

**Дворянинова  
Виктория Юрьевна**

**Оптимизация органопротекции у женщин с метаболическим  
синдромом и артериальной гипертензией в постменопаузе**

14.01.04 Внутренние болезни

*Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук*

Волгоград - 2018

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

**Научный руководитель:**

**Недогода Сергей Владимирович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор зав. кафедрой госпитальной терапии.

**Ткачева Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, Российский геронтологический научно-клинический центр при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://www.volgmed.ru/ru/dsovet/browse/9/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь совета,  
доктор медицинских наук

**Селихова Марина Сергеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Проблема менопаузальных расстройств у женщин остается актуальной во всем мире, что обусловлено, в первую очередь, прогрессивным увеличением продолжительности жизни.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения к 2030 году в мире будет около 1,2 млрд женщин в пери- и постменопаузе. В связи с этим проблема менопаузы требует особого внимания, так как ее проявления не только оказывают отрицательное влияние на качество жизни женщин, но и способствуют развитию патологии сердечно-сосудистой системы, остеопороза, ухудшению когнитивных функций и появлению психологических расстройств (Lobo R.A. et al, 2014). Показано, что постменопауза является независимым предиктором развития метаболического синдрома (МС) (Мычка В.Б. и колл, 2015). Так, по данным исследования EUROASPIRE распространенность МС у женщин в пременопаузе, менопаузе и постменопаузе составляет 53%, 54% и 69%.

В настоящее время сформулирована патогенетическая концепция менопаузального метаболического синдрома (ММС), согласно которой ожирение преимущественно висцерального типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе являются компонентами единой цепи обменных расстройств, ведущем звеном которой является инсулинорезистентность (ИР), развивающаяся на фоне эстроген-дефицита (Чазова И. Е. и колл, 2017).

Возможность коррекции ММС лежит преимущественно в области менопаузальной гормональной терапии (МГТ) препаратами женских половых гормонов и коррекции имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, АГ и т.д.). Учитывая накопленные данные о патологических изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы, которые вызывает дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, назначение МГТ представляется логичным и оправданным с целью коррекции климактерических расстройств и метаболических нарушений, способствующих развитию ССО у женщин в постменопаузе. Однако, в настоящее время назначение МГТ у женщин с метаболическими нарушениями в постменопаузе ограничено имеющимися данными о рисках, связанных с гормональной терапией. Так, с одной стороны, МГТ является профилактикой эстрогенного дефицита и связанных с ним метаболических нарушений в постменопаузе и оказывает доказанное положительное влияние

на маркеры сердечно-сосудистого риска (Сергиенко М. Ю. и колл, 2016). С другой стороны, в мире активно обсуждается потенциальные риски назначения МГТ, а именно, рак репродуктивных органов (эндометрий и молочные железы), венозной тромбоэмболии (эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен), инсульт и инфаркт миокарда (Сухих Г. Т. и колл, 2015).

Проведение сравнительного исследования по влиянию менопаузальной гормональной терапии, оценка ее органопротективного потенциала представляется важной научной задачей, решение которой позволит оптимизировать терапию пациенток с ММС в условиях реальной клинической практики.

#### **Цель исследования**

Разработать оптимальный подход к фармакологической коррекции компонентов ММС и органопротекции у женщин в постменопаузе при использовании МГТ и гипотензивной терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности течения ММС и АГ у пациенток в постменопаузе, оценив показатели углеводного, липидного обмена, а также состояние упруго-эластических свойств сосудистой стенки, эндотелиальную функцию и психо-эмоциональный статус.
2. Изучить степень влияния дефицита эстрогенов на компоненты ММС и сосудистую эластичность у женщин в постменопаузе.
3. Оценить эффективность и безопасность МГТ, метформина, ситаглиптина/метформина и сибутрамина/микрористаллическая целлюлоза в коррекции компонентов ММС, ангио- и кардиопротекции, а также влияние на качество жизни у женщин в постменопаузе с ММС и АГ.
4. Оценить эффективность и безопасность различных режимов гипотензивной терапии и их ангио-, кардио- и нефропротективные эффекты у женщин в постменопаузе с ММС и АГ, получающих МГТ.

#### **Научная новизна**

Впервые расширено представление о частоте распространения поражения органов – мишеней (ПОМ) (сердце, почки и сосуды) у женщин в постменопаузе с ММС и АГ. Изучена взаимосвязь эстроген-дефицита и ПОМ, а также влияние его на прогрессирование компонентов ММС и сосудистое старение. Впервые изучено влияние МГТ на показатель сосудистого возраста. Впервые проведено сравнение различных медикаментозных методов терапии с последующей разработкой дифференцированного и эффективного подхода к терапии ММС и АГ у женщин в постменопаузе.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

По результатам исследования выявлена высокая распространенность ММС среди женщин с эстроген-дефицитом, связанным с менопаузой. Установлено, что при ММС и АГ у женщин в постменопаузе повышен на 42,8% ( $p < 0,05$ ) уровень ТГ, на 68% ( $p < 0,05$ ) и 56% ( $p < 0,05$ ) индекс НОМА-IR и уровень С-пептида, соответственно. На 17,1% ( $p < 0,05$ ) выше показатели САД, на 40,6% ( $p < 0,05$ ) и 45% ( $p < 0,05$ ) СПВ и ПЗВД; на 8,3% ( $p < 0,05$ ) и 33,5% ( $p < 0,05$ ) показатели сосудистого возраста и индекс висцерального ожирения, соответственно, а также выявлено усиление нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств при сравнении с показателями пациенток в постменопаузе без ММС.

Доказано, что у пациенток с ММС эстроген-дефицит, связанный с менопаузой, является весомым фактором риска снижения эластичности артериальной стенки, прогрессирования МАУ, снижения СКФ, а также развития атеросклероза, диагностированного с помощью определения толщины комплекса интима-медиа сонной артерии.

Пациенткам с ММС для коррекции основных менопаузальных симптомов и метаболических параметров рекомендуется назначение МГТ и метформина, так как данные препараты оказывают патогенетически обоснованный положительный эффект на антропометрические показатели, углеводный и липидный обмен, эластичность сосудов. Добавление ситаглиптина рекомендовано при выявленных нарушениях пищевого поведения и нарушениях углеводного обмена в качестве профилактики риска развития СД 2 типа. Добавление сибутрамин/микрористаллическая целлюлоза рекомендовано для уменьшения выраженности ключевого компонента ММС — абдоминального ожирения, которое сопровождается незначительным улучшением профиля АД и улучшением липидного спектра.

У женщин с ММС в постменопаузе и АГ рекомендовано применение МГТ и периндоприла в качестве гипотензивной терапии ввиду его доказанного органопротективного действия, а также метаболической нейтральности.

Результаты исследования включены в материал лекций и практических занятий для слушателей факультета постдипломного образования и факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, а также используются в работе врачей-терапевтов и кардиологов поликлиники ГБУЗ ВОКБ № 3.

## **Методология исследования**

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов – теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования был посвящен сбору

и анализу литературных данных, свидетельствующих о взаимосвязи между ММС и развитием ПОМ у пациенток в постменопаузе, а также эффективности МГТ в обеспечении органопротективного действия в изучаемых условиях. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение распространенности ММС среди пациенток в постменопаузе. В ходе экспериментального этапа проведена оценка состояния органов-мишеней у пациенток с ММС, а также сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной терапии в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части исследования было основано на принципах биоэтики и качественной клинической практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. ММС у женщин в постменопаузе в сравнении с женщинами постменопаузального периода без ММС характеризуется более выраженным абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обмена, наличием выраженной эндотелиальной дисфункции, а также значимым снижением эластичности сосудистой стенки амортизирующего и резистивного типов.
2. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между наличием эстроген-дефицита, определяемого по уровню эстрогена и ФСГ в плазме крови, и уровнями САД и ДАД, ПЗВД, уровнем С-пептида и гликемии натощак.
3. Метформин в дополнении к  $17\beta$  – эстрадиол/дросперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) вызывает улучшение углеводного и липидного обмена, снижение инсулинорезистентности и уменьшает выраженность менопаузальных симптомов.
4. Применение сибутрамина/МКЦ и  $17\beta$  – эстрадиол/дросперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) обеспечивает уменьшение абдоминального ожирения, улучшает показатели липидного обмена и качество жизни у женщин с ММС и АГ.
5. Назначение  $17\beta$  – эстрадиол/дросперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) в комбинации с ситаглиптином и метформином у пациенток с ММС способствует коррекции инсулинорезистентности и абдоминального ожирения, а также снижению ригидности артериальной стенки сосудов эластического типа, являясь при этом хорошо переносимым и безопасным способом фармакологического вмешательства.

б. Назначение периндоприла совместно с  $17\beta$  – эстрадиол/дрозперинон (в непрерывном режиме, 1/2мг/сут) при АГ и ММС обеспечивает достижение целевого АД с улучшением суточного профиля. Отмечены также его выраженные ангио- (снижение СПВ на 24,9%,  $p < 0,05$ ) и нефропротективные (снижение МАУ на 19,6% и уровня креатинина на 13,4%,  $p < 0,05$  во всех случаях) свойства у женщин с ММС. Данная комбинация способствует наиболее выраженному снижению сосудистого возраста.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения и сравнения, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 15.09.2016 г.).

По теме диссертации опубликовано 8 статей, отражающих основное содержание работы, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объем материала и методы исследования**

В основу работы положены наблюдения и исследования, выполненные на кафедре терапии и эндокринологии ФУВ (зав.кафедрой – профессор С.В. Недогода) в период с 2013 по 2016 г. Критериями включения в исследование были: женщины в возрасте от 45 до 60 лет; с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, АМГ и ингибина В ниже референсных значений, по УЗИ органов малого таза – снижение числа антральных фолликулов, появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера), у которых на этапе скрининга было установлено наличие менопаузального метаболического синдрома (ММС, МС, который развился после наступления менопаузы) и АГ 1-2 степени; наличие показаний для назначения МГТ (вазомоторные симптомы, генитоуринарный синдром); подписанное информированное согласие; отсутствие противопоказаний к применяемым в ходе исследования препаратам.

Оценка эффективности терапии произведена в условиях открытого, проспективного, в параллельных группах, сравнительного исследования,

продолжительность которого составила 36 недель. Рандомизация проводилась «методом конвертов».

В соответствии с критериями включения были сформированы группы исследования, включившие 90 пациенток в постменопаузе с диагнозом ММС, АД 1-2, достигшие целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов; 60 пациенток в постменопаузе с диагнозом ММС, АД 1-2 ст, не достигшие целевых уровней АД на предшествующей монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов. 10 пациенток в постменопаузе без выявленных метаболических нарушений, которые рассматривались в качестве группы сравнения. Данные группы были однородны по демографическим, лабораторным, в том числе уровень эстрадиола крови, и таким клиническим показателям, как длительность и степень АГ. Всем пациенткам было проведено физикальное обследование, измерение АД, СМАД, биохимический анализ крови (креатинин, глюкоза, общий холестерин, липидный спектр, МК), гормональный анализ крови (ФСГ, эстрадиол, ТТГ, св. Т4, С-пептид), анализ мочи на МАУ, ЭКГ в 12 отведениях, определение СПВ на каротидно-фemorальном участке неинвазивным методом, аппланационная тонометрия с помощью аппарата Sphygmocor<sup>®</sup>, Atcor (с определением ЦСАД, ЦПД, ИА, используя генерализованную функцию преобразования), ЭхоКГ (с определением ИММЛЖ, толщины МЖП, ЗСЛЖ, ФВ), УЗДГ брахиоцефальных артерии с измерением КИМ сонной артерии, а также ПЗВД для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации - с помощью технологии eTracking, определение сосудистого возраста, анкетирование.

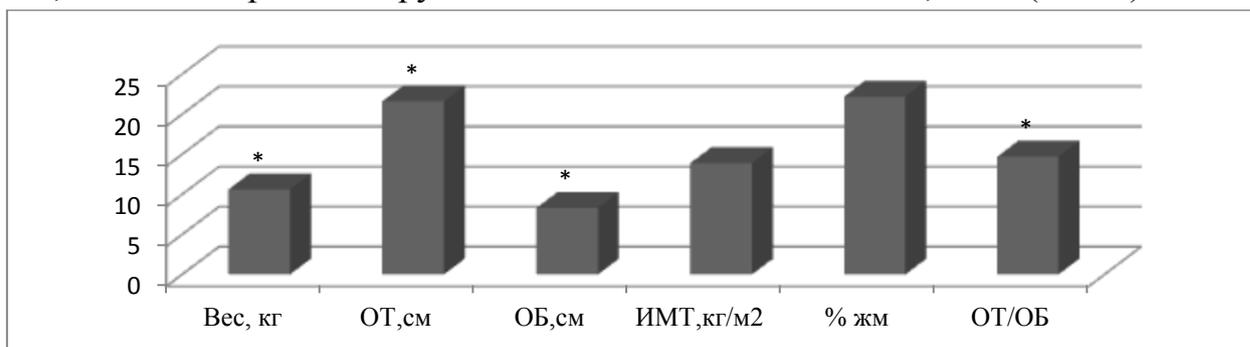
Группы достоверно не отличались по полу, возрасту и клиническим характеристикам. Пациентки были поделены на подгруппы в зависимости от назначенных режимов терапии. Пациентки 1 группы были разделены на следующие подгруппы - пациенткам 1 подгруппы (30 человек) был назначен ситаглиптин/ метформин 50/1000 мг 2 раза в сутки и 1 мг 17 $\beta$  – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1 раз в сутки. Пациентки 2 подгруппы (30 человек) получали метформин 1000 мг 2 раза в сутки и 1 мг 17 $\beta$  – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1 раз в сутки. Пациентки 3 подгруппы (30 человек) - принимали комбинированный препарат сибутрамин/микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) 10 мг 1 раз в сутки и 1 мг 17 $\beta$  – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1 раз в сутки. Пациентки 2 группы были разделены на следующие подгруппы - пациентки 1 подгруппы (30 человек) - получали периндоприл 5 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки и 1 мг 17 $\beta$  – эстрадиол/ 2 мг дросперинон 1 раз в сутки; пациентки 2 подгруппы (30 человек) был назначен лозартан 50 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена

до 100 мг 1 раз в сутки и 1 мг 17 $\beta$  – эстрадиол/ 2 мг дросперинона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования у пациенток в постменопаузе с ММС и АГ ОТ и ОБ 101,5 $\pm$ 1,5 и 99,1 $\pm$ 0,5 см ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе контроля, что приводило к увеличению индекса ОТ/ОБ до 1,02 $\pm$ 0,02.

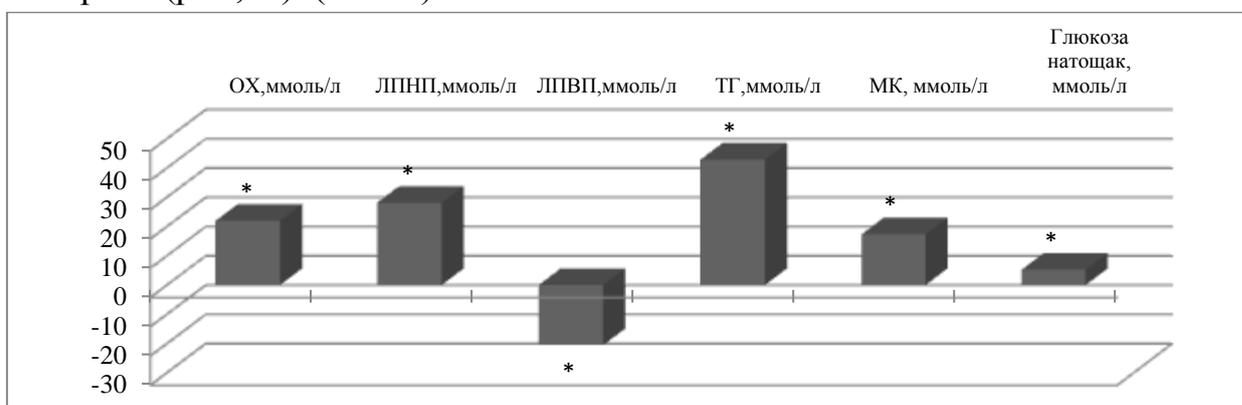
Удельный вес жировой ткани в общей массе тела в среднем составлял 34,17%. В контрольной группе этот показатель составил 26,56% . (Рис.1.)



**Рис.1. Сравнение антропометрических показателей женщин с ММС и группы контроля, (%).**

**Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p < 0,05$**

Все пациентки с ММС характеризовались выраженными нарушениями липидного обмена. В структуре дислипидемии наиболее часто встречались повышенный уровень ЛПНП – у 123 (82%) пациенток из 150 обследованных он был выше 2,5 ммоль/л, уровень ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л – у 88 (58%) пациенток. Гипертриглицеридемия была отмечена у 71 (47%) пациенток. У подавляющего числа пациенток с ММС был выявлен повышенный уровень общего ХС – 142 респондентов (94%) имели уровень ОХ выше 4,5 ммоль/л. Повышение уровня мочевой кислоты выше референсных значений для женщин было выявлено у 96 пациенток (64%). Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак был выше у пациенток с ММС по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). (Рис.2.)

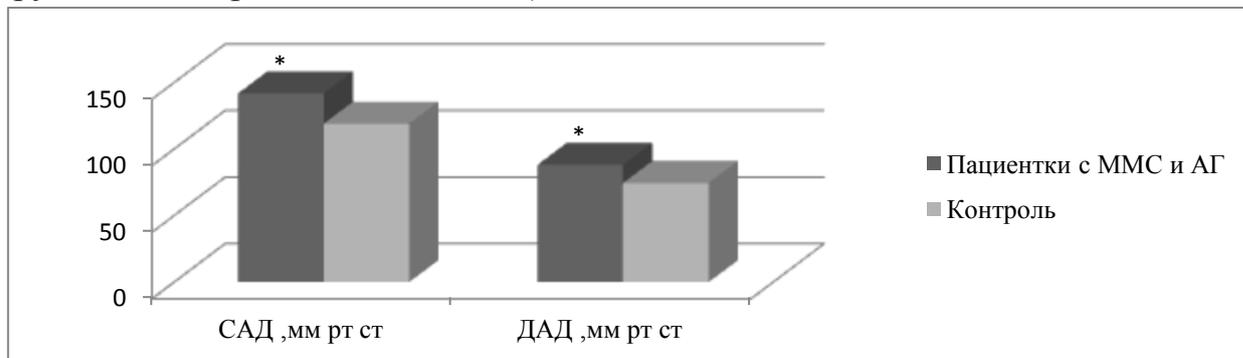


**Рис.2. Сравнение биохимических показателей у женщин с ММС и**

группы контроля, (%).

**Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p < 0,05$**

При анализе показателей офисного САД и ДАД, а так же ЧСС, выявлено, что достоверно выше у женщин в постменопаузе с ММС по сравнению с группой контроля показатели САД -  $141,84 \pm 9,63$  мм рт. ст. против  $119,05 \pm 5,23$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень ДАД и ЧСС в контрольной и исследуемой группе достоверно не отличались (Рис.3.).

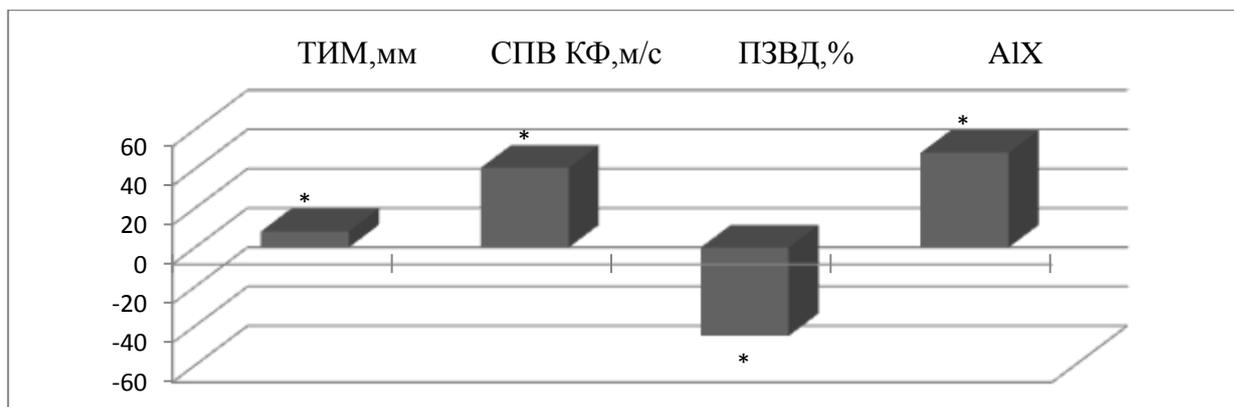


**Рис.3. Сравнение показателей «офисного» АД у женщин с ММС и группы контроля.**

**Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p < 0,05$**

Выявлена прямая зависимость между возрастом и повышением АД, прямая зависимость между уровнем ФСГ и показателями САД и ДАД, а также прямая зависимость между уровнем эстрадиола и показателями САД и ДАД. Была выявлена достоверная положительная корреляция уровня мочевой кислоты с ОТ и уровнями САД и ДАД и процентом ПЗВД. Нами была выявлена достоверная обратная корреляция между показателями гликемии натощак и длительностью менопаузы ( $p < 0,05$ ).

У пациенток с ММС и АГ обнаружены признаки ухудшения эластических свойств артериальной стенки сосудов амортизирующего и резистивного типов. В этой группе пациенток СПВ на 40,6% ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе контроля; ИА выше на 48,2% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у данных пациенток присутствуют признаки эндотелиальной дисфункции. ПЗВД плечевой артерии у них на 45% меньше, чем в группе контроля. (Рис.4.)



**Рис.4. Сравнение показателей ригидности артериальной стенки и эндотелиальной функции у женщин с ММС и группы контроля.**

**Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p < 0,05$**

### **Влияние различных вариантов исследуемой терапии на антропометрические показатели и индекс висцерального ожирения**

При анализе влияния на СПВ различных показателей у пациенток с ММС выявлено, что существует достаточно сильная взаимосвязь между уровнем С-пептида и СПВ ( $r=0,7692$ ,  $p=0,003$ ), что подтверждает влияние ИР на состояние сосудистой стенки при ММС. Корреляция СПВ и С-пептида выявлена с весом, ОТ, и ИМТ, что подтверждает предыдущий вывод и соответствует существующим представлениям о состоянии сосудистой стенки у пациенток с МС.

Показатель толщины КИМ в среднем выше на 8,23% ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля. Выявлена умеренная взаимосвязь между длительностью АГ и КИМ. Была выявлена прямая положительная корреляция величины КИМ с уровнем САД ( $r=0,61$ ,  $p < 0,01$ ), сильная положительная корреляция с ОХС, возрастом ( $r=0,7$ ,  $p < 0,01$ ). В нашей работе отмечалась также умеренная положительная взаимосвязь между ОТ и КИМ, КИМ и ХС ЛПНП, КИМ и уровнем ТГ, что характерно для пациенток в постменопаузе с АГ.

При корреляционном анализе было показано, что в группе пациенток с ММС существовала достоверная положительная связь между уровнем эстрадиола и показателем эндотелий-зависимого прироста диаметра плечевой артерии.

При назначении исследуемой терапии выявлено, что у пациенток, принимающих фиксированную комбинацию ситаглиптин/ метформин и  $17\beta$  – эстрадиол/дросперинон (группа 1) было отмечено клинически значимое снижение веса на 10,9% ( $p < 0,05$ ). У пациенток, использующих метформин +  $17\beta$  – эстрадиол/ дросперинон (группа 2) снижение веса составило соответственно 9,6%, и в группе принимающих комбинированный препарат сибутрамин/ МКЦ +  $17\beta$  – эстрадиол/ дросперинон (группа 3) также наблюдалось снижение веса на

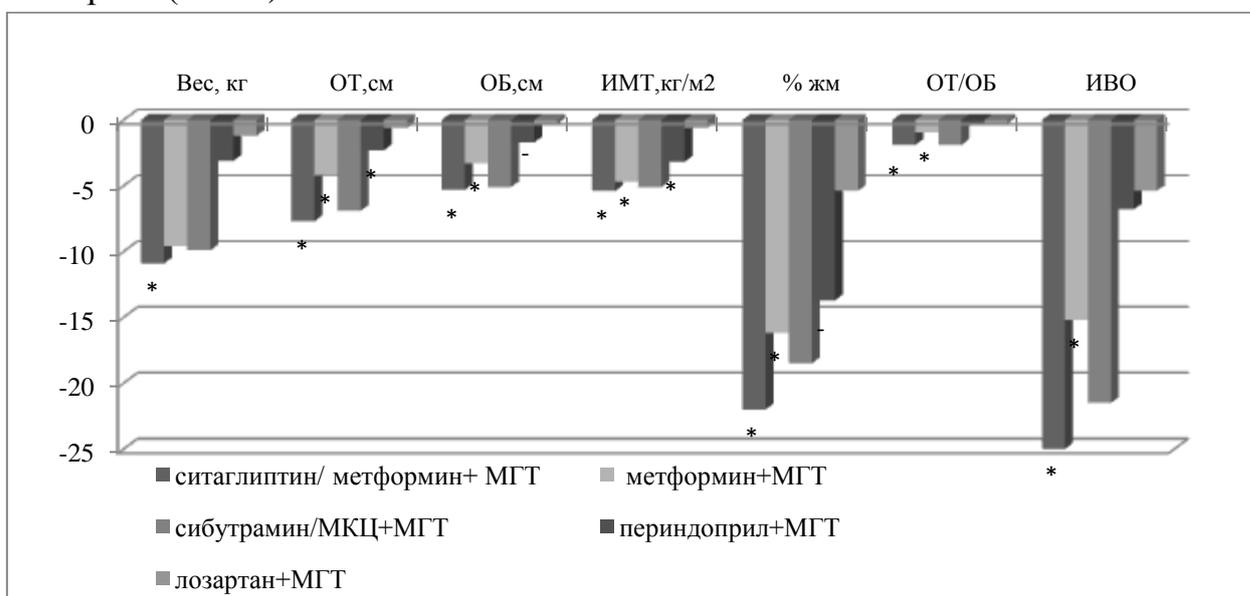
9,9% ( $p<0,05$ ), (все 3 группы дополнительно к медикаментозной терапии подвергались модификации образа жизни).

При анализе данных импедансометрии выявлено статистически значимое снижение процентного соотношения жировой ткани в группах ситаглиптин/метформин +  $17\beta$  – эстрадиол/2 мг дросперинон, метформин+ $17\beta$  – эстрадиол/2 мг дросперинон и сибутрамин/МКЦ+ $17\beta$  – эстрадиол/ дросперинон – 22%, 16,2% и 18,5% соответственно ( $p<0,05$ ).

В группе 1 соотношение ОТ/ОБ уменьшилось на 1,9% ( $p<0,05$ ) за 36 недель терапии, в группе 2 – на 0,97%, в группе 3 – на 1,9% ( $p<0,05$ )

При оценке данных выявлено снижение индекса висцерального ожирения в группе 1 на 25% ( $p<0,05$ ), группе 2 – 15,2% , группе 3 – 21,5% ( $p<0,05$ ).

На гипотензивной терапии изменения массы тела, ОТ/ОБ, % жировой ткани и индекс висцерального ожирения не отличались от такового у группы контроля (Рис.5.).



**Рис. 5. Динамика антропометрических показателей на различных режимах терапии, (%)**

Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p<0,05$

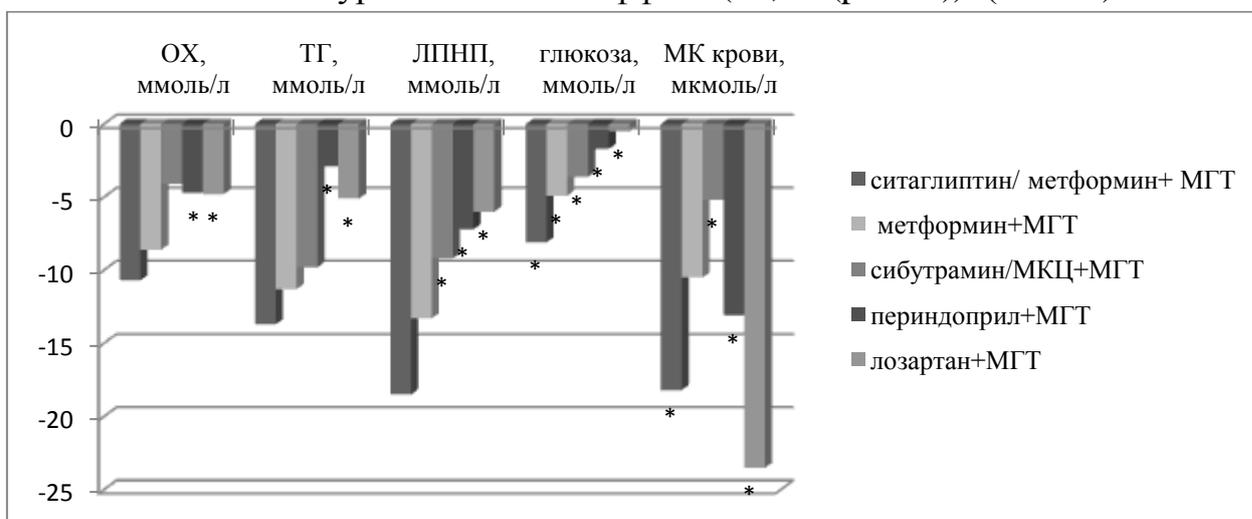
### **Влияние различных вариантов исследуемой терапии на биохимические показатели.**

Среди показателей липидного спектра крови в группе 1 зарегистрирована положительная динамика снижения концентрации общего ХС на 10,7%, содержания ТГ на 13,7% и ЛПНП на 18,5% соответственно. В группе 2 динамика снижения концентрации общего ХС составила 8,6%, содержания ТГ - 11,3% и ЛПНП на 13,3% соответственно ( $p<0,05$  во всех случаях). В группе 3 зарегистрировано снижения концентрации общего ХС составила 4,1%, содержания ТГ - 9,8% и ЛПНП на 9,2% соответственно ( $p<0,05$ ). При

комбинированной терапии периндоприл+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон достоверно ( $p<0,05$ ) снизились уровни общего ХС, ЛПНП, ТГ на 4,7% и 7,2%, 5,1% соответственно. В группе лозартан+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон также отмечалось снижение данных показателей на 4,8% и 6,0%, 2,9% соответственно ( $p<0,05$  во всех случаях).

При исследовании гликемии натощак было отмечено снижение уровня глюкозы на 4,9% и 3,6% соответственно в группах метформин+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон и сибутрамин/ МКЦ+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон. На гипотензивной терапии периндоприл+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон выявлено снижение гликемии натощак на 1,7% ( $p<0.05$ ), что сопоставимо с действием лозартан+17 $\beta$  – эстрадиол/ дрозперинон (0,58% ( $p<0.05$ )). Максимальный эффект наблюдался при приеме ситаглиптин/ метформин+17 $\beta$  – эстрадиол/2 мг дрозперинон (8,1% ( $p<0.05$ )).

При оценке влияния на уровень мочевой кислоты были выявлены достоверные различия. В группах 1 и 3 было выявлено снижение ее уровня соответственно на 18,2% и 5,2% ( $p<0.05$ ). Снижение МК крови при приеме периндоприл+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон составило 13,1% ( $p<0.05$ ). Комбинированная терапия лозартан+17 $\beta$  – эстрадиол/ дрозперинон показала максимальный гипоурикемический эффект (23,5% ( $p<0.05$ )). (Рис. 6.)



**Рис.6. Влияние сравниваемых режимов терапии на липидный, углеводный и пуриновый обмен у пациенток с ММС, (%).**

Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p<0,05$

#### **Влияние различных вариантов исследуемой терапии на показатели инсулинорезистентности**

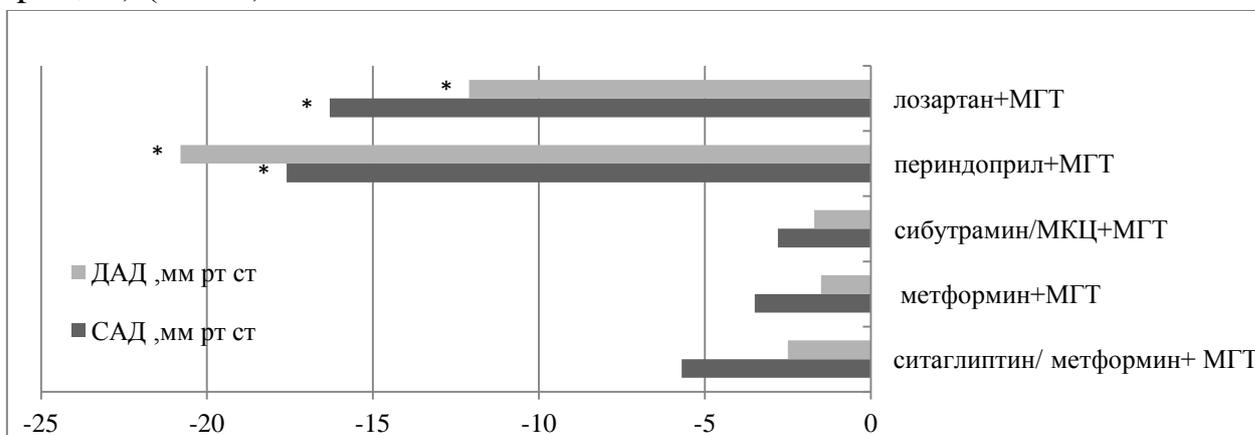
Максимальный эффект снижения С-пептида на 29,6% наблюдался при приеме ситаглиптин/метформин+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон ( $p<0,05$ ), сопоставимое действие с метформин+17 $\beta$  – эстрадиол/дрозперинон – на 28,2% ( $p<0,05$ ). В режиме комбинированной терапии сибутрамин/МКЦ+17 $\beta$  –

эстадиол/ дросперинон обеспечивает снижение на 18,4% ( $p<0,05$ ). При терапии периндоприл+17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон снижение С- пептида составило 5,3% ( $p<0,05$ ). В режиме лозартан+17 $\beta$  – эстадиол/ дросперинон -4,1% ( $p<0,05$ ).

При анализе полученных данных о влиянии на индекс инсулинорезистентности (НОМА - IR) выявлено снижение данного показателя во всех группах, в группе 1 на 41,9 % ( $p<0,05$ ), в группе 2 – на 35,5 % ( $p<0,05$ ) и в группе 3 – на 28,9% ( $p<0,05$ ). На гипотензивной терапии периндоприл+17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон выявлено снижение индекса инсулинорезистентности (НОМА - IR) на 11,7% ( $p<0,05$ ), что сопоставимо с действием лозартан+17 $\beta$  – эстадиол/ дросперинон (10,58% ( $p<0,05$ )).

### **Влияние различных вариантов исследуемой терапии на показатели АД**

При анализе полученных данных выявлено снижение показателей САД, ДАД на 5,7%, 2,5% соответственно в группе 1, в группе 2 – на 3,5%, 1,5% соответственно и в группе 3 – на 2,8%, 1,7% соответственно. Комбинированная терапия лозартан+17 $\beta$  – эстадиол/ дросперинон позволяет добиться снижения САД и ДАД на 16,3% и 12,1% соответственно ( $p<0,05$ ). Наибольшим гипотензивным потенциалом обладает комбинированная терапия периндоприл+17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон (-17,6% САД и -20,8% ДАД,  $p<0,05$ ) (Рис.7.).



**Рис.7. Влияние сравниваемых режимов терапии на показатели АД у пациенток с ММС, (%).**

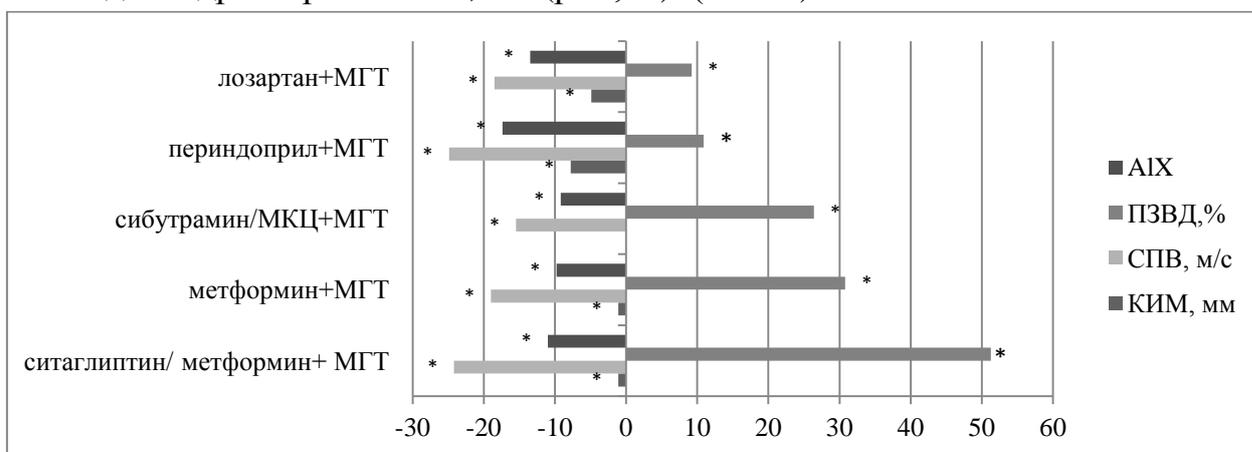
Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p<0,05$

### **Влияние различных вариантов исследуемой терапии на показатели эластичности артериальной стенки амортизирующих и резистивных сосудов**

Максимальный ангиопротективный эффект в отношении амортизирующих сосудов в режиме комбинированной терапии оказывает периндоприл+17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон обеспечивая снижение СПВ на 24,9% ( $p<0,05$ ), а при применении ситаглиптин/ метформин+17 $\beta$  –

эстадиол/дрозперинон (20,2% (p<0,05)) Применение периндоприл+17β – эстадиол/дрозперинон представляется предпочтительным с позиции благоприятного влияния на ригидность стенки резистивных сосудов: снижение ИА на 11% (p<0,05). Это больше, чем при применении терапии метформин+17β – эстадиол/дрозперинон (-9,8%, p<0,05) или сибутрамин/МКЦ+17β – эстадиол/дрозперинон (9,2%, p<0,05). Снижение СПВ на фоне терапии метформин+17β – эстадиол/дрозперинон составляет 19% (p<0,05). Комбинированная терапия лозартан+17β – эстадиол/ дрозперинон имеет преимущество в отношении показателя СПВ (-18,5%, p<0,05)

В режиме комбинированной терапии максимальный результат в улучшении эндотелиальной функции достигнут при назначении ситаглиптин/ метформин+17β – эстадиол/дрозперинон: 17,5% прироста диаметра плечевой артерии (p<0,05). Метформин+17β – эстадиол/дрозперинон и сибутрамин/МКЦ 10 мг+ 17β – эстадиол/дрозперинон значительно уступают в снижении эндотелиальной дисфункции - увеличение диаметра плечевой артерии при ПЗВД на 15,3% и 13,8% (p<0,05), соответственно. Снижение СПВ на фоне терапии периндоприл+17β – эстадиол/дрозперинон составило 24,9% (p<0,05), а при приеме лозартан+17β – эстадиол/ дрозперинон – 18,5 % (p<0,05). (Рис.8.)



**Рис.8. Влияние сравниваемых режимов терапии на показатели эластичности артериальной стенки амортизирующих и резистивных сосудов у пациенток с ММС, (%).**

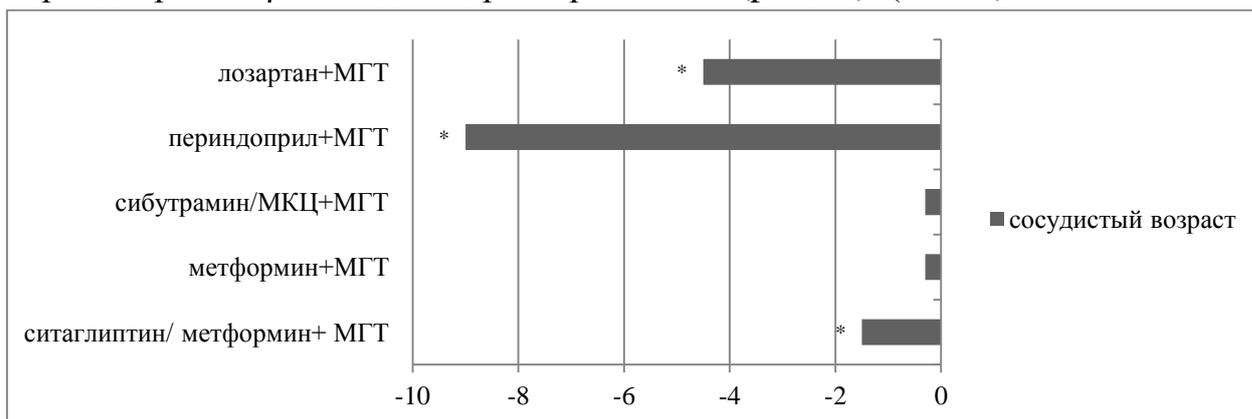
Примечание: \* - в сравнении с группой контроля, p<0,05

#### **Влияние различных вариантов терапии на функциональное состояние почек**

При анализе полученных данных о влиянии на функциональное состояние почек во всех группах выявлено незначительное улучшение данных показателей, однако степень улучшения была клинически невыражена.

### Влияние различных вариантов терапии на сосудистый возраст

При анализе данных выявлено небольшое, но статистически достоверное снижение сосудистого возраста после 36 недель терапии в группе ситаглиптин/ метформин+17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон на 1,5% ( $p<0,05$ ), а в группах метформин+17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон и сибутрамин/МКЦ+17 $\beta$  – эстадиол/ дросперинон на 0,3% ( $p<0,05$ ). Сочетание лозартан+17 $\beta$  – эстадиол/ дросперинон позволяет добиться снижения сосудистого возраста на 6,8% ( $p<0,05$ ). Наибольший эффект оказывает комбинированная терапия периндоприл+17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон 9% ( $p<0,05$ ). (Рис.9.)



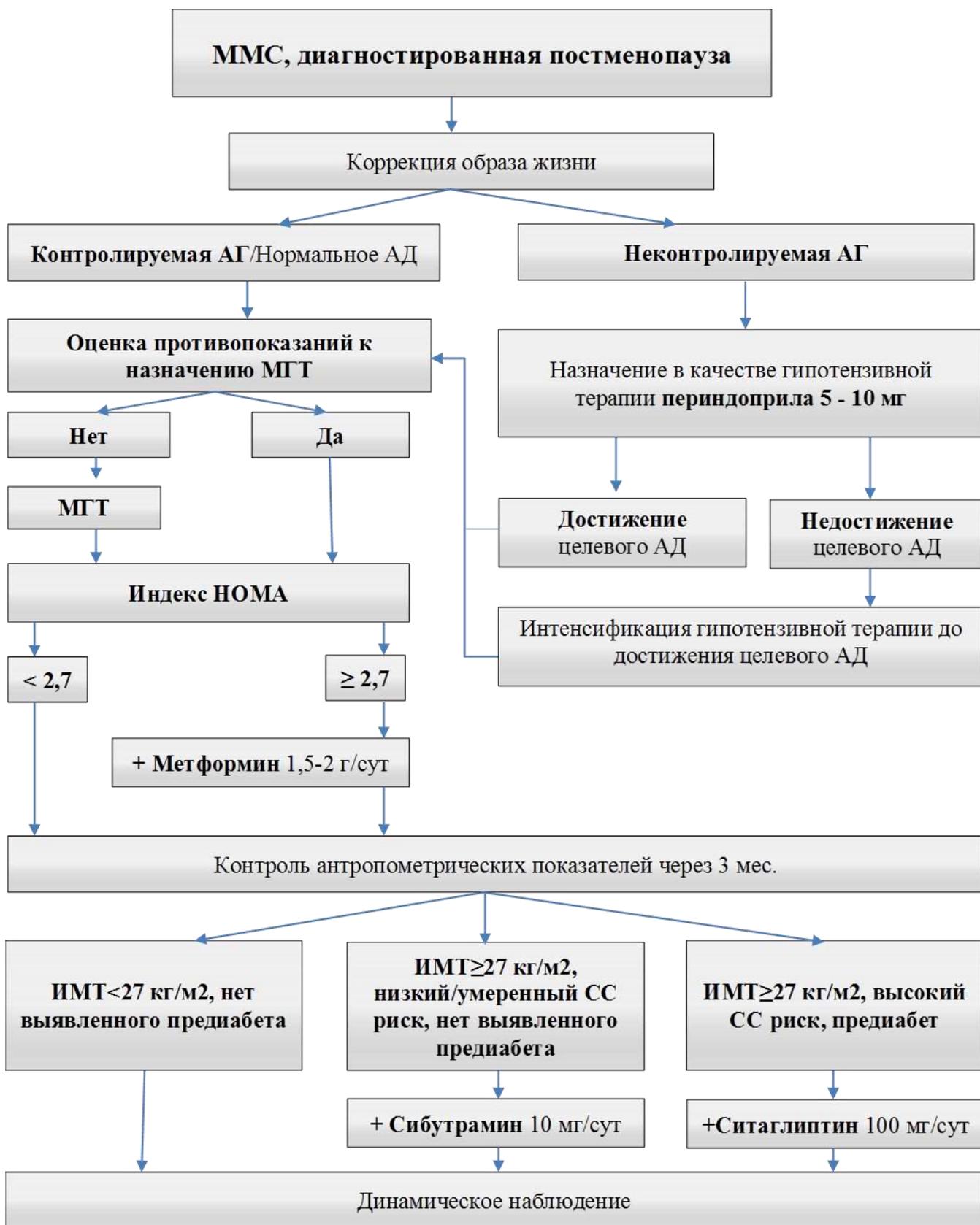
**Рис.9. Влияние сравниваемых режимов терапии на сосудистый возраст у пациенток с ММС, (%).**

Примечание: \* - в сравнении с группой контроля,  $p<0,05$

### Влияние различных вариантов терапии на когнитивные и психоэмоциональные показатели

При оценке ММИ во всех группах выявлено достоверное снижение нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств. При оценке эмоционального состояния пациенток по соответствующей шкале Бека во всех группах отмечено статистически достоверное улучшение психо-эмоционального состояния.

Таким образом, выявлено, что ММС у женщин характеризуется выраженными нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена, эстроген-дефицитом, ухудшением состояния сосудистой стенки, эндотелиальной функции и психоэмоционального статуса. Применение комбинированной терапии метформином, ситаглиптином и 17 $\beta$  – эстадиол/дросперинон, а также гипотензивная терапия периндоприлом позволяет существенно улучшить состояние пациенток. На основании этих данных практическому врачу может быть предложен следующий алгоритм действий при терапии ММС у женщин (Рис.10.):



**Рис.10. Алгоритм действий врача при терапии ММС у женщин в постменопаузе.**

## **Выводы**

1. Установлено, что при наличии ММС у пациенток в постменопаузе в сравнении с пациентками в постменопаузе без ММС достоверно ухудшаются антропометрические показатели, чаще встречаются нарушения углеводного и липидного обмена, АГ, психоэмоциональные и нейровегетативные расстройства, а также наблюдается негативное влияние ММС на показатели, характеризующие эндотелиальную функцию и состояние сосудистой стенки.
2. Степень повышения САД и ДАД, выраженность эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности при ММС прямо коррелируют с длительностью менопаузы и степенью эстрогендефицита.
3. Применение МГТ в комбинации с метформином при ММС приводит к снижению ИР, улучшению показателей липидного, углеводного обмена, коррекции сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции.
4. При наличии выраженного ожирения показано добавление к комбинации МГТ сибутрамина, что приводит к более выраженному положительному влиянию на антропометрические показатели.
5. Сочетание МГТ с метформином и ситаглиптином при выявленных нарушениях углеводного обмена эффективно для коррекции ИР, абдоминального ожирения и оказывает положительный эффект на эластические свойства артериальной стенки и эндотелиальную функцию.
6. Лечение АГ у пациенток с ММС на фоне МГТ периндоприлом и лозартаном эффективно и безопасно. Отмечено более выраженное благоприятное влияние периндоприла на снижение САД, улучшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки и коррекцию эндотелиальной дисфункции.

## **Практические рекомендации**

1. Обследование пациенток с ММС должно включать в себя оценку антропометрических показателей, наследственности, пищевого поведения, биохимических показателей крови, уровня половых гормонов и ТТГ, состояния сосудистой стенки и эндотелиальной функции.
2. Рекомендовано назначение МГТ и метформина при отсутствии достижения терапевтических целей у пациенток с ММС. Добавление ситаглиптина рекомендовано при выявленном предиабете в качестве профилактики риска развития СД 2 типа. Добавление сибутрамин/микрористаллическая целлюлоза рекомендовано для уменьшения выраженности ключевого компонента ММС — абдоминального ожирения.
3. Рекомендовано применение периндоприла в качестве гипотензивной терапии у женщин с ММС, в постменопаузе и АГ ввиду плейотропного

влияния периндоприла (выраженный кардио-, ангио- и нефропротективный эффект).

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Одним из направлений следует считать изучение перспектив воздействия менопаузальной гормональной терапии на риски развития ССЗ и СД2 у женщин с ММС, а также поиск наиболее эффективных режимов комбинированной терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения в условиях реальной клинической практики.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома / Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю. (Дворянинова В. Ю.), Смирнова В.О. // Альманах клинической медицины. - 2015. - № S1. - С. 51-59.

2. Возможности менопаузальной гормональной терапии в коррекции метаболических нарушений и ангиопротекции у женщин в постменопаузе / Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю. (Дворянинова В. Ю.), Смирнова В.О. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №. 4. – С. 70-75.

3. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Недогода С.В., Палашкин Р.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. (Дворянинова В. Ю.)// Кардиология Терапия. – 2016. – № 11(128). – С. 5-9.

4. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. (Дворянинова В. Ю.), Палашкин Р.В. // Кардиология– 2017. – № 57:2. – С. 5–11.

5. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны / Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Юдина Ю.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. (Дворянинова В. Ю.), Палашкин Р.В. // Кардиология. - 2017. - Т. 57. - № 3. - С. 31-38.

6. Возможности дополнительной ангиопротекции и коррекция метаболических нарушений при лечении фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю. (Дворянинова В. Ю.), Палашкин Р.В., Смирнова В.О., Попова Е.А. // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 4 (156). - С. 67-74.

7. Особенности антигипертензивной терапии при ожирении / Недогода С. В., Саласюк, А. С., Барыкина, И. Н., Цома, В. В., Чумачек, Е. В., & Хрипаева, В.Ю. (Дворянинова В. Ю.)// Медицинский совет. – 2014. – №. 17.

8. Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома/ Недогода С. В., Барыкина, И. Н., Саласюк, А. С., Хрипаева, В. Ю.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка  
ГУ – гиперурикемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИА – индекс аугментации  
ИВДАД – индекс времени диастолического артериального давления  
ИВСАД – индекс времени систолического артериального давления  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МАУ – микроальбуминурия  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МК – мочевая кислота  
МС – метаболический синдром  
ОХ – общий холестерин  
ОТ – объем талии  
ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация  
ПОМ – поражение органов-мишеней  
САД – систолическое артериальное давление  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СПВ – скорость распространения пульсовой волны  
СРБ – С-реактивный белок  
ТГ – триглицериды  
ТИМ – толщина интима-медиа сонной артерии  
УЗДГ – ультразвуковая доплерография

**Дворянинова Виктория Юрьевна**

**Оптимизация органопротекции у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в постменопаузе.**

14.01.04 Внутренние болезни

*Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук*

Подписано в печать **2018**.  
Формат 60x84/16. Тираж 100 экз.  
Бумага офс. Уч.-печ. л. 1,0. Заказ **№** .

Волгоградский государственный медицинский университет.  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.  
Издательство ВолгГМУ.  
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.