

\* Иллюстрации к статье  
на цветной вклейке в журнал

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ОСЛОЖНЕННЫМИ МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ХОЛЕСТАЗОМ \*

Гаврилова Н.П., Селиверстов П.В., Татарова Н.А., Радченко В.Г.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

## POSSIBLE APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CLIMACTERIC DISORDERS COMPLICATED MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME WITH CHOLESTASIS

Gavrilova N.P., Seliverstov P.V., Tatarova N.A., Radchenko V.G.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

Селиверстов  
Павел Васильевич  
Seliverstov Pavel V.  
E-mail:  
seliverstov-pv@yandex.ru

*Гаврилова Надежда Петровна, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, аспирант кафедры.*

*Селиверстов Павел Васильевич, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра внутренних болезней и нефрологии, канд.мед.наук, доцент кафедры.*

*Татарова Нина Александровна, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, докт. мед. наук, профессор.*

*Радченко Валерий Григорьевич, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра внутренних болезней и нефрологии, зав. кафедрой, докт. мед. наук, профессор.*

*Gavrilova N. P. — North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Department of Obstetrics and Gynecology n. a. S. N. Davydov, graduate student.*

*Seliverstov P. V. — North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, MD, Department of internal diseases and nephrology, PhD, senior lecturer,*

*Tatarova N. A. — North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Department of Obstetrics and Gynecology n. a. S. N. Davydov, MD, PhD, professor.*

*Radchenko V. G. — North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Department of internal diseases and nephrology, MD, PhD, professor, head of the Department of internal diseases and nephrology*

### Резюме

**Цель исследования:** разработка индивидуальной комплексной программы терапии пациенток с климактерическими расстройствами, осложненными ММС (менопаузальным метаболическим синдромом) с холестазом, на основе применения низкодозированной заместительной гормональной терапии в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой, для повышения качества жизни. **Материалы и методы:** под наблюдением находилась 101 женщина с климактерическим синдромом, ожирением и холестазом; проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, УЗИ гепатобилиарной системы, измерение модифицированного менопаузального индекса (ММИ), измерение качества жизни по опроснику SF-36 до лечения и спустя 6 и 12 месяцев. **Результаты:** получены позитивные и статистически значимые изменения липидного спектра, активности трансаминаз, билирубина и его фракций, улучшение показателей ММИ и качества жизни, показатели коагулограммы остались практически неизменными. **Заключение:** низкодозированная заместительная гормональная терапия в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой являются высокоэффективными препаратами для лечения климактерического синдрома, которые нормализуют липидный профиль пациентов и показатели функционирования гепатобилиарной системы.

**Ключевые слова:** менопаузальный метаболический синдром, холестаз, низкодозированная заместительная гормональная терапия, кислота.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8):34–40

## Summary

**Research objective:** Development of the individual comprehensive program of follow treatment of patients with climacteric disorders complicated MMS (menopausal metabolic syndrome) with cholestasis; on the basis of application of low-dose hormone replacement therapy in combination with ursodeoxycholic acid, to improve the quality of life. **Materials and Methods:** we observed 101 woman with climacteric syndrome, obesity and cholestasis; conducted a comprehensive clinical and laboratory examination, ultrasound of the hepatobiliary system, measurement modified menopausal index (MMI), the measurement of the quality of life on questionnaire SF-36 before treatment and after 6 and 12 months. **The results:** Positive and statistically significant changes in lipid spectrum, the activity of transaminases, bilirubin and its fractions, improvement of MMI and quality of life, the indices of coagulation remained virtually unchanged. **Conclusion:** Low-dose hormone replacement therapies in combination with ursodeoxycholic acid are highly effective drugs for the treatment of menopausal syndrome, which normalize lipid profile of patients and the performance of the hepatobiliary system.

**Keywords:** menopausal metabolic syndrome, cholestasis, low-dose hormone replacement therapy, ursodeoxycholic acid. *Экспериментальная и Клиническая Gastroenterология* 2014; 108 (8):34–40

## Введение

Заболевания гепатобилиарного тракта у женщин всех возрастов по статистике встречаются в 7 раз чаще, чем у мужчин [1]. 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 (ЗГТ). По данным экспертов ВОЗ, каждая 5-я женщина в Европе страдает патологией печени и желчевыводящих путей [2], следовательно, терапия заболеваний гепатобилиарной системы является одной из самых актуальных задач современной медицины.

Связь между гепатобилиарной системой и репродуктивной функцией установлена давно. По данным Ю. А. Дубоссарской [3] — избыток в крови половых стероидов неблагоприятно влияет на различные функции печени. 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.

В то же время патология билиарного тракта у больных с метаболическим синдромом (МС) составляет 41,9%, а патология «второго сердца» — печени — 64%. При метаболическом синдроме печень является одним из главных органов-мишеней. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и как следствие стеатогепатита, который выявляется в 37,5% случаев [4].

В популяции МС встречается чаще у мужчин, но у женщин последствия его развития бывают более серьезны. Это объяснимо, т.к. на обменные процессы в организме женщины сильное влияние оказывает колебание гормонального фона на

протяжении менструального цикла, на фоне беременности и при переходе к менопаузе. На основании работ, посвященных влиянию менопаузы и ЗГТ на инсулинорезистентность, показатели углеводного и липидного обмена Н. А. Беякова, Г. Б. Сеидова и соавторы предложили выделить менопаузальный метаболический синдром (ММС) — как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца, в основе которого лежит дефицит эстрогенов [5]. Основным критерием диагноза ММС являются данные анамнеза: значительная прибавка массы тела (5–10 кг) за короткий период времени (6–12 месяцев) с наступлением менопаузы.

Практически все исследования, касающиеся патогенеза и лечения МС, сфокусированы на сердечно-сосудистом уровне, эндокринной патологии и нарушениях функции почек (кардиоренальные взаимоотношения). Лишь в последние годы появляются отдельные сообщения о роли в патогенезе и эффективности лечения гепатобилиарной системы у больных с МС [6, 7]. В первую очередь речь идет о наличии у многих больных неалкогольной жировой дистрофии печени. Признаки жировой дистрофии печени обнаруживают у лиц с самыми разнообразными заболеваниями и патологическими состояниями. Такое состояние, проявляющееся стеатозом/стеатогепатитом и ассоциированное с инсулинорезистентностью и МС, стали относить к отдельной самостоятельной нозологии — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [8]. В настоящее время исследователи считают, что каждый из компонентов МС сопровождается вторичным метаболическим поражением печени, главным образом, по типу НАЖБП [9, 10]. Иными словами, НАЖБП предлагают рассматривать как обязательную составную МС [11].

Прием препаратов, имеющих в своем составе эстрогены и прогестерон (и их аналоги) может вызвать медикаментозный холестатический гепатоз. Причем, речь идет не только о комбинированных оральных контрацептивах, но и о средствах для

ЗГТ, т.к. они содержат только натуральный эстроген и синтетические прогестины. Симптомы этого заболевания схожи с другой патологией, нередко встречающейся у женщин, — внутрипеченочным холестазом беременных [12]. У женщин, перенесших медикаментозный холестатический гепатоз, часто проявляется внутрипеченочный холестаз во время беременности. Этиология заболеваний до конца не изучена, предполагается наличие как генетических, так и гормональных аспектов. В патогенезе этих заболеваний генетические факторы играют большую роль. Генеалогические исследования семей (Швеция) [13] показали, что внутрипеченочным холестазом беременных чаще болеют женщины, бабушки, матери или сестры которых перенесли это заболевание или медикаментозный холестатический гепатоз. По данным других исследований, наследственные факторы и раса оказывают влияние на обмен желчных кислот после зачатия [14]. Выдвигаются гипотезы о том, что большее влияние на патогенез данных заболеваний оказывает повышение концентрации эстрогенов или нарушение метаболизма прогестерона, что приводит к повышению уровня цитотоксичных эндогенных гидрофобных желчных кислот (такие состояния наблюдаются во II — III триместре беременности, при использовании комбинированных оральных контрацептивов, применении ЗГТ). При генетической склонности это вызывает апоптоз гепатоцитов, нарушает транспортную систему желчных кислот [15]. Вероятнее всего, врожденные генетические дефекты обуславливают нарушения метаболизма эстрогенов [16].

Терапия холестаза должна быть своевременной и иметь этиопатогенетический характер. Наиболее эффективным средством является — урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — гидрофильная нетоксичная желчная кислота. При приеме УДХК по механизму обратной связи уменьшается продукция собственных токсических желчных кислот, то есть они «вытесняются» УДХК.

Впервые УДХК была обнаружена в желчи бурого медведя 100 лет назад, что нашло отражение в ее названии: *ursus* (лат.) — медведь. В китайской и японской медицине на протяжении многих веков желчь бурого медведя традиционно применяли для лечения различных заболеваний. Сухая медвежья желчь (известная в Японии как *kumanoi*) с древних времен использовалась в традиционной восточной медицине, в которой высоко ценилась как природный препарат для лечения абдоминальной боли и других расстройств пищеварительного тракта.

В 1960–1970-х гг. — было установлено прямое воздействие УДХК на желчь: десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней (Hofmann, Igimi, Admirand & Small, Carey & Small) [17, 18, 19, 20]. Начиная с этого периода, препарат применяют для лечения желчнокаменной болезни. В процессе лечения этого заболевания отметили улучшение «печеночных» биохимических показателей, что и явилось основанием для расширения терапевтических возможностей УДХК и ее назначения при холестатических заболеваниях печени [21].

Механизмы действия УДХК окончательно не изучены. Накопленные на сегодняшний день

данные позволяют сгруппировать их следующим образом [22]:

- антихолестатический эффект: подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой  $\alpha$ -протеинкиназы, вызывающей уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот;
- холеретический эффект: индукция гидрокарбонатного холереза, усиливающая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;
- цитопротективный эффект: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам;
- антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного Са в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий и блокирующее, в свою очередь, активацию каспаз и апоптозхоластигоцитов;
- иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холастигоцитах, что снижает их аутоиммунность; снижение продукции противоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1,6, интерферона  $\gamma$ );
- гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в желчь;
- литолитический эффект: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней;
- пребиотический эффект;

Компоненты, входящие в состав пероральных контрацептивов и препаратов для ЗГТ обуславливают нарушение целостности канальцев (мембран, микрофиламентов, клеточных соединений)

Учитывая способность эстрогенов вызывать патологию печени и желчевыводящих путей, в частности холестаз (нарушение целостности мембран, микрофиламентов, клеточных соединений) [23], для профилактики этих состояний необходимо назначать УДХК, учитывая ее положительные влияние на гепатобилиарную систему.

УДХК способна взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами, следовательно, она может вступить во взаимодействие и с контрацептивными средствами, и с препаратами ЗГТ т.к. они содержат эстрогены (природные или синтетические) [24]. Результаты исследования Vaisini et al. (2004) показали, что одновременный прием УДХК и контрацептивных препаратов не влияет на фармакокинетику этинил-эстрадиола [там же]. Как концентрация данного вещества в плазме, так и показатели его максимальной концентрации не различались у пациентов, получающих УДХК или плацебо. Таким образом, можно исключить индукцию цитохрома P450 при приеме УДХК, а, следовательно, и повышение интенсивности метаболизма этинил-эстрадиола. УДХК, соответственно, может назначаться

одновременно с контрацептивными средствами, так и с препаратами для ЗГТ.

Целью нашего исследования была разработка индивидуальной комплексной программы терапии

пациенток с климактерическими расстройствами, осложненными ММС с холестазом, на основе применения низкодозированной ЗГТ в сочетании с УДХК, для повышения качества жизни.

## Материал и методы исследования

Было проведено проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 101 женщины в 2010–2013 гг. Все пациенты находились в перименопаузальном возрасте и имели сопоставимые социально-демографические показатели. Возраст пациентов составил  $49 \pm 5$  лет. Пациенты были разделены на 2 группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ) группы. У женщин основной группы (ее численность составила 71 человек) были выявлены проявления климактерических расстройств, симптомы менопаузального метаболического синдрома и холестаза. У пациенток контрольной группы (30 человек) были выявлены симптомы климактерического синдрома и менопаузального метаболического синдрома. Исследование включало общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные, ультразвуковые методы исследования, определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, глюкозы натощак, липидограммы после 14-часового ночного голодания, трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина общего, прямого и непрямого, коагулограммы. Антропометрические исследования включали данные о росте, весе, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношении ОТ/ОБ. Степень тяжести климактерического синдрома оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), предложенного Е.В. Уваровой в 1983 г.

## Результаты исследования

На фоне проводимого комбинированного лечения у пациенток ОГ по сравнению с КГ был отмечен ряд положительных эффектов, которые выражались как в виде выраженного снижения проявлений биохимической активности холестерина и его фракций, трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций, так и в значительном облегчении симптомов КС, а именно: уменьшении количества и выраженности приливов жара, снижении выраженности других нейроциркуляторных симптомов (приступы удушья, сердцебиения), нормализации настроения и повышении жизненного тонуса. Ключевые изменения биохимических показателей, уровня гормонов, показателей ММИ и качества жизни размещены в таблице 1.

К концу терапии были выявлены статистически значимые изменения в липидном спектре пациентов. Так в ОГ ОХС после лечения стал достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем до него:  $6,02 \pm 0,69$  ммоль/л (до начала лечения),  $5,39 \pm 0,57$  ммоль/л (через 6 месяцев),  $4,86 \pm 0,54$  ммоль/л (через 12 месяцев). В КГ наблюдалась обратная тенденция: уровень ОХС незначительно увеличился с  $6,03 \pm 0,64$  (до начала лечения) до  $6,14 \pm 0,62$  (через 6 месяцев), до  $6,24 \pm 0,56$  ммоль/л (через 12 месяцев). Сравнение динамики изменения ОХС в обеих группах между собой показало их статистическую достоверность (рисунок 1).

Критерии включения были следующими: перименопаузальный возраст (от 43 до 56 лет); постменопауза не менее 1 года; наличие абдоминального ожирения, индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 26$  кг/кв.м, окружность талии (ОТ)  $\geq 88$  см, коэффициент ОТ/ОБ  $\geq 0,85$ ; наличие холестаза, гиперхолестеринемии; отсутствие конкрементов в желчном пузыре; отсутствие приема ЗГТ в течение трех предшествующих исследованию месяцев.

Критерии исключения: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; перенесенный инфаркт миокарда; онкологические заболевания; патология молочных желез; калькулезный холецистит; проведение ЗГТ в течение 12 месяцев до начала исследования; прием каких-либо других гормональных препаратов.

Пациентки ОГ принимали в течение года низкодозированный циклический комбинированный препарат, который содержал первые 14 таблеток с 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола, а последние 14 шт. — с комбинацией 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Solvay Pharmaceutical, Нидерланды). Одновременно с началом приема низкодозированной ЗГТ назначался препарат УДХК в дозе 8 мг/кг массы тела. Длительность курса лечения УДХК составила 12 месяцев. Пациентки КГ принимали в течение года только 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

Через 6 месяцев от начала терапии в ОГ установлено значимое повышение концентрации ЛПВП с  $1,37 \pm 0,37$  ммоль/л до  $1,59 \pm 0,26$  ммоль/л, через 12 месяцев до  $1,72 \pm 0,22$  ммоль/л. В КГ также произошло повышение концентрации ЛПВП, однако выражено оно было не столь определено: от  $1,29 \pm 0,28$  ммоль/л до начала лечения до  $1,16 \pm 0,27$  ммоль/л (через 6 месяцев) ( $p > 0,05$ ), до  $1,27 \pm 0,28$  ммоль/л (через 12 месяцев) ( $p > 0,05$ ). Сравнение динамики изменения концентрации ЛПВП в обеих группах между собой показало их статистическую достоверность ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2).

Уменьшение уровня ОХС и увеличение холестерина ЛПВП закономерно нашло отражение на достоверном уменьшении коэффициента атерогенности (КА) у пациенток ОГ: через 6 месяцев от начала терапии в ОГ КА достоверно снизился с  $3,74 \pm 1,54$  до  $2,48 \pm 0,65$  ( $p < 0,05$ ), через 12 мес. до  $1,86 \pm 0,47$  ( $p < 0,05$ ). При этом, в КГ КА имел тенденцию к незначительному повышению: от  $4,01 \pm 2,16$  (до начала лечения) до  $4,59 \pm 1,5$  (через 6 месяцев) ( $p < 0,05$ ), до  $4,21 \pm 1,44$  (через 12 месяцев) ( $p < 0,05$ ). Сравнение динамики изменения КА в обеих группах между собой показало их статистическую достоверность ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).

Через 6 месяцев от начала терапии в ОГ уровень ЛПНП снизился с  $3,38 \pm 0,62$  ммоль/л до  $2,98 \pm 0,52$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), через 12 мес. до

**Таблица 1**  
Динамика биохимических показателей в основной и контрольной группах

№ п/п	Биохимические показатели	Ед. изм.	Основная группа, М±m		Контрольная группа, М±m	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Вес	кг	79,68±7,98	77,46±6,79	78,6±7,64	79,13±7,3
2	Общий ХС	ммоль/л	6,02±0,69	4,86±0,54**	6,03±0,64	6,24±0,56
3	ТГ	ммоль/л	1,96±0,98	1,01±0,56**	1,87±0,89	2,29±0,85
4	ЛПНП	ммоль/л	3,38±0,62	2,59±0,47**	3,46±0,52	3,13±0,57
5	ЛПОНП	ммоль/л	1,26±0,58	0,55±0,34**	1,51±0,77	1,84±0,73
6	ЛПВП	ммоль/л	1,37±0,37	1,72±0,22**	1,29±0,28	1,27±0,28
7	КА	-	3,74±1,54	1,86±0,47**	4,01±2,16	4,21±1,44
8	ЩФ	ед/л	150,32±51,82	86,47±30,3**	88,41±16,74	129,7±29,83
9	АЛТ	ед/л	26,82±8,7	16,31±5,7**	20,3±6,64	45,87±11
10	АСТ	ед/л	20,49±7,2	16,45±5,66**	17,3±5,19	40,1±6,75
11	Билирубин общий	мкмоль/л	9,37±4,38	6,08±3,1**	8,87±3,67	10,17±4,08
12	Билирубин прямой	мкмоль/л	1,76±1,05	1,16±0,8**	1,99±1,18	2,15±1,18
13	Билирубин непрямой	мкмоль/л	7,61±3,59	4,92±2,54	6,88±3,02	8,01±3,45
14	Глюкоза	ммоль/л	4,68±0,94	4,21±0,63**	4,96±0,63	5,03±0,6
15	ФСГ	мМЕ/мл	99,77±16,8	52,49±11,33	101,2±11,99	56,5±8,18
16	Эстрадиол	мМЕ/мл	23,85±7,87	82,97±10,56	25,67±11,84	83,27±12,37
17	ПТИ	%	96,43±9,3	94,56±8,46	94,44±7,33	94,49±6,84
19	Фибриноген	г/л	2,83±0,52	2,72±0,52	2,83±0,54	2,89±0,56
20	Тромбиновое время	с	16,58±1,49	16,27±1,18	15,83±1,42	15,89±1,24

**Примечание:**

\* p < 0,05 (Доверительная вероятность)

\*\* p < 0,01 (Доверительная вероятность)

2,59±0,47 ммоль/л (p<0,05). В КГ также произошло понижение концентрации ЛПНП, однако выражено оно было не столь значительно: от 3,46±0,52 ммоль/л до начала лечения до 3,31±0,57 ммоль/л (через 6 месяцев) (p>0,05) до 3,13±0,57 ммоль/л (через 12 месяцев) (p<0,05). Сравнение динамики изменения концентрации ЛПНП в обеих группах между собой показало их статистическую достоверность (p<0,05) (рисунок 2).

На фоне нормализации липидного профиля была отмечена достоверная положительная динамика активности сывороточных ферментов: в ОГ активность АЛТ снизилась с 26,82±8,7 до 16,31±5,7 (ед.) /л (спустя 6 месяцев) (p<0,05) до 16,31±5,7 (ед.) /л (через 12 месяцев) (p<0,05). В КГ активность АЛТ, наоборот, повысилась: от 20,3±6,64 (ед.) /л до 31,6±9,12 (ед.) /л (через 6 месяцев) (p<0,05), до 45,87±11 (ед.) /л (через 12 месяцев) (p<0,05). Сравнение динамики изменения АЛТ в обеих группах между собой показало их статистическую достоверность (p<0,05) (рисунок 3).

Изменения активности АСТ в ОГ и КГ имели аналогичный характер: от 20,49±7,2 (ед.) /л до начала лечения до 17,07±5,67 (ед.) /л (через 6 месяцев) (p<0,05), до 16,45±5,66 (ед.) /л (через 12 месяцев) (p<0,05) (рисунок 3).

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в ОГ снизилась от 150,32±51,82 (ед.) /л до 108,97±47 (ед.) /л (спустя 6 месяцев) (p<0,05), до 86,47±30,3 (ед.) /л (через 12 месяцев) (p<0,05). В КГ уровень ЩФ наоборот, повышался: от 88,41±16,74 (ед.) /л до 104,78±23,78 (ед.) /л (через 6 месяцев) (p<0,05), до 129,7±29,83 (ед.) /л (через

12 месяцев) (p<0,05). Сравнение динамики изменения ЩФ в обеих группах между собой показало их статистическую достоверность (p<0,05) (рисунок 3).

Положительное влияние комбинированной терапии на состоянии гепатобилиарной системы выразилось в изменении уровня билирубина и его фракций в ОГ: было выявлено статистически значимое снижение концентрации общего билирубина в крови с 9,37±4,38 мкмоль/л до 7,04±3,03 мкмоль/л (через 6 месяцев) (p<0,05), до 6,08±3,1 мкмоль/л (через 12 месяцев) (p<0,05). В КГ общий билирубин незначительно повышался, однако изменения носили статистически недостоверный характер (p>0,05): от 8,87±3,67 мкмоль/л до 9,59±3,93 мкмоль/л (через 6 месяцев), до 10,17±4,08 мкмоль/л (через 12 месяцев).

Прямой билирубин в ОГ уменьшился с 1,76±1,05 до 1,28±0,78 мкмоль/л (через 6 месяцев) (p<0,05), до 1,16±0,8 мкмоль/л (через 12 месяцев) (p<0,05). В КГ прямой билирубин незначительно повышался, однако изменения носили статистически недостоверный характер (p>0,05): от 1,99±1,18 мкмоль/л до 2,06±1,18 мкмоль/л (через 6 месяцев), до 2,15±1,18 мкмоль/л (через 12 месяцев). Сравнение динамики прямого билирубина в обеих группах между собой показало их статистическую достоверность (p<0,05).

С целью изучения влияния комбинированной терапии ЗГТ и УДХК на состояние печени всем пациентам из ОГ было выполнено УЗИ печени.

При УЗИ печени, выполненном до начала исследования и после его окончания отмечалось диффузное усиление эхогенности ткани печени. Жировой

гепатоз был диагностирован в 100 % случаев у пациенток ОГ. Распределение жирового гепатоза (согласно методике Бацкого С. С. 1996) до лечения по степеням показало преобладание поражения 2 (33 %) и 3 (41 %) степени. После окончания терапии по данным УЗИ преобладал жировой гепатоз 1 (38 %) и 2 степени (34 %). Следовательно, применение комбинированной терапии благоприятно влияет на прогноз и тяжесть течения жирового поражения печени (рисунок 4).

Анализ изменения уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в крови пациенток обеих групп не выявило статистически достоверной значимости, хотя наблюдалась синхронная положительная динамика: снижение уровня ФСГ и повышение уровня эстрадиола. В основной группе ФСГ до лечения — 99,77±16,8 мМЕ/мл, через 6 мес. — 71,45±13,66 мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ), через 12 мес. — 52,49±11,33 мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе: до лечения — 101,2±11,99 мМЕ/мл, через 6 мес. — 75,3±13,77 мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ), через 12 мес. — 56,5±8,18 мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ). Сравнение динамики изменения ФСГ в обеих группах между собой показало их статистическую недостоверность ( $p > 0,05$ ). Изменения уровня эстрадиола в основной группе: до лечения — 23,85±7,87 мМЕ/мл, через 6 мес. — 50,46±11,08 мМЕ/мл ( $p > 0,05$ ), через 12 мес. — 82,97±10,56 мМЕ/мл ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе: до лечения — 25,67±11,84 мМЕ/мл, через 6 мес. — 51±13,54 мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ), через 12 мес. — 83,27±12,37 мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

Сравнение динамики изменения эстрадиола в обеих группах между собой показало их статистическую недостоверность ( $p > 0,05$ ).

Следовательно, УДХК в комбинации с низкодозированной ЗГТ не влияет на гормональный статус пациенток, поэтому УДХК можно безопасно назначать пациенткам, принимающим препараты

на основе эстрогенов, не опасаясь за изменения в их гормональном профиле.

На протяжении исследования динамика массы тела изменялась незначительно, однако была выявлена тенденция к снижению массы. В ОГ средняя масса тела до начала терапии 79,68±7,98 кг, после 6 месяцев 79,24±7,72 кг ( $p > 0,05$ ), после 12 месяцев терапии 77,46±6,79 кг ( $p > 0,05$ ). В КГ изменений показателя массы тела практически не наблюдалось, лишь обнаружена незначительная тенденция к увеличению массы тела.

На фоне проводимой комбинированной терапии у пациенток ОГ по сравнению с КГ было получено статистически значимое снижение ММИ с 45,52±1,27 (до лечения) до 36,13±1,24 баллов (после 6 месяцев терапии), до 28,63±9,57 (спустя 12 месяцев после начала лечения). При этом снижение ММИ в контрольной группе имело аналогичный характер: 48,07±10,06 баллов (до лечения), 37,77±8,69 баллов (после 6 месяцев терапии), 25,17±6,43 (через 12 месяцев после начала лечения). При сравнении динамики изменения ММИ в ОГ и КГ статистически достоверной разницы выявить не удалось.

При оценке качества жизни пациенток в обеих группах отмечался выраженный и закономерный прогресс показателей шкалы SF-36. В ОГ общий балл по всем шкалам имел тенденцию к росту: до лечения — 51±7 баллов, спустя 6 мес. — 56±4,6 баллов ( $p < 0,05$ ), через 12 мес. — 70±4 баллов ( $p < 0,05$ ). В КГ также имела тенденцию к росту: до лечения — 49±6,1 баллов, спустя 6 мес. — 55±5,5 баллов ( $p < 0,05$ ), спустя 12 мес. — 56±5,4 баллов ( $p < 0,05$ ). Основные статистически достоверные различия в двух группах наблюдались спустя 12 мес. после начала лечения: так достоверные различия наблюдались в физическом функционировании PF, общем состоянии здоровья GH, жизненной активности VT, социальном функционировании SF и психическом здоровье MH (рисунок 5).

## Обсуждение полученных результатов

Комбинированное применение низкодозированной ЗГТ и УДХК приводит к выраженной положительной динамике в липидном спектре за счет снижения ОХС, повышения ЛПВП, снижения ЛПНП и ЛПОНП. Установлено, что совместное применение низкодозированной ЗГТ и УДХК эффективно устраняет проявления холестаза: снижается активность ферментов: АЛТ, АСТ, ЩФ, нормализуется уровень билирубина и его фракций; ультразвуковое исследование печени, показавшее у пациенток основной группы жировой гепатоз 2 и 3 степени, выявило тенденцию к улучшению их состояния и преобладанию жирового гепатоза 1 и 2 степени. Выявлено отсутствие влияния применения низкодозированной ЗГТ и УДХК на гормональный статус пациенток: изменения уровня ФСГ и эстрадиола при применении комбинированной терапии и при применении монотерапии имели достоверную положительную динамику и статистически не различались при использовании комбинированной или монотерапии. Комбинированное назначение низкодозированной ЗГТ и УДХК результативно воздействовало на основные проявления менопаузального метаболического синдрома: масса тела

пациенток, принимавших комбинированную терапию, имела тенденцию к снижению (с 79,68±7,98 кг до 77,46±6,79 кг), в отличие от пациенток, принимавших только низкодозированную ЗГТ; комбинированное применение низкодозированной ЗГТ и УДХК привело к статистически значимому снижению ММИ, при этом прием низкодозированной ЗГТ и УДХК не изменил основные показатели коагулограммы (тромбиновое время, фибриноген, протромбиновый индекс). При применении низкодозированной ЗГТ и УДХК отмечалась четкая положительная динамика показателей качества жизни по общему суммарному баллу, а также по шкалам физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что низкодозированная ЗГТ в сочетании с УДХК являются высокоэффективными препаратами для лечения климактерического синдрома, которые нормализуют липидный профиль пациенток и показатели функционирования гепатобилиарной системы.

## Литература

1. Радченко В. Г. Печень и беременность. Актуальные вопросы внутренних болезней. Сборник трудов четырнадцатой научно-практической конференции — СПб, 2013. С.54–63.
2. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / В. Т. Ивашкин. — М.: Издат. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
3. Дубоссарская Ю. А. Журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» № 7–8 (17) за декабрь 2008 года.
4. Звенигородская Л. А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем. / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология/ № 1. 2007.
5. Белякова Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). — СПб.: Издательский дом МАПО, 2005 г. С.274–275.
6. Драпкина О. М., Гацולהва Д. С., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с метаболическим синдромом. Клиницист 2007; 6: 46–50.
7. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, Пи-Ар-Медиа Групп, 2009. 184 с.
8. Зилов А. В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. Клинические перспективы гастроэнт. гепатол. 2005; 5: 14.
9. Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. Поражение печени при инсулинорезистентности. Экспер. и клин. Гастроэнтерол. 2007; 1: 20–24.
10. Ройтберг Г. Е., Шархун О. О., Кондратова Н. В., Ушакова Т. И. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита. Гепатология 2005; 5: 30–36.
11. Корочина И. Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 18: 1: 26–37.
12. Dalen E., Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters // ActaMed. Scand.— 1994.— Vol. 195.— P. 459463
13. Maringhini A., Ciambra M., Bacelliere P. et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy; incidence; risk factors and natural history// Ann. Intern. Med.— 1993.— Vol. 119.— P. 116.
14. Шумскене Й., Купчинскас Л., Кондрацкене Ю. Гепатологические и акушерские аспекты внутрипеченочного холестаза беременных/Гастро-бюллетень, СПб, 2001, № 1, С. 12–14.
15. Кондрацкене Ю., Купчинскас Л., Шумскене Й. Сравнительная оценка эффективности применения урсодезоксихолевой кислоты (Урсофалька®) и холестирамина при лечении внутрипеченочного холестаза беременных. Результаты рандомизированного исследования/Гастро-бюллетень, СПб, 2001, № 4, С. 10–11.
16. Reyes H. and Sjovall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy// Ann. Med.— 2000.— Vol. 32.— P. 94 106.
17. Hofmann, A. F. 1962. Thin layer adsorption chromatography of free and conjugated bile acids on silicic acid. J. Lipid Res. 3: 127–128.
18. Carey M. C. and Small D. M. 1973. Solution properties of taurine and glycine conjugates of fusidic acid and its derivatives. Biochim. Biophys. Acta. 306: 51–57.
19. Admirand W. H. and Small D. M. 1968. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J. Clin. Invest. 47: 1043–1052.
20. Beaudoin M., Carey M. C. and Small D. M. Effects of Taurodihydrofusidate, a Bile Salt Analogue, on Bile Formation and Biliary Lipid Secretion in the Rhesus Monkey. From the Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts 02118 J Clin Invest. 1975 Dec; 56 (6):1431–41.
21. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю., Голованова Е. В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // ConsiliumMedicum.— 2002.— Вып. 2.— С. 10–14.
22. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста.— М.: М-Вести, 2001.— 102 с
23. Губергриц Н. Б. Внутрипеченочный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение./ Захворювання Печінки. Сучасна гастроентерологія, № 2 (12), 2003 г. С. 13.
24. Ситкин С. И. Урсофальк в клинической практике. Практическое руководство для врачей. Dr. FalkPharma, 2010, С. 3.
25. Ornella Baisini, Federica Benini, Felice Petraglia, Wilhelm Kuhnz, Santo Scalia, Hanns-Ulrich Marschall, Gabriele Brunetti, Horst-Dietmar Tauschel, Alberto Lanzini Ursodeoxycholic acid does not affect ethinylestradiol bioavailability in women taking oral contraceptives// European Journal of Clinical Pharmacology. September 2004, Volume 60, Issue 7, pp 481–487.

## К статье

### Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом (стр. 34–40).

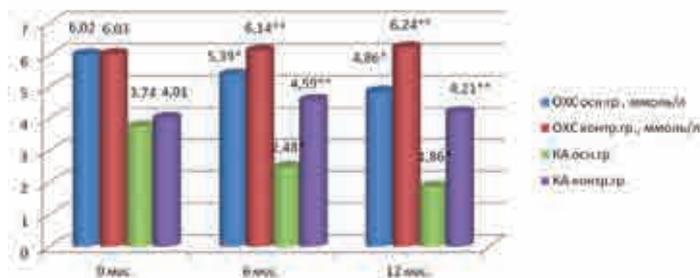
**Рисунок 1.**

Динамика отдельных показателей липидограммы (общего холестерина и коэффициента атерогенности) у пациенток основной и контрольной групп

**Примечание:**

\*  $p < 0,05$  различия в основной группе до лечения, через 6 и 12 мес. терапии статистически достоверны;

\*\*  $p < 0,05$  различия между основной и контрольной группами статистически достоверны.



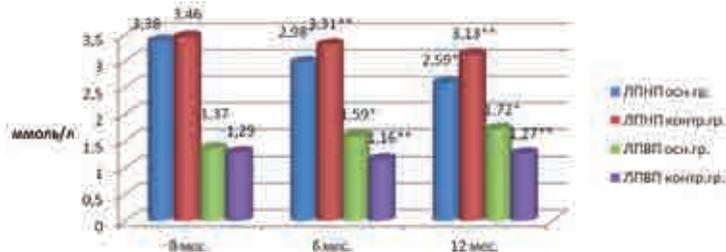
**Рисунок 2.**

Динамика отдельных показателей липидограммы (липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности) у пациенток основной и контрольной групп

**Примечание:**

\*  $p < 0,05$  различия в основной группе до лечения, через 6 и 12 мес. терапии статистически достоверны;

\*\*  $p < 0,05$  различия между основной и контрольной группами статистически достоверны.



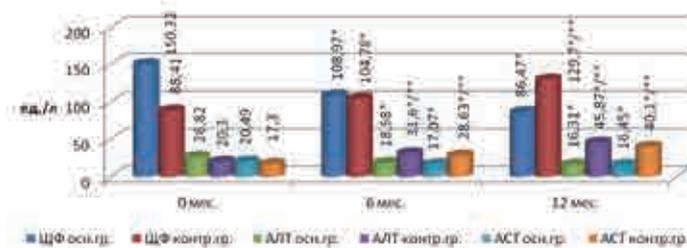
**Рисунок 3.**

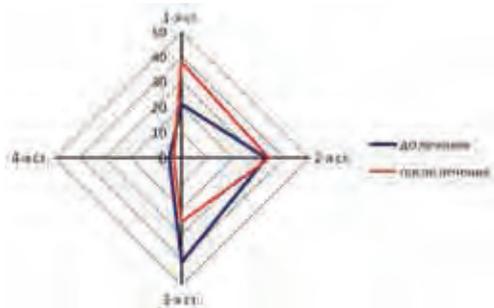
Динамика активности трансаминаз и щелочной фосфатазы у пациенток основной и контрольной групп

**Примечание:**

\*  $p < 0,05$  различия в основной группе до лечения, через 6 и 12 мес. терапии статистически достоверны;

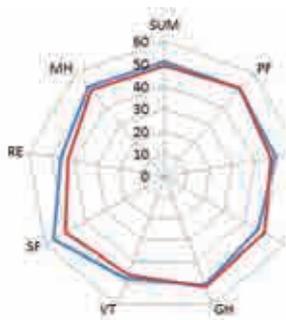
\*\*  $p < 0,05$  различия между основной и контрольной группами статистически достоверны.



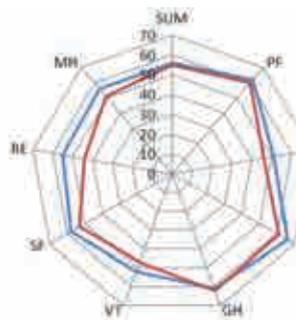


**Рисунок 4.**

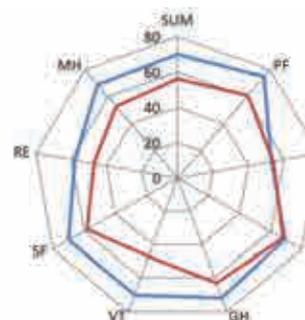
Распределение жирового гепатоза на фоне комбинированной терапии у пациенток основной группы по данным УЗИ



**а.**



**б.**



**в.**

**Рисунок 5.**

Сравнительная оценка качества жизни у пациенток основной и контрольной групп

а. Качество жизни, до лечения. б. Качество жизни, 6 мес. в. Качество жизни, 12 мес.

**Примечание:**

\*  $p < 0,05$  различия в основной группе до лечения, через 6 и 12 мес. терапии статистически достоверны;

\*\*  $p < 0,05$  различия между основной и контрольной группами статистически достоверны.