожирение 1–2 степени — 64% лиц. По данным УЗИ стеатоз печени верифицировался у 76% пациенток, индекс HSI $>36,0$ был у всех женщин с МС. На фоне дефицита эстрогенов течение менопаузы у женщин сопровождалось инсулинорезистентностью, дислипидемией, повышением уровня щелочной фосфатазы у 28% лиц и ЭД с нарушением физиологической реакции на локальный нагрев, повышением тонуса сосудов, ростом тромбогенного потенциала сосудистой стенки и активацией механизмов ангиогенеза.

Заключение: МГТ препаратом Фемостон®1 в непрерывном режиме у женщин с МС уменьшает выраженность климактерического синдрома, инсулинорезистентности и стеатоза печени, улучшает антропометрические показатели и функциональные характеристики печени и эндотелия, что снижает риск развития сердечно-сосудистых событий в этой группе риска.

Ключевые слова: метаболический синдром, жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция, менопауза, заместительная гормональная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IBQIQH





Dynamics of the functional state of the liver and endothelium in patients with metabolic syndrome on the background of menopausal hormone therapy

I. A. Bulatova¹, T. P. Shevlyukova², A. A. Sobol^{1,3}, I. L. Gulyaeva¹

¹ Perm State Medical University n.a E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26, Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

² Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia)

³ Women's Health Clinic, (31, Krasnoflotskaya str., Perm, 614000, Russia)

For citation: Bulatova I. A., Shevlyukova T. P., Sobol A. A., Gulyaeva I. L. Dynamics of the functional state of the liver and endothelium in patients with metabolic syndrome on the background of menopausal hormone therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 50–56. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-50-56

✉ **Corresponding author:**

Irina A. Bulatova
bula.1977@mail.ru

Irina A. Bulatova, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, MD; ORCID: 0000-0002-7802-4796

Tatiana P. Shevlyukova, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, MD; ORCID: 0000-0002-7019-6630

Aleksander A. Sobol, general practitioner, gastroenterologist; Laboratory assistant at the Department of Pathological Physiology

Inna L. Gulyaeva, Head of the Department of Pathological Physiology, MD; ORCID: 0000-0001-7521-1732

Summary

The aim. To evaluate the dynamics of metabolic status, functional state of the liver and endothelium in patients with metabolic syndrome on the background of menopausal hormone therapy (MGT).

Materials and methods. 40 menopausal women were examined, of which 25 patients with metabolic syndrome with an average age of 51.2 ± 1.2 years and 15 practically healthy women of 50.2 ± 1.9 years. anamnesis was collected, the presence of vasomotor symptoms was assessed, anthropometric data was measured with the calculation of body mass index, laboratory examination, including determination of blood levels of sex hormones, functional liver tests, metabolic parameters and markers of endothelial dysfunction—endothelin-1, vascular endothelial growth factor, the number of desquamated endotheliocytes and the activity of Willebrand factor, instrumental examination, including ultrasound examination of the liver and assessment of the vascular response to local heating on the Microtest device (Russia), as well as calculation of the Hepatic steatosis index (HSI).

Results. In patients with metabolic syndrome in menopause, vasomotor symptoms, complaints of dysuria, dyspeptic phenomena were observed, an increase in blood pressure was recorded in 60%, an increase in Kurlov's ordinates in 24%, 36% were overweight, 64% were obese 1–2 degrees. According to ultrasound, liver steatosis was verified in 76% of patients, the HSI index >36.0 was in all women with MS. Against the background of estrogen deficiency, the course of menopause in women was accompanied by insulin resistance, dyslipidemia, increased alkaline phosphatase levels in 28% of individuals and endothelial dysfunction with impaired physiological response to local heating, increased vascular tone, increased thrombogenic potential of the vascular wall and activation of angiogenesis mechanisms.

Conclusion: MGT with Femoston® 1 in continuous mode in women with metabolic syndrome reduces the severity of menopausal syndrome, insulin resistance and liver steatosis, improves anthropometric parameters and functional characteristics of the liver and endothelium, which reduces the risk of cardiovascular events in this risk group.

Keywords: metabolic syndrome, fatty liver disease, endothelial dysfunction, menopause, hormone replacement therapy

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

По данным крупного исследования, проведенного в 2017 г., по выборке из четырех регионов РФ метаболический синдром (МС) был выявлен у 33% россиян в возрасте 25–64 лет [1]. Распространенность МС у женщин в менопаузе выше, чем в репродуктивном периоде и составляет от 37 до 69% [2]. Более

чем у 50% женщин в этот период регистрируется пред-ожирение и ожирение [3], которое приводит к формированию гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, дислипидемии, гипертонии, СД 2 типа, что объединяют в термин «менопаузальный метаболический синдром». При этом печень

реагирует на эти изменения активацией синтеза липопротеидов низкой и очень низкой плотности с развитием стеатоза и стеатогепатита. Есть данные, что клиническое течение и прогноз НАЖБП у женщин зависит от возраста, репродуктивной стадии и использования синтетических гормонов [4].

Одним из значимых патогенетических механизмов МС и жирового поражения печени является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Репродуктивное здоровье и гормональный период женщин может влиять на характеристики эндотелия. Эстрадиол при достаточной его выработке улучшает вазодилатирующие свойства эндотелия и редуцирует окислительный стресс [5]. Следовательно, снижение его секреции и дефицит могут привести к нарушению характеристик эндотелия, что повышает риск прогрессирования поражения печени и формирования кардиоваскулярной дисфункции. Есть данные, что ожирение ассоциировано со значительными колебаниями уровней гормонов, что также декомпенсирует эндотелий [6].

Материалы и методы

Было обследовано 40 женщин в менопаузе (не ранее 12 месяцев и не позднее 5 лет от прекращения регулярного менструального цикла), из которых 25 пациенток с МС, установленным на основании критериев Международной Диабетической Федерации (IDF, 2005) средним возрастом $51,2 \pm 1,2$ года и 15 практически здоровых женщин средним возрастом $50,2 \pm 1,9$ лет. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Проводился сбор анамнеза, оценка наличия вазомоторных симптомов, измерение антропометрических данных: объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), оценка телосложения и расчет индекса массы тела (ИМТ). Всем женщинам проводилось лабораторное обследование, включающее определение в крови уровня половых гормонов, функциональных печеночных тестов, липидного спектра, глюкозы, инсулина, лептина и маркеров ЭД, а также инструментальное – ультразвуковое исследование печени и оценка тонуса и реакции сосудов на локальное нагревание.

Определение глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США); значения эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) определяли на анализаторе Siemens (Германия); методом иммуноферментного анализа оценивали концентрацию лептина с помощью набора DSL (США), инсулина набором MONOBIND (США), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) набором «ЗАО «Вектор-Бест»» (Россия), эндотелина-1 набором от Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co RG (Австрия) на планшетном фотометре (США). Активность фактора Виллебранда оценивали на агрегометре «БИОЛА» (Россия) набором «Ренам» (Россия), количество

Признавая роль эстрогенов в защите эндотелия менопаузальную гормональную терапию (МГТ) стоит рассматривать для профилактики и уменьшения выраженности климактерического синдрома, коррекции ЭД и профилактики сердечно-сосудистых событий [7]. По мнению некоторых исследователей гормональная терапия более эффективна у женщин с преждевременной менопаузой [8]. Данные по профилактической роли МГТ при естественном наступлении менопаузы не столь однозначны. Есть сведения, МГТ оказывает протективный эффект в отношении риска сердечно-сосудистых событий при условии назначения в первые 10 лет после наступления менопаузы у женщин до 60–65 лет без выраженного атеросклероза [9, 10, 11]. Поэтому изучение влияния МГТ на метаболический и эндотелиальный статус, а также динамику течения компонентов МС у женщин является актуальной задачей.

Цель работы: оценить динамику метаболического статуса, функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с МС на фоне МГТ.

десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови считали, используя метод Hladovec [12].

Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: $IR-HOMA = (\text{базальный уровень инсулина (мкИн/мл)} \times \text{базальный уровень глюкозы (ммоль/л)}) / 22,5$. Для выявления стеатоза печени у пациенток с МС помимо УЗИ применяли малоинвазивный индекс Hepatic steatosis index по формуле: $HSI = 8 \cdot (ALT / AST) + IMT (+2, \text{если женщина}; +2, \text{если диабет})$. При $HSI < 30,0$ стеатоз печени исключался, при $HSI > 36,0$ подтверждался [13].

Сосудистую реакцию на локальный нагрев оценивали на приборе «Микротест» (Россия), измеряя колебания температуры кожи в определенном частотном диапазоне, включающем миогенный интервал (0,05–0,14 Гц), нейрогенный (0,02–0,05 Гц) и эндотелиальный компонент (0,0095–0,02 Гц) с анализом индекса термической вазодилатации (TIV).

Лабораторно-инструментальные исследования проводили у пациенток до и в динамике МГТ через 6 мес от начала терапии препаратом Фемостон®1 внутрь ежедневно в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки независимо от приема пищи.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) и пакета прикладных электронных таблиц «Stat2015». Характер распределения признаков изучался с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков при нормальном распределении применялись средняя арифметическая M , стандартное отклонение SD с оценкой достоверности различий (p) с помощью двухвыборочного t -критерия, при отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и доверительный интервал ($x_l - x_k$) с оценкой достоверности различий (p) по критерию Манна-Уитни (U). Различия между выборками признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

При опросе все пациентки жаловались на перидические приливы крови, нарушения сна, эмоциональную лабильность и раздражительность, отмечали сухость влагалища, 80% на повышенное потоотделение, дискомфорт в области сердца, у половины женщин наблюдались дизурические расстройства, 30% опрошенных имели признаки диспепсии и тяжести в правом подреберье. При объективном осмотре у всех женщин наблюдалось увеличение жировых отложений в абдоминальной области, у 60% регистрировалось повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст. и более, увеличение ординат Курлова у 24%. Антропометрические показатели в группе пациенток с ММС превышали значения практически здоровых женщин, ИМТ составил 30,0 (29,0–32,9) кг/м² (p< 0,001), предожирение имели 36%, ожирение 1 степени 44%, 2-й степени было у 20% лиц (табл. 1).

По данным УЗИ у 76% пациенток с МС имелись признаки стеатоза печени, а по расчетному индексу HSI жировое поражение печени верифицировалось у всех женщин с ММС, у которых данный индекс составил 43,0 (41,5–44,0), что было значимо выше группы контроля 27,8 (26,1–30,0) (p< 0,001). Оценка гормонального статуса женщин с МС показала повышение уровня ФСГ 68,9 (54,0–82,7) мМЕ/мл и снижение эстрадиола 20,8 (11,8–25,6) пг/мл в группе женщин с ММС, что соответствует периоду менопаузы и свидетельствует о состоянии гипоестрогении.

Метаболические маркеры у пациенток с ММС также значимо отличались от группы практически здоровых женщин в менопаузе по уровню глюкозы (p=0,001), инсулина (p=0,039), индексу IR-НОМА (p=0,007), значению лептина (p<0,001), общему ХС (p= 0,002) и ЛПНП (p=0,025). Функциональные печеночные тесты не имели значимых различий с группой контроля, кроме значений ЩФ, которая была повышена у 28% пациенток с ММС (p=0,044) (табл. 2).

Проведенные исследования маркеров ЭД показали значимое увеличение в сыворотке крови пациенток с ММС в сравнении с группой контроля содержания одного из важных факторов вазоконстрикции эндотелина-1 в (p<0,001), фактора

Виллебранда (p<0,001) и количества ДЭЦ (p=0,002), отражающих степень повреждения эндотелия и активацию тромбогенного потенциала, а также повышение концентрации ВЭФР, отражающего активность процессов пролиферации сосудистой стенки (p<0,001) (табл. 2).

При определении реакции сосудов на локальное нагревание, которое в норме приводит к гипотонии сосудов, вазодилатации, уменьшению амплитуд колебаний кожной температуры и увеличению TIV, у пациенток с ММС отмечался недостаточный прирост индекса TIV в мышечном (p=0,001) и эндотелиальном диапазонах (p=0,001), что отражает нарушение вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов при дефиците эстрогена (табл. 3).

При опросе пациенток с МС после 6-месячной МГТ у большинства исчезли вазомоторные симптомы, улучшился эмоциональный статус, нормализовался сон, исчезла сухость влагалища, реже стали беспокоить дизурические явления и симптомы диспепсии, повышенное артериальное давление регистрировалось только у 20% женщин, увеличение ординат Курлова у 8%. Антропометрические показатели после МГТ хоть и превышали значения практически здоровых женщин, но отмечалась положительная динамика в сравнении с исходными данными, ИМТ составил 37,9 (37,0–39,0) (p<0,001) (табл. 2). Распределение по степени ожирения демонстрировало уменьшение его выраженности: пациентки со 2 степенью уменьшились с 20% исходно до 8% (табл. 1).

Лабораторные показатели также значимо улучшились после МГТ: уменьшилась выраженность инсулинорезистентности, снизился уровень лептина (p=0,036), щелочной фосфатазы (p=0,037), улучшились функциональные показатели эндотелия по уровню эндотелина-1, ДЭЦ и фактору Виллебранда. При этом мы не отметили значимую коррекцию дислипидемии. Однако динамика стеатоза печени по индексу HSI оказалась положительной. Его значения после МГТ составили 37,9 (37,0–39,0) (p<0,001) (табл. 2). У 5 пациенток значения HSI были менее 36, что говорило об отсутствии стеатоза печени, у остальных женщин индекс уменьшился.

Таблица1
Распределение пациенток по степени ожирения исходно и в динамике МГТ
Примечание: МГТ – менопаузальная гормональная терапия

Срок МГТ	Предожирение	Ожирение 1 ст	Ожирение 2 ст
До МГТ	9 (36%)	11 (44%)	5 (20%)
Через 6 мес от начала МГТ	19 (76%)	4 (16)	2 (8%)

Таблица 2
Исследуемые показатели в группах контроля и пациенток с МС исходно и в динамике МГТ, Ме (x_j-x_k)
Примечание: МГТ – менопаузальная гормональная терапия, р – уровень значимости для критерия U

Показатели	Контроль К (n=15)	1-я группа до МГТ (n=25)	2-я группа в динамике МГТ (n=25)	р
HSI	27,8 (26,1–30,0)	43,0 (41,5–44,0)	37,9 (37,0–39,0)	$p^{*1}<0,001$ $p^{1-2}<0,001$ $p^{2-k}<0,001$
ИМТ, кг/м ²	20,3 (18,7–24,8)	30,0 (29,0–32,9)	28,0 (27,0–29,0)	$p^{*1}<0,001$ $p^{1-2}<0,002$ $p^{2-k}=0,001$
ОТ, см	69,5 (65,0–91,0)	94,5 (91,0–98,0)	78,0 (71,0–93,0)	$p^{*1}<0,001$ $p^{1-2}=0,001$ $p^{2-k}=0,009$
ОБ, см	92,5 (90,0–108,0)	106,0 (102,0–110,0)	99,0 (89,0–103,0)	$p^{*1}=0,003$ $p^{1-2}=0,001$ $p^{2-k}=0,503$
Глюкоза, ммоль/л	4,5 (3,8–5,3)	5,4 (5,1–5,9)	5,1 (5,0–5,3)	$p^{*1}=0,001$ $p^{1-2}=0,092$ $p^{2-k}=0,011$
Инсулин, мкЕд/мл	7,9 (2,1–12,5)	9,0 (5,0–15,4)	6,1 (4,4–9,4)	$p^{*1}=0,039$ $p^{1-2}=0,086$ $p^{2-k}=0,568$
IR-НОМА, ед	1,2 (0,3–2,0)	2,4 (1,3–3,7)	1,5 (1,2–2,2)	$p^{*1}=0,007$ $p^{1-2}=0,098$ $p^{2-k}=0,505$
Лептин, нг/мл	8,0 (5,2–11,0)	58,6 (44,1–78,0)	48,5 (37,3–66,8)	$p^{*1}<0,001$ $p^{1-2}=0,036$ $p^{2-k}=0,001$
ХС, ммоль/л	4,8 (3,5–5,4)	5,9 (5,3–6,3)	5,9 (5,1–6,4)	$p^{*1}=0,002$ $p^{1-2}=0,944$ $p^{2-k}=0,001$
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,5–2,7)	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (0,9–1,5)	$p^{*1}=0,450$ $p^{1-2}=0,501$ $p^{2-k}=0,623$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,1–2,0)	1,5 (1,2–1,7)	1,4 (1,2–1,8)	$p^{*1}=0,864$ $p^{1-2}=0,909$ $p^{2-k}=0,931$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 (1,7–3,8)	3,6 (3,3–3,8)	3,6 (3,2–4,3)	$p^{*1}=0,025$ $p^{1-2}=0,893$ $p^{2-k}=0,022$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,6 (0,2–1,0)	0,7 (0,6–0,8)	0,6 (0,5–0,8)	$p^{*1}=0,718$ $p^{1-2}=0,438$ $p^{2-k}=0,670$
АЛТ, Ед/л	14,5 (10,5–25,0)	20,5 (19,0–25,0)	17,0 (15,0–21,0)	$p^{*1}=0,028$ $p^{1-2}=0,021$ $p^{2-k}=0,466$
АСТ, Ед/л	20,0 (16,1–26,2)	20,5 (18,0–23,0)	19,0 (14,0–21,0)	$p^{*1}=0,392$ $p^{1-2}=0,196$ $p^{2-k}=0,348$
Билир. Общ, мкмоль/л	7,8 (4,9–31,1)	11,5 (8,9–12,5)	9,6 (8,5–11,4)	$p^{*1}=0,445$ $p^{1-2}=0,215$ $p^{2-k}=0,730$
ГТП, Ед/л	10,1 (9,2–15,6)	24,3 (14,4–33,0)	17,0 (12,0–23,0)	$p^{*1}=0,015$ $p^{1-2}=0,248$ $p^{2-k}=0,018$
ЩФ, Ед/л	60,0 (39,0–78,0)	88,0 (62,0–100,0)	64,5 (55,0–89,0)	$p^{*1}=0,044$ $p^{1-2}=0,037$ $p^{2-k}=0,558$
ДЭЦ, *10 ⁴ /л	2,5 (2,5–4,0)	4,3 (3,5–6,0)	3,0 (2,0–3,0)	$p^{*1}=0,002$ $p^{1-2}=0,001$ $p^{2-k}=0,857$
Фактор Виллебранда,%	80,0 (63,0–110,0)	130,0 (120,0–140,0)	100,5 (87,0–109,0)	$p^{*1}<0,001$ $p^{1-2}<0,001$ $p^{2-k}=0,217$
Эндотелин-1, фмоль/л	0,3 (0,0–0,4)	1,2 (0,3–2,6)	0,3 (0,3–0,5)	$p^{*1}<0,001$ $p^{1-2}<0,001$ $p^{2-k}=0,139$
ВЭФР, пг/мл	76,1 (0,0–99,1)	222,0 (135,0–435,0)	207,0 (129,0–378,0)	$p^{*1}<0,001$ $p^{1-2}=0,637$ $p^{2-k}<0,001$

Таблица 3 Индекс тепловой вазодилатации в различных диапазонах частот, $M \pm SD$

Примечание: МГТ – менопаузальная гормональная терапия, TIV – индекс тепловой вазодилатации; p – уровень значимости для t-критерия

Показатели	Контроль К (n=15)	1-я группа до МГТ (n=25)	2-я группа в динамике (n=25)	p
TIV мышечный	3,5 ± 1,7	1,2 ± 0,9	2,3 ± 1,4	$p^{K-1} = 0,001$ $p^{1-2} = 0,001$ $p^{2-K} = 0,095$
TIV нейрогенный	3,0 ± 1,9	2,3 ± 2,0	2,7 ± 1,3	$p^{K-1} = 0,457$ $p^{1-2} = 0,505$ $p^{2-K} = 0,671$
TIV эндотелиальный	3,2 ± 1,3	1,7 ± 1,0	2,7 ± 1,2	$p^{K-1} = 0,001$ $p^{1-2} = 0,032$ $p^{2-K} = 0,415$

Обсуждение

У женщин пострепродуктивного возраста установлена высокая частота встречаемости метаболических факторов риска: более половины имеют ожирение, у 30% наблюдается дислипидемия, у 58–88% регистрируется артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность [14, 15, 16]. Женщины в этот период относятся к группе риска по развитию стеатоза печени, а пациентки со стеатогепатитом подвергаются повышенному риску фиброза печени по сравнению с женщинами в пременопаузе, что обусловлено дефицитом эстрогенов [17].

В нашем исследовании 64% женщин в пострепродуктивном периоде имели ожирение 1–2 степени, у 60% регистрировалось повышенное артериальное давление, инсулинорезистентность и дислипидемия, что согласуется с данными литературы. Признаки жирового поражения печени по УЗИ были обнаружены у 76% наших пациенток, а индекс HIS показал наличие стеатоза у всех обследуемых лиц.

Ожирение, по-видимому, вносит значительный вклад в возникновение ЭД. Продукты метаболизма и воспаление жировой ткани являются по мнению некоторых исследователей основными стимуляторами дисбаланса эндотелия. Жировая ткань синтезирует большое количество адипоцитокинов, влияющих на процессы ангиогенеза, сосудистый гомеостаз и тонус эндотелия [18, 19].

В пострепродуктивный период также актуализируется роль гипоестрогении, как одного из ведущих факторов патогенеза ЭД. В менопаузе частота острых сердечно-сосудистых событий возрастает по некоторым данным в четыре раза, усиливаются вазомоторные симптомы [20]. По мнению

исследователей в основе дистонии сосудов и ЭД лежит в первую очередь утрата важных эффектов эстрадиола, таких как синтез мощного вазодилататора оксида азота и редукция синтеза эндотелина-1 [21, 22].

В своем исследовании у пациенток с ММС мы обнаружили нарушение функциональных характеристик эндотелия с повышением уровня эндотелина-1, ВЭФР, активности фактора Виллебранда и количества ДЭЦ, а также нарушение физиологической вазодилатации на локальный нагрев, что свидетельствует о повышении сосудистого тонуса, тромбогенности эндотелия и его повреждения. Снижение сосудистой реакции в эндотелиальном диапазоне на локальное нагревание при обследовании женщин с ожирением в менопаузе обнаруживали также другие исследователи [23].

Признавая роль эстрогенов в защите эндотелия, МГТ стоит рассматривать в качестве профилактики и уменьшения выраженности климактерического синдрома, коррекции ЭД и профилактики сердечно-сосудистых событий [7]. После 6 месячной МГТ препаратом Фемостон®1 в непрерывном режиме у наших пациенток значительно уменьшилась выраженность климактерического синдрома, у многих нормализовалось артериальное давление, улучшились биометрические показатели, уменьшилась степень ожирения по ИМТ и стеатоза печени по индексу HSI, по метаболическим тестам также наблюдалась положительная динамика. Восполнение дефицита эстрогена привело к улучшению функциональных характеристик эндотелия, уменьшению явлений вазоконстрикции и снижению тромбогенного потенциала.

Заключение

На фоне дефицита эстрогенов течение менопаузы у женщин сопровождается развитием вазомоторных симптомов, предожирения и ожирения, артериальной гипертензии в 60%, инсулинорезистентности, дислипидемии с гиперхолестеринемией и гиперЛПНП-емией, повышением уровня ШФ у 28% лиц, стеатоза печени в 76% по данным УЗИ и изменениями в сосудистой системе, приводящими к ЭД с нарушением физиологической вазодилатации на локальный нагрев и повышением тонуса сосудов, ростом тромбогенного потенциала сосудистой стенки, повреждению эндотелия и активации механизмов

ангиогенеза. Информативными маркерами ЭД являются эндотелин-1, фактор Виллебранда, ВЭФР, количество ДЭЦ и оценка индекса тепловой вазодилатации при локальном нагревании.

МГТ препаратом Фемостон®1 в непрерывном режиме у женщин с МС уменьшает выраженность климактерического синдрома, инсулинорезистентности и стеатоза печени, улучшает антропометрические показатели и функциональные характеристики печени и эндотелия, что снижает риск развития сердечно-сосудистых событий в этой группе риска.

Литература | References

- Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A. et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2020–2600.
Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2600. doi: 10.15829/1728–8800–2020–2600.
- Jeenduang N., Trongsakul R., Inhongs P., Chaidach P. The prevalence of metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women in Southern Thailand. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Aug;30(8):573–6. doi: 10.3109/09513590.2014.907261.
- Turola E., Petta S., Vanni E. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech*. 2015 Sep;8(9):1037–46. doi: 10.1242/dmm.019950.
- Li L., Liu D.W., Yan H.Y. et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016 Jun;17(6):510–9. doi: 10.1111/obr.12407.
- Charkoudian N., Hart E.C.J., Barnes J.N., Joyner M.J. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res*. 2017 Jun;27(3):149–155. doi: 10.1007/s10286–017–0420-z.
- Yeung E.H., Zhang C., Albert P.S. et al. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Feb;37(2):237–43. doi: 10.1038/ijo.2012.9.
- Kuznetsova I.V. Endothelial dysfunction as a link between menopausal syndrome and cardiovascular diseases. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(32):32–40. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–32–32–40.
Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(32):32–40. doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–32–32–40.
- Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1588–1599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):109–50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Nudy M., Chinchilli V.M., Foy A.J. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Jan 18;22:123–131. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.01.001.
- Kuznetsova I.V. Endothelial dysfunction in the context of women's health disorders from menarche to menopause. *The medical alphabet*. 2019;33(4):39–47. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2019–4–33(408)–6–14.
Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы. Медицинский алфавит. 2019;33(4):39–47. doi: 10.33667/2078–5631–2019–4–33(408)–6–14.
- Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russ.) doi: 10.24884/1682–6655–2017–16–1–4–15.
Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4–15. doi: 10.24884/1682–6655–2017–16–1–4–15.
- Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42(7):503–8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
- Jeenduang N., Trongsakul R., Inhongs P., Chaidach P. The prevalence of metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women in Southern Thailand. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Aug;30(8):573–6. doi: 10.3109/09513590.2014.907261.
- Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Assessment of cardiometabolic risk factors in women during menopausal transition and the possibility of a drospirenone-containing contraceptive in correcting the identified disorders. *Obstetrics and gynecology*. 2023;2:98–107. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2022.257.
Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Оценка кардиометаболических факторов риска у женщин периода менопаузального перехода и возможности дроспиренон-содержащего контрацептива в коррекции выявленных нарушений. Акушерство и гинекология. 2023;2:98–107. doi: 10.18565/aig.2022.257.
- Bulatova I.A., Shevlyakova T.P., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Clinical and laboratory features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women in the early postmenopausal period living in an industrial metropolis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2023;214(6):53–60. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-214–6–53–60.
Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин в раннем периоде постменопаузы, проживающих на территории промышленного мегаполиса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6):53–60. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-214–6–53–60.
- Klair J.S., Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):85–91. doi: 10.1002/hep.28514.
- Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: a modern view on the definition, classification and role in the body. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. (In Russ.) doi: 10.14341/probl12805.
Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. Проблемы Эндокринологии. 2022;68(1):73–80. doi: 10.14341/probl12805.
- Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:345–379. doi: 10.1007/978–3–319–48382–5_15.
- Huang A.J., Sawaya G.F., Vittinghoff E. et al. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1286–1290. doi: 10.1097/GME.0000000000001230.
- Duckles S.P., Miller V.M. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Arch*. 2010 May;459(6):841–51. doi: 10.1007/s00424–010–0797–1.
- Karim R., Stanczyk F.Z., Hodis H.N. et al. Associations between markers of inflammation and physiological and pharmacological levels of circulating sex hormones in postmenopausal women. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):785–90. PMID: 20632462
- Smirnova E.N., Loran E.A., Shulkina S.G., Podtaev S.Yu. The relationship of endothelial dysfunction and metabolic manifestations of obesity. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):53–59. (In Russ.) doi: 10.24884/1682–6655–2020–19–1–53–59.
Смирнова Е.Н., Лоран Е.А., Шулькина С.Г., Подтаев С.Ю. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и метаболических проявлений ожирения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):53–59. doi: 10.24884/1682–6655–2020–19–1–53–59.